

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタ
ミン二塩酸塩
[一 般 名] ヒスタミン二塩酸塩
[申 請 者 名] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、以下の承認条件を付した上で、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年、原体は毒薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 8 月 20 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	アレルギースクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩
[一 般 名]	ヒスタミン二塩酸塩
[申 請 者 名]	日本たばこ産業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 22 日
[剤形・含量]	1 バイアル (2 mL) 中にヒスタミン二塩酸塩 20 mg を含有する液剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8 の 2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 27 年 8 月 20 日

[販 売 名] アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩
[一 般 名] ヒスタミン二塩酸塩
[申 請 者 名] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 12 月 22 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩（以下、「本剤」）のアレルゲンによる皮膚反応の陽性対照としての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 診断
 アレルゲンによる皮膚反応の陽性対照
[用法・用量] 診断
 通常乱刺（プリック）又は切皮（スクラッチ）法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ、本剤 1 滴を滴下し、アレルゲン検査時の陽性対照とする。

審査報告 (1)

平成 27 年 6 月 23 日

I. 申請品目

[販 売 名]	スクラッチヒスタミン二塩酸塩陽性対照液「トリイ」 (申請時)
[一 般 名]	ヒスタミン二塩酸塩
[申 請 者 名]	日本たばこ産業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 22 日
[剤形・含量]	1 バイアル (2 mL) 中にヒスタミン二塩酸塩 20 mg を含有する液剤
[申請時効能・効果]	診断 アレルギー診断を行う際の皮膚反応の陽性対照
[申請時用法・用量]	診断 通常乱刺 (プリック) 又は切皮 (スクラッチ) 法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ、本剤 1 滴を滴下し、アレルギー検査時の陽性対照とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

スクラッチヒスタミン二塩酸塩陽性対照液「トリイ」 (以下、「本剤」) は、ヒスタミン二塩酸塩を有効成分とする、アレルギーを特定するアレルギー皮膚テスト (プリックテスト又はスクラッチテスト) 実施時の陽性対照用製剤である。本剤は、ALK-Abelló A/S 社 (デンマーク) で開発され、1985 年にスイスで承認されて以来、2014 年現在、欧州及び中国の 18 カ国で承認されている。本邦においては、ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン 2013 (日本ラテックスアレルギー研究会ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン作成委員会, 協和企画, 2013) 及び食物アレルギー診療ガイドライン 2012 (日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会, 協和企画, 2011) でヒスタミン二塩酸塩溶液の同用途での使用が推奨されており、個々の医師がヒスタミン二塩酸塩溶液を試薬から調製して使用しているが、溶液調製の煩雑さ、調製方法の違いによる反応性の違い、溶液の安定性等が問題となっている。このような状況から、一般社団法人日本アレルギー学会及び日本小児アレルギー学会から厚生労働省に医療上の必要性の高い医薬品として要望書が提出され、2012 年 4 月 6 日付医政研発 0406 第 2 号、薬食審査発 0406 第 2 号厚生労働省医政局研究開発振興課長及び医薬食品局審査管理課長の連名通知により、ヒスタミン二塩酸塩について、成人及び小児におけるアレルギー皮膚テスト実施時の陽性対照薬として、本剤の開発企業の募集が行われた。日本たばこ産業株式会社及び鳥居薬品株式会社は、本剤を共同開発することとし、第Ⅲ相試験を実施した上で、当該試験成績等に基づき、今般、本剤の製造販売承認申請に至った。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は無色の結晶又は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係

数及び結晶形について検討されている。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV/Vis」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-NMR）及び質量分析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は [] を出発物質として、 [] の [] 工程、 [] の [] 工程及び []（ [] ）工程により製造される。

重要工程として、 [] の [] 工程及び [] の []（ [] ）工程が設定され、重要中間体として [] が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験 [IR、定性反応（塩化物）]、pH、純度試験 [溶状、硫酸塩、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）]、乾燥減量、強熱残分及び定量法（滴定終点検出法）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表1：原薬の安定性試験

試験名	基準バッチ	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3ロット	5℃	褐色ガラス容器 +ポリプロピレン製キャップ (シーリング部： [] ^a 製)	36ヵ月
加速試験		25℃、60%RH		6ヵ月

a： []

原薬のリテスト期間は、ポリプロピレン製キャップ（シーリング部分： []（ [] ）製）付き褐色ガラス容器に入れ、遮光して2～8℃で保存するとき36ヵ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアル（2 mL）あたり、原薬 20 mg を含有する液剤である。製剤には、フェノール、濃グリセリン、塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム二水和物、リン酸二水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸及び注射用水が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は溶解、無菌ろ過、希釈・安定化、充填及び包装・表示からなる工程により製造される。なお、 [] 工程に工程管理項目が設定され、重要工程として管理されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（HPLC-UV）、pH、不溶性異物、不

溶性微粒子、無菌、フェノール含量及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2：製剤の安定性試験

試験名	基準バッチ	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 2ロット	5℃	無色ガラスバイアル + [REDACTED] ゴム栓 + スクリューキャップ	36 ヶ月
加速試験	実生産スケール 1ロット	25℃		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、[REDACTED] ゴム栓付き無色ガラスバイアルに充填し、スクリューキャップを締め、遮光して 2~8℃で保存するとき 36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

<審査の概略>

申請者は、新たな非臨床薬物動態試験及び臨床薬理試験を実施しなかった理由について、以下のよう
に説明した。ヒスタミンはほぼすべての哺乳動物の組織内で生成される内因性物質であり、未変化体又
は代謝物として速やかに尿中に排泄される。本剤をプリック法及びスクラッチ法で投与したときに表皮
層に取り込まれるヒスタミン量は、皮膚及び血液中に存在する内因性ヒスタミン量と比較して、検出す
ることは困難と考えられる程のごく微量であることから、新たに非臨床薬物動態試験及び臨床薬理試験
を実施する必要はないと判断した。

機構は、申請者の説明を踏まえ、新たな非臨床薬物動態試験及び臨床薬理試験を実施しないことにつ
いて、特段の問題はないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、評価資料として国内臨床試験 1 試験の成績が提出された。

(1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1、試験番号 JTE-350、20 年 月～20 年 月)

健康成人を対象に、スクラッチヒスタミン二塩酸塩陽性対照液「トリイ」(以下、「本剤」)の、皮膚プリックテスト (skin prick test) (以下、「SPT」)における陽性対照薬としての妥当性を確認する目的で、国内 1 施設において無作為化二重盲検試験 (目標症例数 30 例)が実施された。

前腕屈側部の異なる箇所、本剤及び陰性対照薬 (アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」)各 1 滴が、定められた順序で付属のスポイトにて滴下された。各滴下部の皮膚表面にプリック法で傷をつけ、プリック実施 15 分後の膨疹径及び紅斑径を計測し、膨疹の平均径 (長径と短径の平均値)が 3 mm 以上が陽性とされた。陽性の判定は二重盲検下で実施された。

同意を取得した 57 例のうち、30 例に治験薬が投与された。治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set (以下、「FAS」)とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は本剤滴下部位の膨疹 (平均径)の陽性率 ((本剤滴下部位の膨疹 (平均径)での陽性者/SPT実施症例数)×100)とされた。被験者30例において、本剤滴下部位の膨疹 (平均径)はすべて3 mm以上であり、陽性率 [95%信頼区間]は100% (30/30例) [88.4, 100.0]であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定された評価の基準である75%を上回った。なお、陰性対照薬滴下部位の膨疹 (平均径)の陽性被験者はいなかった。

副次評価項目とされた本剤滴下部位の膨疹 (長径)の陽性率 ((本剤滴下部位の膨疹 (長径)での陽性者/SPT 実施症例数)×100)について、被験者 30 例において本剤滴下部位の膨疹 (長径)はすべて 3 mm 以上であり、陽性率 [95%信頼区間]は 100% (30/30 例) [88.4, 100.0]であった。

本剤滴下部位の膨疹の長径、短径及び平均径 (平均値±標準偏差)は、それぞれ 8.65±1.66 mm、6.87±1.04 mm 及び 7.758±1.051 mm であり、陰性対照薬では膨疹は認められなかった。本剤滴下部位の紅斑の長径、短径及び平均径 (平均値±標準偏差)は、それぞれ 34.42±9.79 mm、24.50±7.40 mm 及び 29.458±8.103 mm であり、陰性対照薬では、それぞれ 3.52±1.02 mm、2.88±0.87 mm 及び 3.200±0.915 mm であった。

安全性について、有害事象及び SPT 実施部位における自覚症状及び他覚所見を評価した。有害事象は認められなかった。2 時間後調査時まで SPT 実施部位における自覚症状及び他覚所見を調査した結果、SPT 実施部位における自覚症状及び他覚所見は、表 3 のとおりであった。

表 3：SPT 実施部位における自覚症状及び他覚所見（安全性解析対象集団）

症状	本剤		陰性対照薬	
	テスト実施～ 2時間後まで	2時間後	テスト実施～ 2時間後まで	2時間後
症状「有」	30 (100%)	1 (3.3%)	29 (96.7%)	0 (0%)
かゆみ	26 (86.7%)	0 (0%)	2 (6.7%)	0 (0%)
痛み	2 (6.7%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0 (0%)
膨疹	30 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
紅斑	30 (100%)	1 (3.3%)	29 (96.7%)	0 (0%)
その他	0 (0%)	0 (0%)	1* (3.3%)	0 (0%)

N=30

症例数 (%)

* 違和感

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明した。本剤は、欧州等にて古くからSPTの陽性対照薬として承認され、使用されている。また、国内においても、ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン2013（日本ラテックスアレルギー研究会ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン作成委員会，協和企画，2013）（以下、「ラテックスアレルギーガイドライン」）及び食物アレルギー診療ガイドライン2012（日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会，協和企画，2011）（以下、「食物アレルギーガイドライン」）によると、陽性対照としてヒスタミン二塩酸塩10 mg/mL溶液を用いて皮膚テストを行うとされている。ヒスタミン二塩酸塩10 mg/mL溶液は、有効性、忍容性及び安全性が認められたSPT実施時の陽性対照薬として、成人、小児共に世界的に医療現場にて汎用されていることから、この使用方法における本剤の有効性を評価するためには、第Ⅲ相試験Ⅰ試験のみを行うことで十分と考えた。第Ⅲ相試験においては、健康成人30例を対象に本剤をプリック法にて投与した結果、全ての患者で膨疹径は3 mm以上であり、陽性率は100%であった。以上より、本剤のSPT実施時の陽性対照薬としての有効性は検証できたと判断した。

機構は、ヒスタミンは即時型のアレルギー反応の主たる原因物質として広く知られていること、本剤は海外において長年アレルギーの特定の際の SPT 実施時に陽性対象として用いられていること、本邦においてもガイドラインに記載されており、医療現場において試薬が同用途で用いられてきていることに加え、第Ⅲ相試験において、本剤滴下部位の膨疹の陽性率は 100%、陰性対照薬滴下部位の膨疹の陽性率は 0%であったことを踏まえ、本剤の陽性対照薬としての有効性は示されているものと判断した。

(2) 安全性について

申請者は、本剤の安全性について以下のように説明した。本剤の欧州における定期的安全性最新報告（以下、「PSUR」）では、製造販売後の副作用として1995年からのいずれの調査期間においても死亡又はその他の重篤な副作用は報告されていない。また、国内第Ⅲ相試験では有害事象を発現した被験者は認められておらず、有害事象とはされないSPT実施部位における自覚症状及び他覚所見は、本剤及び陰性対照薬の投与により認められたが、いずれも速やかに消失した。したがって、本剤は陽性対照薬として安全であることが確認された。

機構は、本剤の海外製造販売後の安全性情報で認められている副作用は非重篤な事象のみであり、第Ⅲ相試験では有害事象を発現した被験者は認められなかったことに加え、ヒスタミンはアレルギー反応を起こす直接の原因物質であるものの、SPTにより投与されるヒスタミン量は生体内に存在する量と比較してごく微量であることから、本剤の投与により過度な反応、あるいは全身性の反応を起こす可能性は極めて低いと考えられることを踏まえると、本剤の安全性について臨床的に大きな問題はないと考える。

(3) 用法・用量について

機構は、本剤の有効成分であるヒスタミン二塩酸塩の濃度について、10 mg/mLが至適濃度であるのか根拠と共に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒスタミン二塩酸塩1、5及び10 mg/mLを用いてSPTの再現性を検討した報告 (Taudorf E et al., *Allergy* 40: 344-9, 1985) では、1及び5 mg/mLでは本報告で陽性の判定基準とされた15 mm²以上の膨疹を示さない症例があったが、10 mg/mLではすべての症例で15 mm²以上の膨疹が認められており、SPTにおける陽性対照としては再現性が高い10 mg/mLが適切であると結論づけられている。また、SPT実施時におけるヒスタミン二塩酸塩10 mg/mLの陽性率については他にも同様の報告 (Dreborg S et al., *Clin Allergy* 17: 537-50, 1987) があり、その報告では1 mg/mLでは7 mm²以上の膨疹 (膨疹径3 mm以上) を示さない症例があったが、10 mg/mLではすべての症例で7 mm²以上の膨疹が認められている。さらに、本剤の第Ⅲ相試験においても10 mg/mLを使用し、投与全例で評価に十分な反応性が得られている。海外においては、本剤は、販売数から類推すると2003年1月1日から2014年6月30日までに約750万人の患者に投与されているが、1995年1月1日から2014年6月16日までに死亡又はその他の重篤な副作用は報告されず、非重篤な副作用が32件報告 (PSUR for Soluprick Positive control and Soluprick Negative control) されたのみである。安全性について他の濃度と比較したデータはないものの、ヒスタミン二塩酸塩10 mg/mLの使用実績は豊富にあり、その安全性情報から安全性に問題はないと考える。本邦の医療現場では、医師が個々に研究試薬からヒスタミン二塩酸塩溶液を調製し陽性対照として使用しているが、食物アレルギーガイドライン及びラテックスアレルギーガイドラインには「陽性コントロール (ヒスタミン二塩酸塩10 mg/mL) を併用する」と記載されており、使用されているヒスタミン二塩酸塩の濃度は10 mg/mLである。以上のように、陽性対照として重要な高い再現性を示し、安全性に問題がないことから、ヒスタミン二塩酸塩10 mg/mLは至適濃度であると考えられる。

機構は、国内第Ⅲ相試験において、「プリック実施15分後の膨疹径が3 mm以上」が陽性と規定されたこと、国内で既に承認されているスクラッチテストに用いるアレルゲンについては、「15～30分後に膨疹径が対照の2倍以上または5 mm以上」が陽性と規定されていることを踏まえ、本剤による陽性の判断基準の設定根拠及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。膨疹径については、プリックの手技の影響により、1～2 mmの膨疹を生じる可能性があるため (Dreborg S, *The skin prick test: methodological studies and clinical applications. Linköping University Medical Dissertations No. 239, 1987*)、欧州におけるGlobal Allergy and Asthma European Network及びAllergic Rhinitis and its Impact on Asthmaによる公式見解 (Bousquet J et al., *Allergy* 67: 18-24, 2012) 及び欧州での本剤の添付文書でも、本剤の膨疹径が3 mm以上の場合を陽性と規定している。また、本邦においては、ラテックスアレルギーガイドラインにおいて、ヒスタミン二塩酸塩は前腕屈側で3～8 mmの膨疹を作ると明記されており、SPT実施時のヒスタミン二塩酸塩使用により3 mm以上の膨疹径が

認められることが周知されていることから、第Ⅲ相試験にて「膨疹径が3 mm以上を陽性」としたことは妥当と考える。

評価時期については、上記の欧州での公式見解（Bousquet J et al., *Allergy* 67: 18-24, 2012）、欧州での本剤の添付文書、本邦におけるラテックスアレルギーガイドライン及び食物アレルギーガイドラインのいずれでも、プリック実施15分後に判定する旨記載されており、本試験にて「プリック実施15分後」とする評価時期は妥当と考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験では投与方法をプリック法のみとしていた一方で、申請時用法・用量ではプリック法に加えてスクラッチ法も可能としていることを踏まえ、スクラッチ法によっても本剤の有効性が担保されると判断した根拠を示した上で、スクラッチ法による有効性及び安全性はプリック法と同等と考えられるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。プリック法とスクラッチ法はアレルゲンエキスによる皮膚テストとして1960年代から使用されており、松村らが行ったアレルゲンエキスによるプリック、スクラッチ等の術式の検討では、いずれを用いた場合でも、その方法に習熟すればほぼ安定した成績が得られると報告されている（スクラッチ研究班, *アレルギー* 21: 50-63, 1972）。また、国内で鳥居薬品株式会社が販売しているアレルゲンスクラッチエキス「トリイ」72品目の添付文書の用法・用量では、本剤の用法・用量（案）と同じく、プリック（乱刺）法、スクラッチ（切皮）法は区別されていない。具体的な記載は、「通常乱刺または切皮法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ、本品1滴を滴下し、15～30分後に膨疹径が対照の2倍以上または5 mm以上を陽性とする。」であり、アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」が最初に承認された1960年代から本邦の医療現場でスクラッチ法はプリック法と同様に使用されている。以上のように、アレルゲンエキスによる皮膚テストにおいて、スクラッチ法、プリック法ともに習熟すればほぼ安定した成績が得られること、2方法とも区別なく実施されてきた実態を踏まえ、スクラッチ法による本剤の有効性はプリック法と同等であると判断する。

安全性に関して、皮膚テストは、抗原負荷によって肥満細胞から遊離されたヒスタミン等の化学伝達物質の作用を *in vivo* で確認する方法であり、抗原負荷量の少ない方から、プリック法、スクラッチ法、皮内テストとされている（千貫及び森田, *アレルギー・免疫* 17: 116-22, 2010、千貫及び森田, *MB Derma* 203: 19-24, 2013、平井, *Visual Dermatology* 12: 354-7, 2013）。陽性対照としてヒスタミン二塩酸塩が推奨されているラテックスアレルギーガイドライン及び食物アレルギーガイドラインにおいて、皮膚テストとしてスクラッチ法及びプリック法の双方が記載されており、国内の皮膚テストにおいては、スクラッチ法がプリック法と同様に汎用されている。

スクラッチ法は切皮で表皮に傷をつけるため、一般に先端に1 mmの針のあるランセットを用いるプリック法に比べ、ヒスタミンの皮内への浸透量が多くなる可能性がある。本剤の欧州における添付文書においてプリック法では皮内への浸透量は0.003 µLとされており、ヒスタミン換算では0.018 µgとなる。スクラッチ法の傷を3～5 mm（千貫及び森田, *アレルギー・免疫* 17: 116-22, 2010、足立, *MB Derma* 151: 57-64, 2009）とし、プリック法の傷を1 mm程度と仮定した場合、スクラッチ法における傷の面積は最大5倍となり皮内への浸透量も最大5倍になると予想される。ヒト皮膚中に存在する内因性ヒスタミン総量は、公表文献等（Feldberg W et al., *J Physiol* 126: 286-92, 1954、花野ら, 医薬品開発のためのファーマコキネティクス実験法. 477, ソフトサイエンス社, 1985）から算出すると33440 µgであり、スクラッチ法においてプリック法の5倍の浸透量があったとしても0.091 µgに過ぎず、ヒト皮膚中ヒスタミン総量と比較した場合、極めて微量である。以上のことから、スクラッチ法はプリック法に比べてヒス

タミンの皮内への浸透量が多くなる可能性はあるが、ヒト皮膚中の内因性ヒスタミン総量と比べれば極めて微量である。国内第Ⅲ相試験ではスクラッチ法での安全性データはないが、皮内への浸透量を考慮すると、本剤をスクラッチ法で用いた場合にプリック法と比較して安全性に差異が生じるものではないと考える。

機構は、本剤は、小児に対して成人と同じ用法・用量で使用可能と考えられるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒスタミン二塩酸塩10 mg/mLを用いたSPTでは、成人と比べて小児の反応性は低いものの、同様の反応性が得られているとの報告 (Ménardo JL et al., *J Allergy Clin Immunol* 75: 646-51, 1985) がある。また、ヒスタミン二塩酸塩9 mg/mLでの検討結果ではあるが、6歳以上9歳未満の集団では、成人の一集団である51歳以上60歳未満の集団と比較して同様の反応性が認められるとの報告 (Skassa-Brociek W et al., *J Allergy Clin Immunol* 80: 711-6, 1987) がある。すなわち、小児においても成人と同様にヒスタミン二塩酸塩は陽性対照として評価可能な反応性を示すと考える。海外の製造販売後においては、小児に関しては、17歳未満の患者に過敏症1例が自発報告されているのみである。投与患者における小児の比率については不明であるが、小児に対するSPT実施は医療上の必要性があり、海外での医療現場では小児でもヒスタミン二塩酸塩10 mg/mLが用いられている (Palosuo K et al., *J Allergy Clin Immunol* 108: 634-8, 2001、Roberts G et al., *J Allergy Clin Immunol* 115: 1291-6, 2005、Peters RL et al., *J Allergy Clin Immunol* 133: 485-91, 2014、Blumchen K et al., *J Allergy Clin Immunol* 134: 390-8, 2014)。欧州における添付文書並びにGlobal Allergy and Asthma European Network及びAllergic Rhinitis and its Impact on Asthmaによる公式見解 (Bousquet J et al., *Allergy* 67: 18-24, 2012) でも小児の用法・用量は成人と区別されていない。本邦における食物アレルギーガイドライン及びラテックスアレルギーガイドラインには「陽性コントロール (ヒスタミン二塩酸塩10 mg/mL) を併用する」と記載されており、本邦の医療現場では成人と同様の用法・用量で小児に対して使用されている。以上のように、ヒスタミン二塩酸塩10 mg/mLを用いたSPTは、小児においても陽性対照として評価可能な反応性を示し、小児における安全性も成人と大きく異ならないと推定されるため、本剤は小児に対しても成人と同様の用法・用量で使用可能と考える。

機構は、以下のように考える。海外においては、SPTにおける陽性対照液として、1985年にヒスタミン二塩酸塩の濃度が10 mg/mLである本剤が承認されて以降、有効性及び安全性において問題なく使用されていること、本邦においても、ラテックスアレルギーガイドライン及び食物アレルギーガイドラインにSPTの陽性対照としてヒスタミン二塩酸塩10 mg/mL溶液を用いることが記載されており、本邦における医療現場でもヒスタミン二塩酸塩の試薬を10 mg/mL溶液に調製して用いていること、及び第Ⅲ相試験において日本人における本剤10 mg/mLの投与の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の有効成分であるヒスタミンの濃度を10 mg/mLとすることは妥当と考える。また、申請者の説明を踏まえると、スクラッチ法による有効性及び安全性はプリック法と同程度と判断できること、及び小児に対して成人と同様の用法・用量とすることで十分な有効性が得られ、安全性も許容可能と考えられることから、本剤の用法・用量を、以下のとおり設定することが妥当と判断した。添付文書においては、国内第Ⅲ相試験での陽性の基準である「本剤を滴下し、15分後の膨疹径が3 mm以上を陽性反応の目安とする」との基準を、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に記載する必要がある。

【用法・用量】

通常乱刺（プリック）又は切皮（スクラッチ）法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ、本剤1滴を滴下し、アレルギー検査時の陽性対照とする。

（4） 効能・効果について

機構は、第Ⅲ相試験等において、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の効能・効果を、以下のとおり設定することが妥当と判断した。

【効能・効果】

アレルギースクラッチエキスによる皮膚反応の陽性対照

（5） 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。皮膚テストは、IgEが関与するⅠ型アレルギー（喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー）の診断に用いられる（一般社団法人日本アレルギー学会、アレルギー総合ガイドライン2013、協和企画、2013）。鼻アレルギー診療ガイドライン（鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会、鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013年版、ライフ・サイエンス、2013）によると、アレルギー性鼻炎の診断体系については、問診により症状の詳細を確認した上で、各種検査を行い、総合的に診断するとされている。皮膚テストでは、例えば検査前に抗ヒスタミン薬などを服用していると検査結果に影響を及ぼすことが知られており、本剤は皮膚テストの結果の信頼性を高めるために陽性対照液として使用される。皮膚テスト実施時に陽性対照液である本剤を使用することにより、正確な検査結果を得ることが可能となる。したがって、皮膚テストを実施する被験者全員に陽性対照液として本剤を使用することが推奨される。なお、食物アレルギーの診断手順（食物アレルギーガイドライン）及びラテックスアレルギーガイドラインにおいても、詳細な問診及び観察の後、特異的IgE抗体依存性反応の原因アレルゲン同定のために抗体検査や皮膚テストが実施され、皮膚テストを実施する場合は対象となる被験者全員に対して、陽性対照液としてヒスタミン二塩酸塩を使用することが推奨されている。簡便に施行できる皮膚テストは医療現場で各種アレルギーの診断に広く用いられているが、現在国内では検査用薬剤としてのヒスタミン二塩酸塩はなく、研究用試薬が代替利用されたり、陽性対照なしで皮膚テストが実施されたりしている。本剤はその検査環境を改善するとともに、より正確な皮膚テストの普及に貢献すると考える。以上のことから、本剤は皮膚テストを受ける被験者全般に必要な薬剤であると考えられる。

機構は、以下のように考える。ヒスタミン二塩酸塩の溶液は、Ⅰ型アレルギーの診断において実施される皮膚テストの陽性対照液の位置付けで使用される薬剤として確立している。第Ⅲ相試験等において規定された用法・用量の本剤の皮膚テストにおける陽性対照液としての有効性及び安全性が確認された。以上より、皮膚テストの結果の信頼性を担保することを可能とする本剤を医療現場に提供することは意義があると判断した。

（6） 製造販売後の検討事項について

本剤の臨床試験成績において安全性上特段の問題は認められていないことに加え、国内外の医療現場において陽性対照としてのヒスタミンの使用経験が十分あること、本剤投与時の全身の曝露量は限られ

ていること、ヒスタミンの生理活性は既に知られていること等を踏まえると、新たな安全性の懸念はないと考えられることから、本申請に関する医薬品リスク管理計画における追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

(7) 販売名称について

機構は、第 14 回医薬品・医療機器等対策部会の資料 3「医薬品類似性検討ワーキンググループ検討結果」の「アレルギー剤の販売名変更の対応について」(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/11/dl/s1105-2c.pdf>)を参考に、本剤の販売名を再検討することを求めたところ、申請者より「アレルギースクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩」に販売名を変更するとの回答が得られ、機構はこの案を妥当と判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤のアレルギースクラッチエキスによる皮膚反応の陽性対照液としての有効性は示され、本剤を使用することにより得られるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩
[一 般 名]	ヒスタミン二塩酸塩
[申 請 者 名]	日本たばこ産業株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 12 月 22 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

(1) 有効性について

ヒスタミンは即時型のアレルギー反応の主たる原因物質として広く知られていること、アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩（以下、「本剤」）は海外において長年アレルギー特定のための皮膚プリックテスト（以下、「SPT」）実施時に陽性対照として用いられていること、海外はもとより本邦においてもガイドラインに記載されており、医療現場において研究用試薬からヒスタミン二塩酸塩溶液を調製し用いられていること、及び国内第Ⅲ相試験において期待される結果が得られたことを踏まえると、本剤の陽性対照液としての有効性は示されているものとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 安全性について

本剤の海外製造販売後に認められている副作用は非重篤な事象のみであること、国内第Ⅲ相試験では有害事象を発現した被験者は認められなかったこと、及び SPT により投与されるヒスタミン量はごく微量であり、有害反応を起こす可能性は極めて低いと考えられることを踏まえると、本剤の安全性について臨床的に大きな問題はないとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) 用法・用量について

国内外の医療現場においては、SPT における陽性対照液として、10 mg/mL の濃度のヒスタミン二塩酸塩が有効性及び安全性において問題なく使用されていること、及び国内第Ⅲ相試験において本剤 10 mg/mL の日本人での有効性及び安全性が示されたことから、本剤の有効成分であるヒスタミン二塩酸塩の濃度を 10 mg/mL とすることは妥当とした機構の意見は、専門委員より支持された。

また、国内第Ⅲ相試験においては、プリック法しか実施されていなかったものの、本邦においてアレルギー皮膚テストとしてスクラッチ法、プリック法ともに習熟すればほぼ安定した成績が得られることが既に報告されており、プリック法とスクラッチ法が共に使用されていること、及びスクラッチ法により体内に取り込まれるヒスタミン量も極めて微量であることを踏まえると、スクラッチ法での本剤の使

用に有効性及び安全性に関する大きな問題はないと考えられることから、本剤はプリック法及びスクラッチ法のいずれにも用いることが可能とした機構の判断、並びに小児に対しても、成人と同様の反応性が得られることが報告されており、海外製造販売後において小児で特段の安全性上の懸念は示されておらず、医療現場において実際に小児での SPT 実施時にヒスタミン二塩酸塩が陽性対照として用いられていることを踏まえ、小児にも使用可能とすることが適切とした機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の議論を踏まえ、本剤の用法・用量は、申請のとおり以下のとおりとすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[用法・用量]

診断

通常乱刺（プリック）又は切皮（スクラッチ）法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ、本剤 1 滴を滴下し、アレルギー検査時の陽性対照とする。

一方、[用法・用量に関連する使用上の注意]について、欧州における添付文書等を踏まえ、プリック実施 15 分後に膨疹径が 3 mm 以上であることを陽性反応の目安とし、その旨添付文書に記載することが適切とした機構の判断について、専門委員より、薬理学的に同じ力価を持つ物質に対する皮膚反応は皮膚の状態により大きく異なり、そのために被疑物質の膨疹径の絶対値ではなく、陽性対照である本剤による膨疹との比較によっても診断を行うこととなるため、本剤に対する陽性反応の基準あるいは目安として 3 mm 以上との値を情報提供することは不適切との意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、以下のとおりの注意喚起を添付文書上の用法・用量に関連する使用上の注意に記載するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたことから、機構はこれを了承した。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤を滴下すると、15 分後に通常 3 mm 以上の膨疹が形成される。

(4) 効能・効果について

国内第Ⅲ相試験等において本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の効能・効果を、既承認の陰性対照の効能・効果と同様に、「アレルギースクラッチエキスによる皮膚反応の陽性対照」と設定することが妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。一方で、申請者より、本剤は、例えば食品等の既承認のアレルギースクラッチエキス以外の物質を用いた皮膚テストにも必要とされることも考慮した効能・効果とすることが適切との意見が出された。以上を踏まえ、最終的に機構は、本剤の効能・効果は以下のとおりとすることが適切と判断した。

[効能・効果]

診断

アレルギーによる皮膚反応の陽性対照

(5) 臨床的位置付けについて

国内外のガイドライン等を踏まえると、ヒスタミン二塩酸塩の溶液は、I型アレルギーの診断において実施される皮膚テストの陽性対照液の位置付けとして使用される薬剤として確立しており、国内第Ⅲ相試験等において陽性対照液としての本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、SPTの結果の信頼性を担保するために有用である本剤を医療現場に提供することには意義があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(6) 医薬品リスク管理計画（案）について

本申請に関する医薬品リスク管理計画における追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は、現時点では不要とした機構の判断は、専門委員より支持された。なお、申請者は、本剤の製造販売にあたり使用実態を把握すること等を目的とした製造販売後調査を実施する予定としている。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
7	22	陽性対象	陽性対照

Ⅴ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は新効能医薬品であることから再審査期間は4年、原体は毒薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 診断

アレルギーによる皮膚反応の陽性対照

[用法・用量] 診断

通常乱刺（プリック）又は切皮（スクラッチ）法により皮膚面に出血しない程度に傷をつけ、本剤1滴を滴下し、アレルギー検査時の陽性対照とする。