

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

ダニアレルギーの減感作療法（アレルギー免疫療法）薬

処方箋医薬品^注

ミティキュア[®] ダニ舌下錠 3,300JAU
ミティキュア[®] ダニ舌下錠 10,000JAU
MITICURE[®]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤 形	錠剤（舌下錠）
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU 1 錠中 コナヒョウヒダニ抽出エキス 1DU（1,650JAU） 及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 1DU（1,650JAU）含有 ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU 1 錠中 コナヒョウヒダニ抽出エキス 3DU（5,000JAU） 及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 3DU（5,000JAU）含有
一 般 名	該当しない
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 年 月 日 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2015年9月28日 薬価基準収載年月日：2015年11月26日 発売年月日：2015年12月3日
開 発 ・ 製 造 販 売（輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：鳥居薬品株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	鳥居薬品株式会社 お客様相談室 TEL：0120-316-834 FAX：03-3231-6890 医療関係者向けホームページ https://www.torii.co.jp （医療関係者の皆さま）

本 IF は 2019 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）^{注1)}から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法^{注2)}・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法^{注2)}や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法^{注2)}上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013年4月改訂）

注1) 現 (独)医薬品医療機器総合機構ホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)

注2) 現 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

目次

I. 概要に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	33
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	33
II. 名称に関する項目		VII. 薬物動態に関する項目	
1. 販売名	4	1. 血中濃度の推移・測定法	34
2. 一般名	4	2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 構造式又は示性式	4	3. 吸収	35
4. 分子式及び分子量	4	4. 分布	35
5. 化学名（命名法）	4	5. 代謝	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 排泄	35
7. CAS 登録番号	4	7. トランスポーターに関する情報	36
III. 有効成分に関する項目		8. 透析等による除去率	36
1. 物理化学的性質	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 警告内容とその理由	37
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	37
4. 有効成分の定量法	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	37
IV. 製剤に関する項目		4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	37
1. 剤形	6	5. 慎重投与内容とその理由	38
2. 製剤の組成	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	38
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7	7. 相互作用	42
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	8. 副作用	42
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	9. 高齢者への投与	50
6. 溶解後の安定性	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	50
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	11. 小児等への投与	51
8. 溶出性	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
9. 生物学的試験法	7	13. 過量投与	51
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	14. 適用上の注意	52
11. 製剤中の有効成分の定量法	8	15. その他の注意	52
12. 力価	8	16. その他	52
13. 混入する可能性のある夾雑物	8	IX. 非臨床試験に関する項目	
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	1. 薬理試験	53
15. 刺激性	8	2. 毒性試験	53
16. その他	8	X. 管理的事項に関する項目	
V. 治療に関する項目		1. 規制区分	55
1. 効能又は効果	9		
2. 用法及び用量	9		
3. 臨床成績	12		

2. 有効期間又は使用期限	55	14. 再審査期間	57
3. 貯法・保存条件	55	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	58
4. 薬剤取扱い上の注意点	55	16. 各種コード	58
5. 承認条件等	56	17. 保険給付上の注意	58
6. 包装	57	XI. 文献	
7. 容器の材質	57	1. 引用文献	59
8. 同一成分・同効薬	57	2. その他の参考文献	60
9. 国際誕生年月日	57	XII. 参考資料	
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	57	1. 主な外国での発売状況	61
11. 薬価基準収載年月日	57	2. 海外における臨床支援情報	62
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	57	XIII. 備考	
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	57	その他の関連資料	64

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミティキュア®ダニ舌下錠 3,300JAU 及びミティキュア®ダニ舌下錠 10,000JAU（以下、本剤）は、2種の室内塵ダニであるコナヒョウヒダニ（*Dermatophagoides farinae*: *D. farinae*）及びヤケヒョウヒダニ（*Dermatophagoides pteronyssinus*: *D. pteronyssinus*）由来のアレルゲン抽出物を含有する速溶性の舌下錠であり、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法（アレルゲン免疫療法）薬である。

アレルゲン免疫療法は、原因となるアレルゲンを投与し症状を緩和させる治療法である。対症療法とは異なり、治癒あるいは長期寛解が期待されている。皮下免疫療法（Subcutaneous Immunotherapy、以下、SCIT）は約100年の歴史を有し、欧米を中心に定着しているが、近年、利便性に優れた治療法として、舌下免疫療法（Sublingual Immunotherapy、以下、SLIT）が注目され、臨床応用されている。

ダニ抗原によるアレルギー疾患は、本邦においてスギ花粉症と並ぶ主要なアレルギー疾患である。鳥居薬品では、ダニ抗原によるアレルギー疾患に対して、SCIT用製剤に続き、SLIT用製剤の普及を目指し、ALK-Abelló A/S（ALK社）より導入し、開発に着手した。12歳以上65歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（203-3-2試験）において有効性及び安全性が確認されたことから、2015年1月に製造販売承認申請を行い、2015年9月に「ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法薬」として製造販売承認を取得した。さらに、小児期のアレルギー性鼻炎患者に対してアレルゲン免疫療法を開始することは臨床的な意義があると考え、5歳以上18歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（203-3-3試験）を実施し、2017年3月に用法・用量を変更するための医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2018年2月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、2種のダニ（*D. farinae* 及び *D. pteronyssinus*）由来のアレルゲンエキスを含む、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法（アレルゲン免疫療法）用の舌下錠である。
[「V. 1. 効能又は効果」の項] 参照
- (2) 本剤は、1日1回、舌下に1分間保持した後、飲み込む、速溶性の舌下錠である。
[「V. 2. 用法及び用量」の項] 参照
- (3) 12歳以上65歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（203-3-2試験）及び5歳以上18歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（203-3-3試験）において、投与期間最終8週間（投与44週後観察日以降の56日間）における総合鼻症状薬物スコアの本剤群の調整平均値は、プラセボ群と比較して有意に低い値を示した。
[「V. 3. 臨床成績」の項] 参照
- (4) 203-3-2試験において、安全性評価対象627例中399例（63.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な症状は、口腔浮腫106例（16.9%）、口腔そう痒症91例（14.5%）、咽喉刺激感81例（12.9%）、咽頭不快感67例（10.7%）、口腔内不快感64例（10.2%）、口の錯感覚60例（9.6%）、耳そう痒症44例（7.0%）等であった。（承認時）
203-3-3試験において安全性評価対象227例中150例（66.1%）に副作用（臨床検査値の異常を

含む) が認められた。主な症状は、口腔そう痒症 51 例 (22.5%)、口腔浮腫 29 例 (12.8%)、咽喉刺激感 27 例 (11.9%)、口腔腫脹 22 例 (9.7%)、口腔内不快感 20 例 (8.8%)、耳そう痒症 15 例 (6.6%)、口唇腫脹 13 例 (5.7%)、咽頭不快感 12 例 (5.3%) 等であった。(用法追加承認時) [「Ⅷ. 8. (1) 副作用の概要」の項] 参照

【重大な副作用】

ショック、アナフィラキシー (頻度不明)

ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身紅潮、顔面浮腫・咽頭浮腫等の血管浮腫、蕁麻疹、喘息等の異常が認められたときには、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

[「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項] 参照

- (5) 本剤は、ダニ由来のアレルゲンを含む舌下錠であり、ダニアレルギー性鼻炎患者に対してその原因アレルゲンを投与するため、アレルギー反応の誘発 (特にショック、アナフィラキシーの発現) に注意が必要である。

このため本剤投与に際しては、承認条件として「舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。」を遵守することが求められている。

[「X. 5. 承認条件等」の項] 参照

1) 医師の処方に関する制限

本剤を処方する医師は、関連学会主催の「舌下免疫療法 (減感作療法) 講習会」又は関連学会監修の「アレルゲン免疫療法 (減感作療法) e ラーニング・e テスト」を受講し、その後、鳥居薬品が実施する「鳥居薬品舌下免疫療法薬適正使用 e ラーニング・e テスト」を経て、処方医療機関^{注1)}及び緊急搬送先医療機関^{注2)}の登録を行い、「受講修了医師」として登録する必要がある。

[「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項] 参照

注1) ミティキュアを処方する医療機関は、アナフィラキシー等の発現に対して、患者のバイタルサインの確認、アドレナリンの筋肉内注射及び酸素吸入等の迅速な初期対応が可能であり、万一、医療機関内で対応が困難な状態になった場合でも、緊急搬送先医療機関に協力要請が可能である体制を構築しておくこと。

注2) ミティキュアを自施設で投与してアナフィラキシー等が発現した際 (初回投与時)、又はアナフィラキシーの兆候により患者が来院した際、迅速な初期対応に加えて、重篤化した際の対応が可能である場合は、自施設を緊急搬送先医療機関として登録すること。重篤化した際の対応が自施設で困難と想定される場合は、あらかじめ協力を依頼した上で、緊急搬送が可能な施設を登録すること。

2) 薬剤師による確認

本剤を調剤する薬剤師は、処方医師が「受講修了医師」であることの確認 (①医師名、ミティキュア受講修了医師番号又は鳥居薬品舌下免疫療法薬受講修了医師番号、②医療機関名) を鳥居薬品舌下免疫療法薬登録医師確認窓口*¹⁾ (コールセンター又は確認用サイト) にて行うこと。また、患者が処方医師より交付される「患者携帯カード」を携帯していること、及びカードへの記載内容の確認を行うこと。

[「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」、「X. 4. (3) 調剤時の留意点について」及び「Ⅷ. その他の関連資料」の項] 参照

詳細は鳥居薬品医薬情報担当者（MR）又は医療者用 Web サイト「アレルギー免疫療法.jp^{*2}」にてご確認ください。

***1 鳥居薬品舌下免疫療法薬登録医師確認窓口**

コールセンター：0120-893-146

受付時間 月～金 9:00～19:00 土 9:00～17:30（日・祝日を除く）

確認用サイト：<https://confirm.alg-immunotherapy.jp>

2017年10月に、「シダトレン/ミティキュア登録医師確認窓口」から名称が変更になりました。メールアドレス等以前に登録された情報はそのままご使用になれます。

***2 アレルギー免疫療法.jp：<http://www.alg-immunotherapy.jp>**

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミテイクユア®ダニ舌下錠 3,300JAU

ミテイクユア®ダニ舌下錠 10,000JAU

(2) 洋名

MITICURE® House Dust Mite Sublingual Tablets 3,300JAU

MITICURE® House Dust Mite Sublingual Tablets 10,000JAU

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

該当しない

(2) 洋名 (命名法)

該当しない

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名 (命名法)

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：TO-203

7. CAS登録番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

有効成分：コナヒョウヒダニ抽出エキス及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス
性状：淡褐色～暗褐色のお互いが固着していない凍結した液滴

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) コナヒョウヒダニ抽出エキス

試験	温度	保存期間	結果
長期保存試験	-20±5℃	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、微生物限度、主要アレルゲン含量、総アレルゲン活性等

(2) ヤケヒョウヒダニ抽出エキス

試験	温度	保存期間	結果
長期保存試験	-20±5℃	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、微生物限度、主要アレルゲン含量、総アレルゲン活性等

3. 有効成分の確認試験法

4. 有効成分の定量法


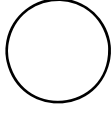
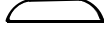
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

舌下錠

(2) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	外形・サイズ			色・剤形
	表面	裏面	側面	
ミティキュアダニ 舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ 舌下錠 10,000JAU				白色～微褐色、 円形の凍結乾燥 錠剤
直径：12.3mm、厚さ：3.3mm、重量：28mg				

(3) 製剤の物性

崩壊時間：10 秒以内

(4) 識別コード

なし

<包装（アルミニウム製ブリスター）の表示>

ミティキュアダニ舌下錠 3,300 黄色

ミティキュアダニ舌下錠 10,000 桃色

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU

1 錠中 コナヒョウヒダニ抽出エキス 1DU (1,650JAU) 及び
ヤケヒョウヒダニ抽出エキス 1DU (1,650JAU) 含有

ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU

1 錠中 コナヒョウヒダニ抽出エキス 3DU (5,000JAU) 及び
ヤケヒョウヒダニ抽出エキス 3DU (5,000JAU) 含有

(2) 添加物

D-マンニトール、ゼラチン（魚由来）、pH 調整剤

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ミティキュアダニ舌下錠 3, 300JAU、ミティキュアダニ舌下錠 10, 000JAU

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃/ 60±5%RH	アルミニウム製 ブリスター包装	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヶ月	変化なし
加速試験	40±2℃/ 75±5%RH	アルミニウム製 ブリスター包装	3, 6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (光)	総照度 120 万 lx・hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	非包装	—	変化なし

試験項目：性状、水分、崩壊性、微生物限度（苛酷試験除く）、主要アレルゲン含量等

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

微生物限度試験法

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

11. 製剤中の有効成分の定量法

12. 力価

ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU

1錠中 コナヒョウヒダニ抽出エキス 1DU (1,650JAU) 及び
ヤケヒョウヒダニ抽出エキス 1DU (1,650JAU) を含有

ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU

1錠中 コナヒョウヒダニ抽出エキス 3DU (5,000JAU) 及び
ヤケヒョウヒダニ抽出エキス 3DU (5,000JAU) を含有

[DU]

開発時に使用したダニ抽出エキスの生物学的活性を相対的に表すために設定した単位。
1DU=1,650JAU

[JAU]

アレルギー患者の皮膚試験に基づき一般社団法人日本アレルギー学会により設定された国内独自のアレルギー活性単位 (Japanese Allergy Units) であり、ダニアレルギーエキスにおいては Der f 1 と Der p 1 の合計濃度が 22.2~66.7µg/mL 含まれるエキスを 100,000JAU/mL と表示できる¹⁾。

[ダニ種及び主要アレルギー]

コナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides farinae*) :
主要アレルギーとして、Der f 1 を含む

ヤケヒョウヒダニ (*Dermatophagoides pteronyssinus*) :
主要アレルギーとして、Der p 1 を含む

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

〔「IX. 2. (4) その他の特殊毒性」の項〕参照

16. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 効能又は効果

ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法

(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤の投与開始に際し、皮膚反応テスト〔スクラッチテスト（プリックテスト）、皮内テスト〕又は特異的 IgE 抗体検査を行い、ダニアレルギー性鼻炎の確定診断を行うこと。
2. 本剤の使用開始にあたっては、患者の症状等を踏まえ、他の治療法も勘案した上で、本剤の適用の可否を判断すること。
3. ダニ抗原以外のアレルゲンに対しても反応性が高い（特異的 IgE 抗体価が高い）ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない〕

(解説)

1. 本剤はダニアレルギー性鼻炎患者に対する治療薬であり、ダニアレルギー性疾患以外の患者では効果が期待できないため、投与開始に際してダニアレルギーの確定診断を実施すべきであると考え設定した。また、確定診断の具体的検査方法（皮膚反応テスト、特異的 IgE 抗体検査）も併記した。
2. 本剤の使用開始にあたっては、患者の重症度により、対症療法薬の投与等が適切な患者もいると考えられることから、他の治療法も勘案した上で、本剤の適用の可否を判断することを設定した。
3. 本剤は、ダニ抗原以外の抗原に対しても反応性が高いダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者に対して使用経験がなく、有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

通常、投与開始後 1 週間は、ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU を 1 日 1 回 1 錠、投与 2 週目以降は、ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU を 1 日 1 回 1 錠、舌下にて 1 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがいや飲食を控える。

(解説)

本剤の用法及び用量は、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（203-3-2 試験）及び国内第Ⅲ相臨床試験（203-3-3 試験）成績に基づき設定した。

1. 投与方法

203-3-2 試験及び 203-3-3 試験において、用法を「1 日 1 回、本剤 1 錠を舌下に置き、1 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがい・飲食を控える。」として実施した。その結果、本剤のダニアレルギー性鼻炎に対する有効性及び安全性が確認された。

本剤は凍結乾燥錠剤であり、舌下に置くと唾液ですぐに溶けるが、すぐに飲み込まず、1分間保持する必要がある。

したがって、「通常、1日1回1錠、舌下にて1分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがいや飲食を控える。」こととした。

2. 投与量

SCITにおいては、アナフィラキシー等の重篤な有害事象の発現リスクを低減させるために増量期の導入は必須である。一方、SLITについては、増量期を導入する製剤と増量期を設けず初回から維持量を投与する製剤があり、本剤の導入元であるALK社は本剤を増量期なしで開発している。

本剤の国内第I相臨床試験（203-1-1試験）において、「投与量固定群」と「漸増群」を設けて増量の有無の安全性に及ぼす影響を検討したが、両投与方法の有害事象の発現率及び発現事象内容に違いは認められなかった。

しかしながら、国内で初めて承認されたSLIT用製剤であるシダトレン®スギ花粉舌下液は2週間の増量期を設定して開発されたこと、また国内での減感作療法（アレルゲン免疫療法）はSCITのみで、それも余り普及していないという現状から、本剤の用法についても、安全性の面から増量期を設けた方が望ましいと判断した。そこで、12歳以上65歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第II/III相臨床試験（203-3-2試験）において本剤の安全性が確認された「3,300JAUを初回投与量とし、維持量に到達するまで1週間の増量期間を設定する」こととした。

なお、203-3-2試験においては、10,000JAU及び20,000JAUを維持量として設定し、プラセボと比較検討した。

その結果、有効性については、主要評価項目である最終8週間の総合鼻症状薬物スコアの10,000JAU群及び20,000JAU群の調整平均値が、プラセボ群に比してそれぞれ22%及び19%低い値を示し、両群ともにプラセボ群に対する有意差が認められた。また、重要な副次評価項目である最終8週間のアレルギー性鼻炎の1日症状スコアの調整平均値においても、10,000JAU群及び20,000JAU群でプラセボ群に比してそれぞれ22%及び18%低い値であり、主要評価項目と同様の成績が示された。

安全性については、10,000JAU群及び20,000JAU群において、有害事象及び副作用の発現率並びにその内容（発現事象、重症度、初回発現時期、持続期間など）に違いは認められなかった。重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（アナフィラキシー反応、喘息、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬に至った副作用）の発現状況にも10,000JAU群と20,000JAU群で違いは認められなかった。また、同一の投与量を用いた国内第II/III相臨床試験（203-3-1試験）、海外第III相臨床試験（MT-04試験、MT-06試験）においても、10,000JAU群及び20,000JAU群ともに良好な安全性プロファイルが示されたが、MT-04試験、MT-06試験においては、20,000JAU群の副作用発現率が高い傾向にあった。

また、5歳以上18歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第III相臨床試験（203-3-3試験）において、主要評価項目である最終8週間の総合鼻症状薬物スコアの調整平均値は、10,000JAU群ではプラセボ群と比べ23%低く、プラセボ群に対する有意差が示された。有害事象及び副作用の発現率、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の発現状況は、203-3-2試験の結果と概ね類似しており、良好な安全性プロファイルが示さ

れた。

これらの結果より、維持期の投与量としては、「10,000JAU、1日1回投与」が妥当であると考え、設定した。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

初回投与時は医師の監督のもと、投与後少なくとも30分間は患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。また、ショック、アナフィラキシー等の発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。〔本剤はダニのアレルゲンを含む製剤であるため、アナフィラキシー等の発現のおそれがある。〕

(解説)

ダニアレルゲンに対する反応性は患者ごとに異なることから、初回投与時は患者の状態を把握するため、医師の監督のもと患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこととした。また、ショック、アナフィラキシー等の発現に備えるため、救急処置のとれる準備をしておくこととした。

なお、一般にI型アレルギー反応は薬剤服用後15～30分で発現すること、また本剤の国内第II/III相臨床試験(203-3-2試験)における投与方法「少なくとも投与後30分間は医療機関内で経過観察を行う。」を参考に観察時間を設定した。

また、米国におけるSLIT用製剤でも同様に、初回投与時は医師の監督下に30分間置くことが推奨されていることを参考に設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法＞

	試験区分（試験番号）		試験デザイン	対象	評価項目
評価資料	臨床薬理試験	国内第Ⅰ相臨床試験 (203-1-1 試験)	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検比較	ダニアレルギー性喘息患者 48 例（21～49 歳/男性）	安全性
	検証的試験	国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (203-3-2 試験)	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、多施設共同、 並行群間比較	ダニアレルギー性鼻炎患者 946 例（12～64 歳）	有効性 安全性
参考資料	検証的試験	国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (203-3-1 試験)	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、多施設共同、 並行群間比較	ダニアレルギー性喘息患者 826 例（18～64 歳）	有効性 安全性
	検証的試験	海外第Ⅲ相臨床試験 (MT-06 試験)	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、多施設共同、 並行群間比較	ダニアレルギー性鼻炎患者 992 例（18～66 歳）	有効性 安全性
	検証的試験	海外第Ⅲ相臨床試験 (MT-04 試験)	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、多施設共同、 並行群間比較	ダニアレルギー性喘息患者 834 例（17～83 歳）	有効性 安全性

＜用法・用量の追加＞

	試験区分（試験番号）		試験デザイン	対象	評価項目
評価資料	検証的試験	国内第Ⅲ相臨床試験 (203-3-3 試験)	プラセボ対照、無作為化、 二重盲検、多施設共同、 並行群間比較	ダニアレルギー性鼻炎患者 458 例（5～17 歳）	有効性 安全性

(2) 臨床効果

1. ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（203-3-2 試験）^{2)、3)}

12 歳以上 65 歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者を対象に、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較多施設共同試験²⁾を実施した。

本剤 10,000JAU 又はプラセボを、1 日 1 回、舌下に 52 週間投与した。その結果、10,000JAU 群の治験薬投与期間最終 8 週間（投与 44 週後観察日以降の 56 日間）における総合鼻症状薬物スコアの調整平均値は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低い値を示した。

2. 小児ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（203-3-3 試験）⁴⁾

5 歳以上 18 歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者を対象に、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較多施設共同試験を実施した。

本剤 10,000JAU 又はプラセボを、1 日 1 回、舌下に 52 週間投与した。その結果、10,000JAU 群の治験薬投与期間最終 8 週間（投与 44 週後観察日以降の 56 日間）における総合鼻症状薬物スコアの調整平均値は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に低い値を示した。

(3) 臨床薬理試験

ダニアレルギー性喘息患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（203-1-1 試験）

20 歳以上 50 歳未満のダニアレルギー性喘息患者^{注1)} 48 例を対象に、本剤を投与量固定群として 3DU^{注2)} (5,000JAU) 群、6DU (10,000JAU) 群、12DU^{注3)} (20,000JAU) 群、投与量漸増群として 3→6→12DU^{注3,4)} 群（各 9 例）及びプラセボ群（各 3 例）に無作為に割り付け、1 日 1 回 14 日間、舌下に投与したときの安全性を検討した。

その結果、いずれの投与群においても投与が中止された症例はなく、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。実薬群 36 例中 27 例 (75.0%) に 206 件の副作用が発現し、主な副作用は投与部位に関連した局所症状である咽喉刺激感 17 例 (47.2%)、口の錯感覚 12 例 (33.3%)、口腔浮腫 10 例 (27.8%)、口腔そう痒症 9 例 (25.0%)、口腔咽頭不快感 7 例 (19.4%) 等であった。重症度は 5,000JAU 群に 1 件発現した咽喉刺激感 (中等度) を除いてすべて軽度であった。一方、プラセボ群 12 例中 2 例 (16.7%) に 4 件の副作用が発現した。実薬群の投与量固定群と漸増群との間に安全性プロファイルの違いは認められなかった。

注 1) 本剤の承認された効能又は効果：ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法
[「V. 1. 効能又は効果」の項] 参照

注 2) 開発時に使用したダニ抽出エキスの生物学的活性を相対的に表すために設定した単位。
1DU=1,650JAU

注 3) 承認外用量 [「V. 2. 用法及び用量」の項] 参照

注 4) Day1~3 は 3DU、Day4~7 は 6DU、Day8~14 は 12DU を投与

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（203-3-2 試験）^{2),3)}

目的	ダニアレルギー性鼻炎患者を対象として、総合鼻症状薬物スコアを主要評価項目とするプラセボを対照とした舌下投与による無作為化二重盲検比較試験を実施し、本剤のプラセボに対する優越性の検証、用量反応関係及び安全性を検討する。
試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較
対象	12歳以上 65歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者（計 946 例） プラセボ群（319 例）、10,000JAU 群（313 例）、20,000JAU 群（314 例）
主な 選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得日から観察開始日の間に測定したダニ（コナヒョウヒダニ又はヤケヒョウヒダニ）に対する特異的 IgE 抗体が Class 3 以上の患者 2) 同意取得日から観察開始日の間又は同意取得日の前 1 年以内に実施された鼻誘発試験（ダニ又はハウスダスト）が陽性の患者 3) 観察開始日の 1 年以上前より、ダニアレルギー性鼻炎の治療歴を有している患者 4) 観察開始日からの 14 日間の観察期間中に中等症から重症（鼻炎の 1 日症状スコアの合計が 7 以上）のダニアレルギー性鼻炎の症状が 7 日間以上認められる患者
主な 除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得日から観察開始日の間に測定したスギ、ヒノキ、ハンノキ、カモガヤ、ブタクサ、ヨモギ、カナムグラ、ゴキブリ、カンジダ、アスペルギルス、アルテルナリア、イヌ、ネコに対する特異的 IgE 抗体検査でいずれかが Class 5 以上の患者 2) 同意取得日から観察開始日の間に測定したカモガヤ、ブタクサ、ヨモギ、カナムグラ、ゴキブリ、カンジダ、アスペルギルス、アルテルナリア、イヌ、ネコに対する特異的 IgE 抗体検査が Class 2~4 ではあるが、当該抗原によるアレルギー性鼻炎症状が認められる患者 3) 同意取得日から観察開始日の間に測定したイヌ又はネコに対する特異的 IgE 抗体検査が Class 2~4 であり、アレルギー性鼻炎症状は認められないが、該当する動物に日常的に接している患者 4) 観察開始日の前 5 年以内に、ダニアレルゲンを含む治療薬を用いた免疫療法を 1 ヶ月以上実施した患者 5) 観察開始日に、ダニアレルゲンを含む治療薬以外の免疫療法を実施している患者 6) 観察開始日に、有効性又は安全性評価に影響を与える可能性のある鼻症状（例えば慢性副鼻腔炎、鼻ポリープ、鼻中隔彎曲症、血管運動性鼻炎等による鼻閉など）が認められる患者 7) 気管支喘息を合併している患者、又は観察開始日の前 2 年以内に気管支喘息の治療歴のある患者、又は観察開始日の前 2 年以内に気管支喘息の発作が認められた患者

注) 20,000JAU：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項 参照）

	<p>8) 免疫系に影響を及ぼす全身性疾患（自己免疫疾患、免疫複合体病、免疫不全症等）を合併している患者</p> <p>9) 下記の薬剤を使用した、現在使用している、又は使用予定患者（治験期間中に販売開始となった薬剤で下記の薬剤と同種・同効薬に分類される薬剤を含む）</p> <p>①ステロイド薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口、注射、直腸、経肺（吸入）：観察開始日の90日前から治験終了まで ・点鼻、点眼、眼軟膏：観察開始時から治験終了まで* <p>②抗アレルギー薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ロイコトリエン拮抗薬：観察開始日の30日前から治験終了まで ・その他の抗アレルギー薬（外皮用薬、含嗽薬を除く）：観察開始日の7日前から治験終了まで* <p style="text-align: right;">*レスキュー薬を除く</p>																
試験方法	<p>【投与方法】</p> <p>1日1回1錠を舌下に置き、1分間保持した後、飲み込む。その後5分間はうがい・飲食を控える。</p> <p>【投与量】</p> <p>各群の投与量を下表に示した。</p> <table border="1" data-bbox="459 949 1362 1155"> <thead> <tr> <th>投与群 期間</th> <th>プラセボ群 (319例)</th> <th>10,000JAU群 (313例)</th> <th>20,000JAU群 (314例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1週目</td> <td>プラセボ</td> <td>3,300JAU</td> <td>3,300JAU</td> </tr> <tr> <td>2週目</td> <td>プラセボ</td> <td>10,000JAU</td> <td>10,000JAU</td> </tr> <tr> <td>3～52週目</td> <td>プラセボ</td> <td>10,000JAU</td> <td>20,000JAU</td> </tr> </tbody> </table> <p>【投与期間】</p> <p>52週間（364日）</p>	投与群 期間	プラセボ群 (319例)	10,000JAU群 (313例)	20,000JAU群 (314例)	1週目	プラセボ	3,300JAU	3,300JAU	2週目	プラセボ	10,000JAU	10,000JAU	3～52週目	プラセボ	10,000JAU	20,000JAU
投与群 期間	プラセボ群 (319例)	10,000JAU群 (313例)	20,000JAU群 (314例)														
1週目	プラセボ	3,300JAU	3,300JAU														
2週目	プラセボ	10,000JAU	10,000JAU														
3～52週目	プラセボ	10,000JAU	20,000JAU														
主要評価項目	<p>治験薬投与期間の最終8週間における総合鼻症状薬物スコア</p>																
副次評価項目	<p>【重要な副次評価項目】</p> <p>治験薬投与期間の最終8週間におけるアレルギー性鼻炎の1日症状スコア</p> <p>【その他の副次評価項目】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 治験薬投与後の各評価期間における総合鼻症状薬物スコアの推移 2) 治験薬投与期間の最終8週間における総合眼症状薬物スコア 3) 治験薬投与期間の最終8週間における個別症状スコア 4) 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ No.1) を用いた QOL 5) 治験薬投与期間の最終8週間における鼻炎無症状日数 6) 被験者による総合評価 <p>等</p>																

注) 20,000JAU：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項 参照）

結果
臨床成績

【有効性】

主要評価項目

治験薬投与期間の最終 8 週間における総合鼻症状薬物スコア

治験薬投与期間の最終 8 週間における総合鼻症状薬物スコアの調整平均値は、プラセボ群の 5.14 に対して 10,000JAU 群では 3.99、20,000JAU 群では 4.14 であり、本剤投与群の値はいずれもプラセボ群と比較して有意に低い値を示した。10,000JAU 群と 20,000JAU 群の両群間に有意差は認められなかった (p=0.5179)。

総合鼻症状薬物スコア：鼻症状 4 項目（鼻汁、鼻閉、くしゃみ、鼻のそう痒感）の程度のスコア（最高 12 点）とレスキュー薬（耐え難い症状が発現した場合使用できる薬剤：ロラタジン錠及びフルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液）を使用したスコア（最高 12 点）を合計したスコア（最高 24 点）

表 最終 8 週間における総合鼻症状薬物スコア

線形混合効果モデル*による解析

投与群	例数	調整平均値	調整平均値の差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ群	285	5.14	—	—
10,000JAU 群	285	3.99	-1.15 (-1.65, -0.64)	<0.0001
20,000JAU 群	281	4.14	-0.99 (-1.50, -0.48)	0.0001

*従属変数に平方根変換された評価項目の値、固定効果に投与群及び平方根変換されたベースラインのアレルギー性鼻炎の 1 日症状スコア、変量効果に実施医療機関を用いたモデルによる解析。調整平均値とその差及び信頼区間は、逆変換された値を表示した。

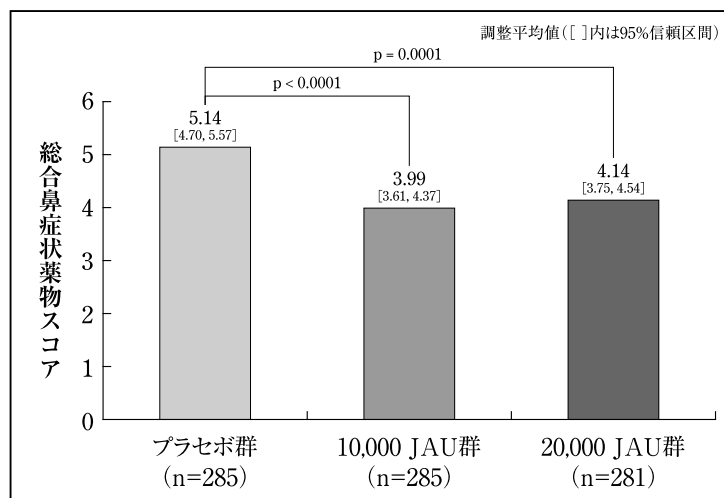


図 最終 8 週間における総合鼻症状薬物スコア

注) 20,000JAU：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項 参照）

重要な副次評価項目

治験薬投与期間の最終8週間におけるアレルギー性鼻炎の1日症状スコア

治験薬投与期間の最終8週間におけるアレルギー性鼻炎の1日症状スコアの調整平均値は、プラセボ群の4.75に対して10,000JAU群では3.69、20,000JAU群では3.87であり、本剤投与群の値はいずれもプラセボ群と比較して有意に低い値を示した。10,000JAU群と20,000JAU群の両群間に有意差は認められなかった ($p=0.4043$)。

アレルギー性鼻炎の1日症状スコア：鼻症状4項目（鼻汁、鼻閉、くしゃみ、鼻のそう痒感）の程度のスコア（最高12点）

表 最終8週間におけるアレルギー性鼻炎の1日症状スコア

線形混合効果モデル*による解析

投与群	例数	調整平均値	調整平均値の差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ群	285	4.75	—	—
10,000JAU 群	285	3.69	-1.05 (-1.49, -0.61)	<0.0001
20,000JAU 群	281	3.87	-0.87 (-1.32, -0.43)	0.0001

*従属変数に平方根変換された評価項目の値、固定効果に投与群及び平方根変換されたベースラインのアレルギー性鼻炎の1日症状スコア、変量効果に実施医療機関を用いたモデルによる解析。調整平均値とその差及び信頼区間は、逆変換された値を表示した。

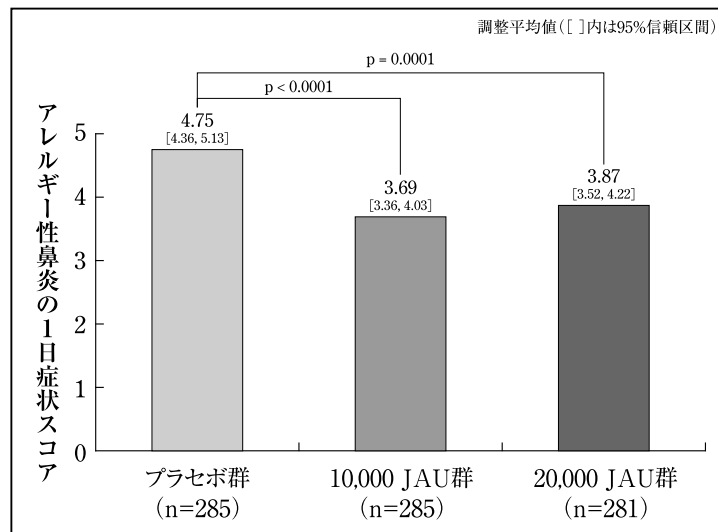


図 最終8週間におけるアレルギー性鼻炎の1日症状スコア

注) 20,000JAU：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項 参照）

その他の副次評価項目

1) 治験薬投与後の各評価期間における総合鼻症状薬物スコアの推移

治験薬投与後の各評価期間における総合鼻症状薬物スコアの調整平均値は、10,000JAU 群及び 20,000JAU 群のいずれの投与群においても、投与期間が長くなるに従い、より低下する傾向が認められた。

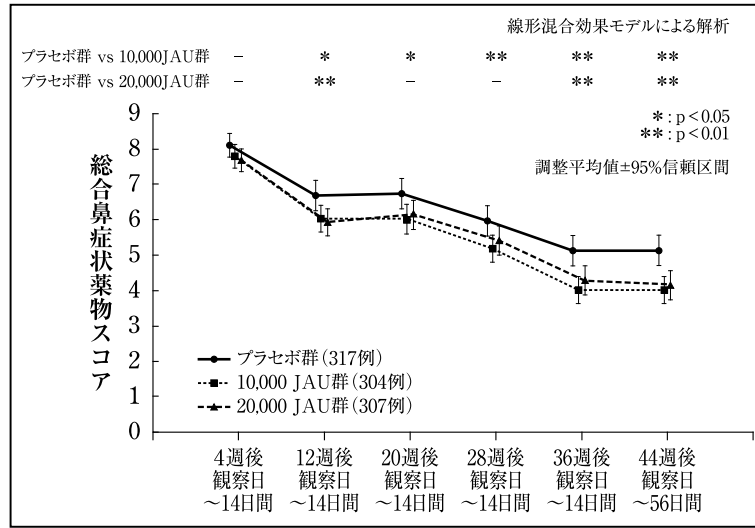


図 総合鼻症状薬物スコアの推移

線形混合効果モデル：従属変数に平方根変換された評価項目の値、固定効果に投与群及び平方根変換されたベースラインのアレルギー性鼻炎の1日症状スコア、変量効果に実施医療機関を用いたモデルによる解析。調整平均値と信頼区間は、逆変換された値を表示した。

2) 治験薬投与期間の最終8週間における総合眼症状薬物スコア

治験薬投与期間の最終8週間における総合眼症状薬物スコアの10,000 JAU 群及び 20,000 JAU 群の調整平均値は、いずれもプラセボ群と比較して有意に低い値を示した。

総合眼症状薬物スコア：眼症状2項目（眼の異物感/充血/そう痒感、流涙）の程度スコア（最高6点）とレスキュー薬（耐え難い症状が発現した場合使用できる薬剤：ロラタジン錠及びオロパタジン塩酸塩点眼液）を使用したスコア（最高8点）を合計したスコア（最高14点）

表 最終8週間における総合眼症状薬物スコア

投与群	例数	調整平均値	調整平均値の差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ群	285	1.31	—	—
10,000JAU 群	285	0.95	-0.36 (-0.57, -0.15)	0.0006
20,000JAU 群	281	0.97	-0.34 (-0.55, -0.13)	0.0015

*従属変数に平方根変換された評価項目の値、固定効果に投与群及び平方根変換されたベースラインのアレルギー性結膜炎の1日症状スコア、変量効果に実施医療機関を用いたモデルによる解析。調整平均値とその差及び信頼区間は、逆変換された値を表示した。

注) 20,000JAU：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項 参照）

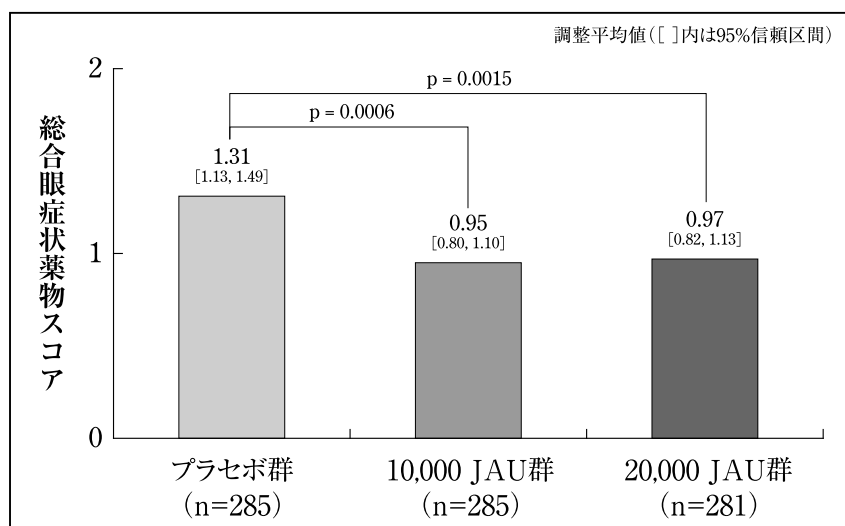


図 最終8週間における総合眼症状薬物スコア

3) 治験薬投与期間の最終8週間における個別症状スコア

治験薬投与期間の最終8週間における全ての個別症状スコアの10,000JAU群及び20,000JAU群の調整平均値は、いずれもプラセボ群と比較して有意に低い値を示した。

個別症状スコア：鼻症状（鼻汁、鼻閉、くしゃみ、鼻のそう痒感）及び眼症状（眼の異物感/充血/そう痒感、流涙）の程度スコア（最高各3点）

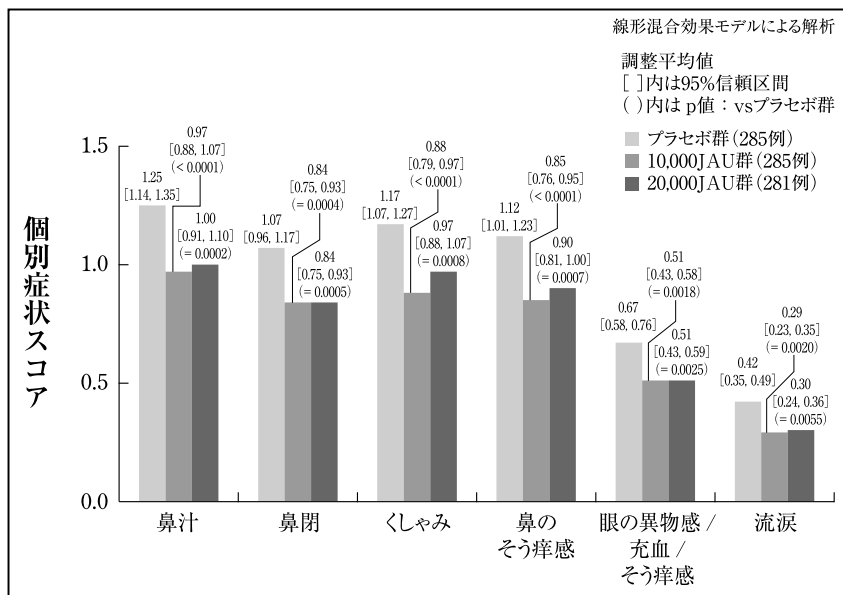


図 最終8週間における個別症状スコア

線形混合効果モデル：従属変数に平方根変換された評価項目の値、固定効果に投与群及び平方根変換されたベースラインの各症状スコア、変量効果に実施医療機関を用いたモデルによる解析。調整平均値と信頼区間は、逆変換された値を表示した。

注) 20,000JAU：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項 参照）

4) 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ No. 1) を用いた QOL

日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ No.1) の総括的状态において、10,000 JAU 群及び 20,000 JAU 群はいずれもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

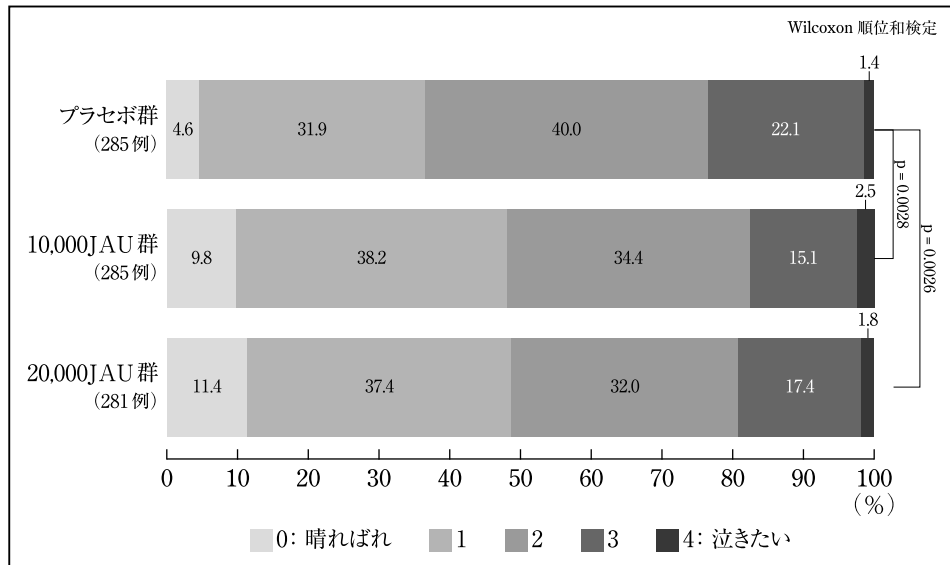


図 最終観察日における総括的状态の分布

5) 治験薬投与期間の最終 8 週間における症状がコントロールされた日数 (鼻炎無症状日数) が 1 日以上 of 被験者の割合

治験薬投与期間の最終 8 週間における症状がコントロールされた日数 (鼻炎無症状日数) が 1 日以上 of 被験者の 10,000 JAU 群及び 20,000 JAU 群の割合は、いずれもプラセボ群と比較して有意に高い値を示した。

表 最終 8 週間における鼻炎無症状日数が 1 日以上 of 被験者の割合

ロジスティック回帰解析

項目	治験薬投与期間の最終 8 週間の鼻炎無症状日数が 1 日以上 of 被験者の割合 (%)			10,000JAU 群 vs プラセボ群		20,000JAU 群 vs プラセボ群	
	プラセボ群 (285 例)	10,000JAU 群 (285 例)	20,000JAU 群 (281 例)	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値
鼻炎無症状日数	26.0	39.0	33.9	1.82	0.0011	1.46	0.0413

< 参考 >

治験薬投与後の各評価期間における症状がコントロールされた日数 (鼻炎無症状日数) 及び日数の割合

治験薬投与後の各評価期間における症状がコントロールされた日数 (鼻炎無症状日数) 及び日数の 10,000JAU 群及び 20,000JAU 群の割合は、いずれも投与期間が長くなるに従い、プラセボ群との差が大きくなる傾向が認められた。

注) 20,000JAU : 承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項 参照)

表 治験薬投与後の各評価期間における症状がコントロールされた日数（鼻炎無症状日数）

評価期間	鼻炎無症状日数* (例数)			プラセボ群との差 (95%信頼区間)	
	プラセボ群	10,000 JAU 群	20,000 JAU 群	10,000 JAU 群	20,000 JAU 群
投与 4 週後観察日から 14 日間	0.1±0.7 (285)	0.2±1.1 (285)	0.0±0.4 (281)	-0.1 (-0.3,0.1)	0.0 (-0.1,0.1)
投与 12 週後観察日から 14 日間	0.3±1.5 (283)	0.5±2.1 (284)	0.7±2.5 (281)	-0.2 (-0.5,0.1)	-0.4** (-0.7,-0.1)
投与 20 週後観察日から 14 日間	0.4±1.9 (285)	0.6±2.0 (285)	0.7±2.3 (281)	-0.2 (-0.5,0.1)	-0.3 (-0.6,0.1)
投与 28 週後観察日から 14 日間	0.5±2.0 (285)	0.9±2.9 (285)	0.8±2.5 (281)	-0.4** (-0.8,-0.0)	-0.3 (-0.7,0.1)
投与 36 週後観察日から 14 日間	0.8±2.6 (285)	1.8±3.8 (285)	1.3±3.3 (281)	-0.9** (-1.4,-0.4)	-0.5** (-1.0,-0.0)
投与 44 週後観察日から 56 日間	3.8±10.4 (285)	8.3±15.8 (285)	6.5±14.3 (281)	-4.5** (-6.7,-2.3)	-2.7** (-4.8,-0.7)

* 平均値±標準偏差
** p<0.05

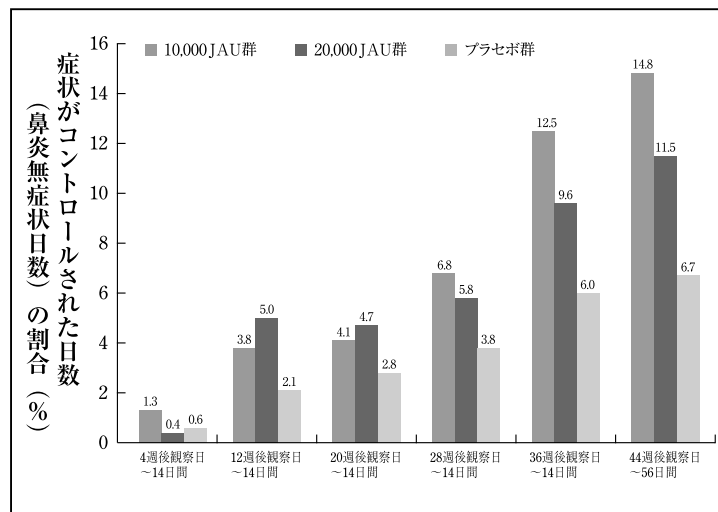


図 症状がコントロールされた日数（鼻炎無症状日数）の割合（%）

注) 20,000JAU : 承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項) 参照)

6) 被験者による総合評価

最終観察日における被験者による総合評価において、10,000JAU群及び20,000JAU群はいずれもプラセボ群と比較して有意差が認められた（各々 $p=0.0020$ 、 $p=0.0014$ ）。

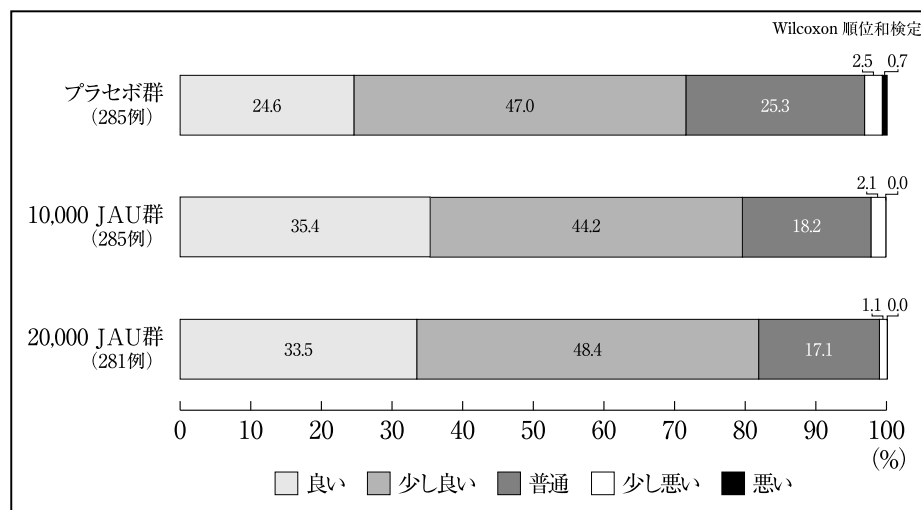


図 被験者による総合評価

【安全性】

安全性解析対象 946 例（プラセボ群：319 例、10,000JAU 群：313 例、20,000JAU 群：314 例）中、本剤投与群（10,000JAU 群、20,000JAU 群）627 例において 399 例（63.6%）に副作用が認められ、発現率はそれぞれプラセボ群 54 例（16.9%）、10,000JAU 群 199 例（63.6%）、20,000JAU 群 200 例（63.7%）であった。本剤投与群で発現率が高かった副作用は、口腔浮腫（16.9%）、口腔そう痒症（14.5%）、咽喉刺激感（12.9%）、口腔咽頭不快感（10.7%）、口腔内不快感（10.2%）であり、いずれも投与部位に関連した局所反応であった。10,000JAU 群と 20,000JAU 群との間に大きな差はなかった。また、死亡例、重篤な副作用は認められなかった。

表 本剤合計で発現率が 2%以上の副作用

副作用名 ^{注)}	副作用発現例数 (%)			
	プラセボ群 (319 例)	10,000JAU 群 (313 例)	20,000JAU 群 (314 例)	本剤合計 (627 例)
口腔浮腫	0 (0.0)	49 (15.7)	57 (18.2)	106 (16.9)
口腔そう痒症	4 (1.3)	36 (11.5)	55 (17.5)	91 (14.5)
咽喉刺激感	3 (0.9)	44 (14.1)	37 (11.8)	81 (12.9)
口腔咽頭不快感	4 (1.3)	33 (10.5)	34 (10.8)	67 (10.7)
口腔内不快感	3 (0.9)	33 (10.5)	31 (9.9)	64 (10.2)
口の錯感覚	4 (1.3)	27 (8.6)	33 (10.5)	60 (9.6)
耳そう痒症	1 (0.3)	17 (5.4)	27 (8.6)	44 (7.0)
口内炎	7 (2.2)	7 (2.2)	9 (2.9)	16 (2.6)
口唇腫脹	0 (0.0)	10 (3.2)	6 (1.9)	16 (2.6)

注) MedDRA/J Ver.15.0 に基づき、基本語 (PT) で記載

注) 20,000JAU：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項 参照）

小児ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（203-3-3 試験）^{4),5)}

目的	小児ダニアレルギー性鼻炎患者を対象として、総合鼻症状薬物スコアを主要評価項目とするプラセボを対照とした舌下投与による無作為化二重盲検比較試験を実施し、本剤のプラセボに対する優越性を検証し、安全性を検討する。
試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較
対象	5歳以上18歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者（計458例） プラセボ群（231例）、10,000JAU群（227例）
主な 選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得日から観察開始日の間に測定したダニ（コナヒョウヒダニ又はヤケヒョウヒダニ）に対する特異的IgE抗体がClass 3以上の患者 2) 同意取得日から観察開始日の間に実施した鼻誘発試験（ダニ又はハウスダスト）が陽性の患者 3) 観察開始日の1年以上前より、通年性アレルギー性鼻炎に対し、医療用医薬品による薬物治療歴を有している患者 4) 観察開始日から14日間の観察期間中に、中等症から重症のダニアレルギー性鼻炎の症状が7日間以上認められる患者
主な 除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得日から観察開始日の間に測定したスギ、ヒノキ、ハンノキ、シラカンバ、カモガヤ、ブタクサ、ヨモギ、カナムグラ、ゴキブリ、カンジダ、アスペルギルス、アルテルナリア、イヌ、ネコに対する特異的IgE抗体検査でいずれかがClass 5以上の患者 2) 同意取得日から観察開始日の間に測定したカモガヤ、ブタクサ、ヨモギ、カナムグラ、ゴキブリ、カンジダ、アスペルギルス、アルテルナリア、イヌ、ネコに対する特異的IgE抗体検査がClass 2～4ではあるが、当該抗原によるアレルギー性鼻炎症状が認められる患者 3) 同意取得日から観察開始日の間に測定したイヌ又はネコに対する特異的IgE抗体検査がClass 2～4であり、当該抗原によるアレルギー性鼻炎症状は認められないが、該当する動物に日常的に接している患者 4) 過去に免疫療法を実施した又は現在実施しているあるいは実施予定の患者 5) 観察開始日に、アデノイド、慢性副鼻腔炎、鼻ポリープ、鼻中隔彎曲症、血管運動性鼻炎等による鼻閉等の鼻症状が認められる患者 6) 観察開始日の前3年以内に鼻症状の治療のためにレーザー治療、手術等を受けた患者 7) 気管支喘息の治療歴のある患者において、観察開始日に吸入の短時間作用性β_2刺激薬以外の喘息治療薬を使用している患者、又は観察開始日の前1年以内に喘息治療のための吸入ステロイド薬の使用歴がある患者
試験方法	<p>【投与方法】</p> <p>1日1回1錠を舌下に置き、1分間保持した後、飲み込む。その後5分間はうがい・飲食を控える。</p>

	<p>【投与量】 各群の投与量を下表に示した。</p> <table border="1" data-bbox="571 215 1249 376"> <thead> <tr> <th>期間 \ 投与群</th> <th>プラセボ群 (231 例)</th> <th>10,000JAU 群 (227 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 週目</td> <td>プラセボ</td> <td>3,300JAU</td> </tr> <tr> <td>2 週目以降</td> <td>プラセボ</td> <td>10,000JAU</td> </tr> </tbody> </table> <p>【投与期間】 52 週間</p>	期間 \ 投与群	プラセボ群 (231 例)	10,000JAU 群 (227 例)	1 週目	プラセボ	3,300JAU	2 週目以降	プラセボ	10,000JAU
期間 \ 投与群	プラセボ群 (231 例)	10,000JAU 群 (227 例)								
1 週目	プラセボ	3,300JAU								
2 週目以降	プラセボ	10,000JAU								
<p>主要 評価項目</p>	<p>治験薬投与期間の最終 8 週間における総合鼻症状薬物スコア</p>									
<p>副次 評価項目</p>	<p>【重要な副次評価項目】 治験薬投与期間の最終 8 週間におけるアレルギー性鼻炎の 1 日症状スコア</p> <p>【その他の副次評価項目】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 治験薬投与後の各評価期間における総合鼻症状薬物スコアの推移 2) 治験薬投与期間の最終 8 週間における総合眼症状薬物スコア 3) 治験薬投与期間の最終 8 週間における個別症状スコア 4) 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ No.1) を用いた QOL 5) 治験薬投与期間の最終 8 週間における鼻炎無症状日数 6) 被験者による総合評価 <p>等</p>									

結果
臨床成績

【有効性】

主要評価項目

治験薬投与期間の最終 8 週間における総合鼻症状薬物スコア

治験薬投与期間の最終 8 週間における総合鼻症状薬物スコアの調整平均値は、プラセボ群の 5.30 に対して 10,000JAU 群では 4.09 であり、プラセボ群と比較して有意に低い値を示した。

総合鼻症状薬物スコア：鼻症状 4 項目（鼻汁、鼻閉、くしゃみ、鼻のそう痒感）の程度スコア（最高 12 点）とレスキュー薬（耐え難い症状が発現した場合使用できる薬剤：ロラタジン錠/ドライシロップ及びフルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液）を使用したスコア（最高 12 点）を合計したスコア（最高 24 点）

表 最終 8 週間における総合鼻症状薬物スコア

線形混合効果モデル*による解析

投与群	例数	調整平均値	調整平均値の差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ群	218	5.30	—	—
10,000JAU 群	209	4.09	-1.22 (-1.74, -0.69)	<0.0001

*従属変数に平方根変換された評価項目の値、固定効果に投与群及び平方根変換されたベースラインのアレルギー性鼻炎の 1 日症状スコア、変量効果に実施医療機関を用いたモデルによる解析。調整平均値とその差及び信頼区間は、逆変換された値を表示した。

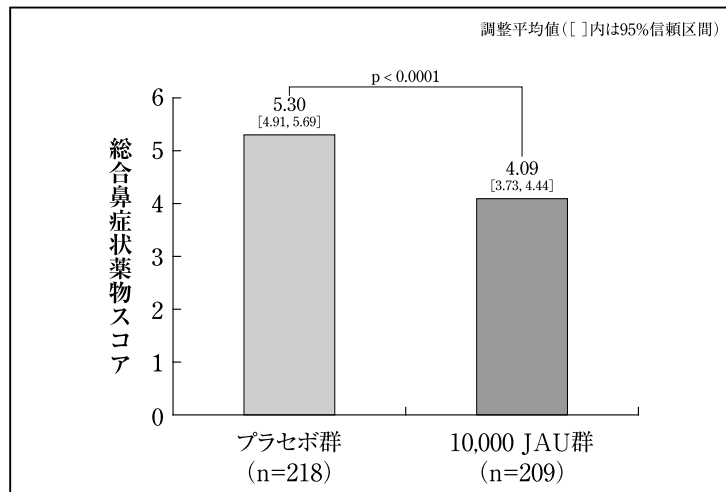


図 最終 8 週間における総合鼻症状薬物スコア

重要な副次評価項目

治験薬投与期間の最終8週間におけるアレルギー性鼻炎の1日症状スコア

治験薬投与期間の最終8週間におけるアレルギー性鼻炎の1日症状スコアの調整平均値は、プラセボ群の5.10に対して10,000JAU群では3.95であり、プラセボ群と比較して有意に低い値を示した。

アレルギー性鼻炎の1日症状スコア：鼻症状4項目（鼻汁、鼻閉、くしゃみ、鼻のそう痒感）の程度のスコア（最高12点）

表 最終8週間におけるアレルギー性鼻炎の1日症状スコア

線形混合効果モデル*による解析

投与群	例数	調整平均値	調整平均値の差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ群	218	5.10	—	—
10,000JAU 群	209	3.95	-1.15 (-1.64, -0.66)	<0.0001

*従属変数に平方根変換された評価項目の値、固定効果に投与群及び平方根変換されたベースラインのアレルギー性鼻炎の1日症状スコア、変量効果に実施医療機関を用いたモデルによる解析。調整平均値とその差及び信頼区間は、逆変換された値を表示した。

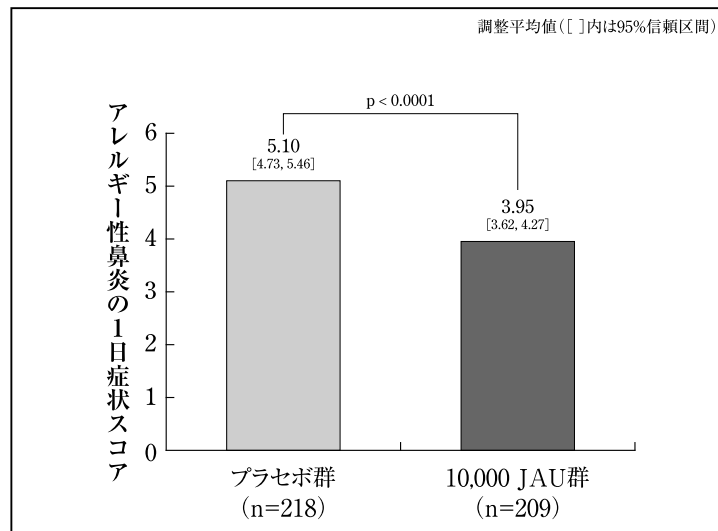


図 最終8週間におけるアレルギー性鼻炎の1日症状スコア

その他の副次評価項目

1) 治験薬投与後の各評価期間における総合鼻症状薬物スコアの推移

治験薬投与後の各評価期間における 10,000JAU 群の総合鼻症状薬物スコアの調整平均値は、プラセボ群と比較して、投与期間が長くなるに従いより低下する傾向が認められた。

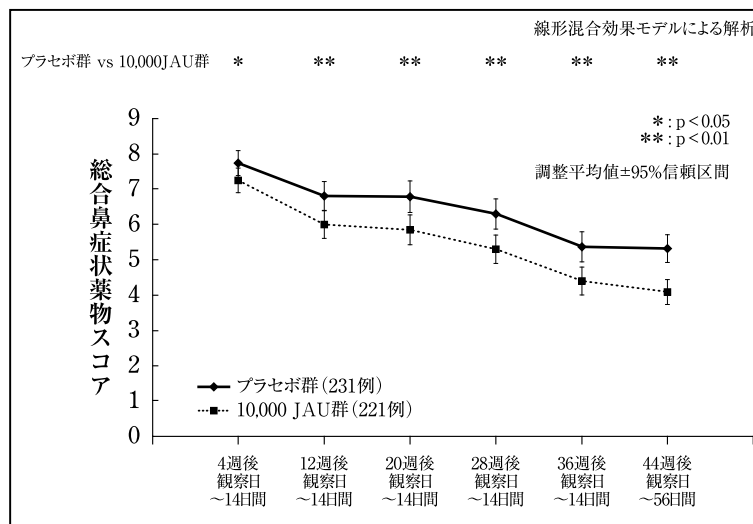


図 総合鼻症状薬物スコアの推移

線形混合効果モデル：従属変数に平方根変換された評価項目の値、固定効果に投与群及び平方根変換されたベースラインのアレルギー性鼻炎の1日症状スコア、変量効果に実施医療機関を用いたモデルによる解析。調整平均値と信頼区間は、逆変換された値を表示した。

2) 治験薬投与期間の最終8週間における総合眼症状薬物スコア

治験薬投与期間の最終8週間における 10,000JAU 群の総合眼症状薬物スコアの調整平均値は、プラセボ群と比較して有意に低い値を示した。

総合眼症状薬物スコア：眼症状2項目（眼の異物感/充血/そう痒感、流涙）の程度スコア（最高6点）とレスキュー薬（耐え難い症状が発現した場合使用できる薬剤：ロラタジン錠/ドライシロップ及びオロパタジン塩酸塩点眼液）を使用したスコア（最高8点）を合計したスコア（最高14点）

表 最終8週間における総合眼症状薬物スコア

線形混合効果モデル*による解析				
投与群	例数	調整平均値	調整平均値の差 (95%信頼区間)	p 値
プラセボ群	218	0.91	—	—
10,000JAU 群	209	0.56	-0.34 (-0.52,-0.17)	0.0002

*従属変数に平方根変換された評価項目の値、固定効果に投与群及び平方根変換されたベースラインアレルギー性結膜炎の1日症状スコア、変量効果に実施医療機関を用いたモデルによる解析。調整平均値とその差及び信頼区間は、逆変換された値を表示した。

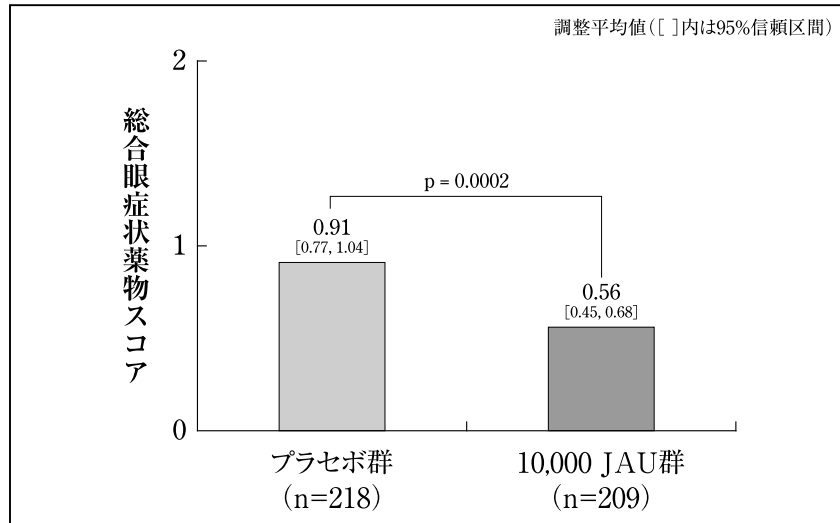


図 最終8週間における総合眼症状薬物スコア

3) 治験薬投与期間の最終8週間における個別症状スコア

治験薬投与期間の最終8週間における10,000JAU群の全ての個別症状スコアの調整平均値は、プラセボ群と比較して有意に低い値を示した。

個別症状スコア：鼻症状（鼻汁、鼻閉、くしゃみ、鼻のそう痒感）及び眼症状（眼の異物感/充血/そう痒感、流涙）の程度のスコア（最高各3点）

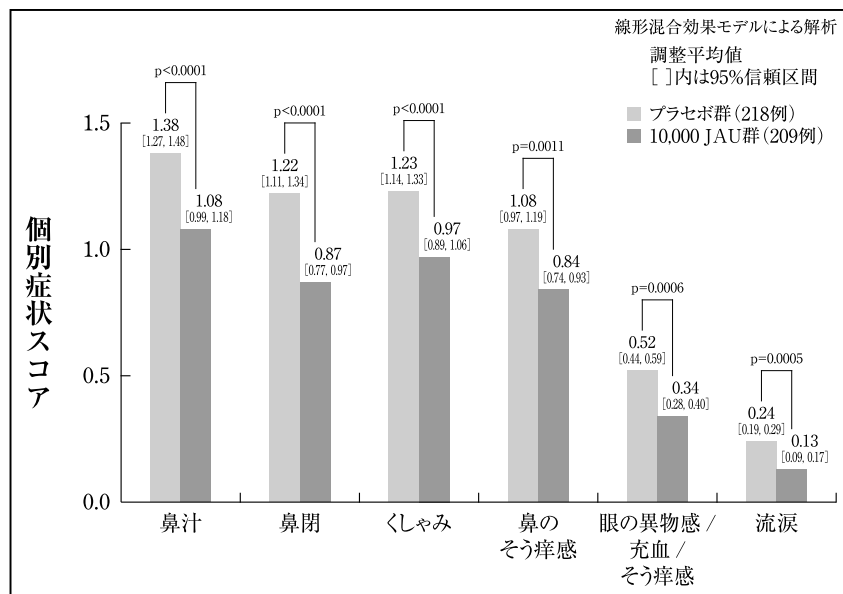


図 最終8週間における個別症状スコア

線形混合効果モデル：従属変数に平方根変換された評価項目の値、固定効果に投与群及び平方根変換されたベースラインの各症状スコア、変量効果に実施医療機関を用いたモデルによる解析。調整平均値と信頼区間は、逆変換された値を表示した。

4) 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ No. 1) を用いた QOL

日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ No.1) の総括的状态において、10,000 JAU 群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

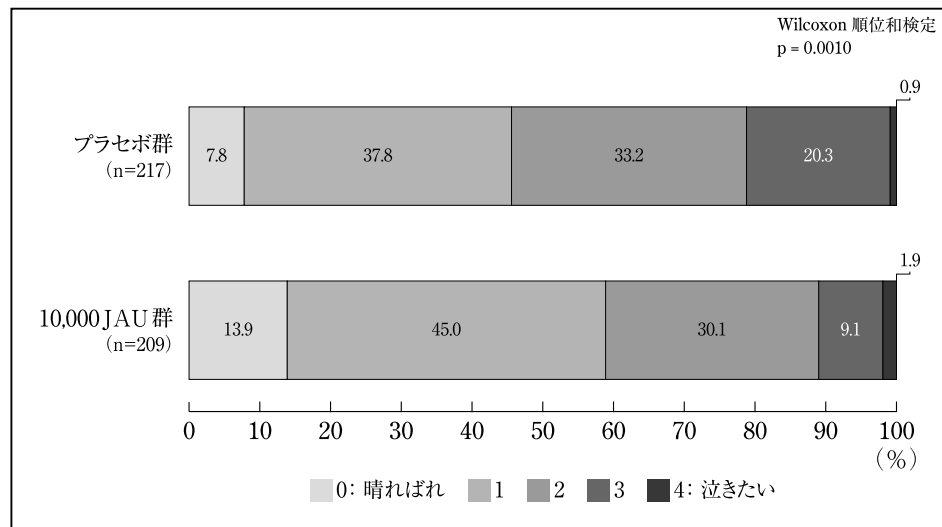


図 最終観察日における総括的状态の分布

5) 治験薬投与期間の最終 8 週間における症状がコントロールされた日数 (鼻炎無症状日数) が 1 日以上の被験者の割合

治験薬投与期間の最終 8 週間における 10,000JAU 群の症状がコントロールされた日数 (鼻炎無症状日数) が 1 日以上の被験者の割合は、プラセボ群と比較して有意に高い値を示した。

表 最終 8 週間における鼻炎無症状日数が 1 日以上の被験者の割合

ロジスティック回帰解析

項目	治験薬投与期間の最終 8 週間の鼻炎無症状日数が 1 日以上の被験者の割合 (%)		10,000JAU 群 vs プラセボ群	
	プラセボ群 (218 例)	10,000JAU 群 (209 例)	オッズ比	p 値
鼻炎無症状日数	20.9	35.6	2.09	0.0008

<参考>

治験薬投与後の各評価期間における症状がコントロールされた日数 (鼻炎無症状日数) 及び日数の割合

治験薬投与後の各評価期間における症状がコントロールされた日数 (鼻炎無症状日数) 及び日数の割合は、投与期間が長くなるに従いプラセボ群との差が大きくなる傾向が認められた。

表 治験薬投与後の各評価期間における症状がコントロールされた日数（鼻炎無症状日数）

評価期間	鼻炎無症状日数* (例数)		プラセボ群との差 (95%信頼区間)
	プラセボ群	10,000JAU群	
投与 4 週後観察日 から 14 日間	0.0±0.1 (218)	0.1±0.8 (209)	-0.1 (-0.2,0.0)
投与 12 週後観察日 から 14 日間	0.1±0.8 (218)	0.3±1.1 (209)	-0.1 (-0.3,0.1)
投与 20 週後観察日 から 14 日間	0.2±1.1 (218)	0.4±1.8 (209)	-0.1 (-0.4,0.2)
投与 28 週後観察日 から 14 日間	0.4±1.8 (218)	0.6±2.2 (209)	-0.3 (-0.6,0.1)
投与 36 週後観察日 から 14 日間	0.8±2.6 (218)	1.2±3.1 (209)	-0.4 (-0.9,0.2)
投与 44 週後観察日 から 56 日間	3.0±8.8 (218)	5.7±12.8 (209)	-2.7** (-4.7,-0.6)

* 平均値±標準偏差
** p<0.05

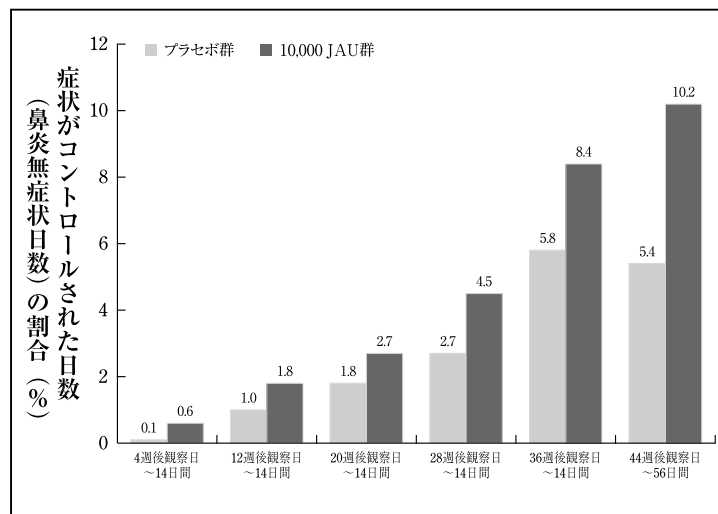


図 症状がコントロールされた日数（鼻炎無症状日数）の割合（%）

6) 被験者による総合評価

最終観察日における被験者による総合評価において、10,000JAU群はプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（p<0.0001）。

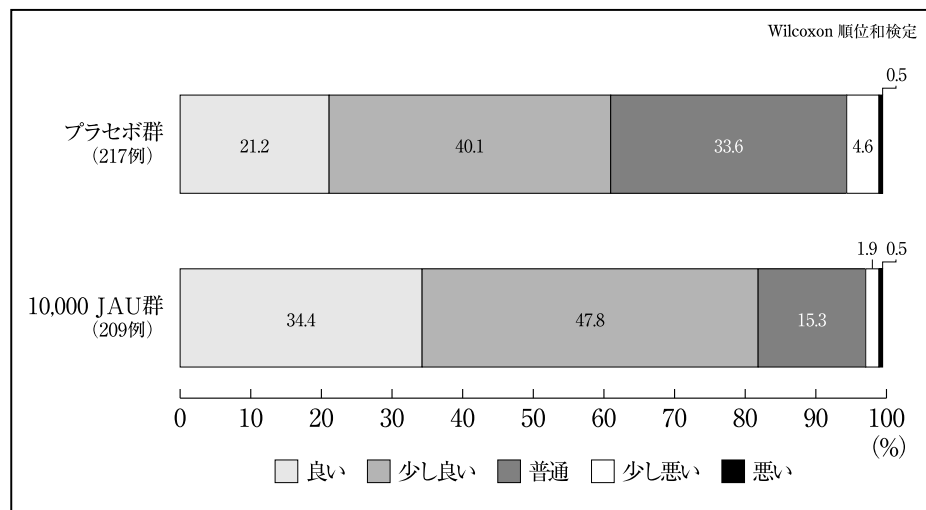


図 被験者による総合評価

【安全性】

安全性解析対象 458 例（プラセボ群：231 例、10,000JAU 群：227 例）中、194 例（42.4%）に副作用が認められ、発現率はそれぞれプラセボ群 44 例（19.0%）、10,000JAU 群 150 例（66.1%）であった。10,000JAU 群で発現率が高かった副作用は、口腔そう痒症（22.5%）、口腔浮腫（12.8%）、咽喉刺激感（11.9%）、口腔腫脹（9.7%）、口腔内不快感（8.8%）であり、いずれも投与部位に関連した局所反応であった。また、死亡例、重篤な副作用は認められなかった。

表 10,000JAU 群で発現率が 2%以上の副作用

副作用名 ^{注)}	副作用発現例数 (%)	
	プラセボ群 (231 例)	10,000JAU 群 (227 例)
口腔そう痒症	4 (1.7)	51 (22.5)
口腔浮腫	0 (0.0)	29 (12.8)
咽喉刺激感	4 (1.7)	27 (11.9)
口腔腫脹	1 (0.4)	22 (9.7)
口腔内不快感	4 (1.7)	20 (8.8)
耳そう痒症	1 (0.4)	15 (6.6)
口唇腫脹	0 (0.0)	13 (5.7)
口腔咽頭不快感	1 (0.4)	12 (5.3)
喉頭不快感	0 (0.0)	11 (4.8)
舌そう痒症	1 (0.4)	10 (4.4)
口内炎	10 (4.3)	10 (4.4)
口の錯感覚	0 (0.0)	9 (4.0)
口腔粘膜紅斑	1 (0.4)	7 (3.1)

注) MedDRA/J Ver.18.0 に基づき、基本語 (PT) で記載

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

特定使用成績調査（長期投与）

【目的】

使用実態下における本剤の長期投与時の安全性及び有効性並びに投与終了後の有効性を調査する。

【実施計画】

実施期間：市販直後調査終了後 6 年（登録期間は調査開始から 2 年）

実施方法：連続調査方式、観察期間 3 年（最大 4 年）

目標症例数：500 例

重点調査項目：ショック、アナフィラキシー（アナフィラキシー関連情報を含む）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

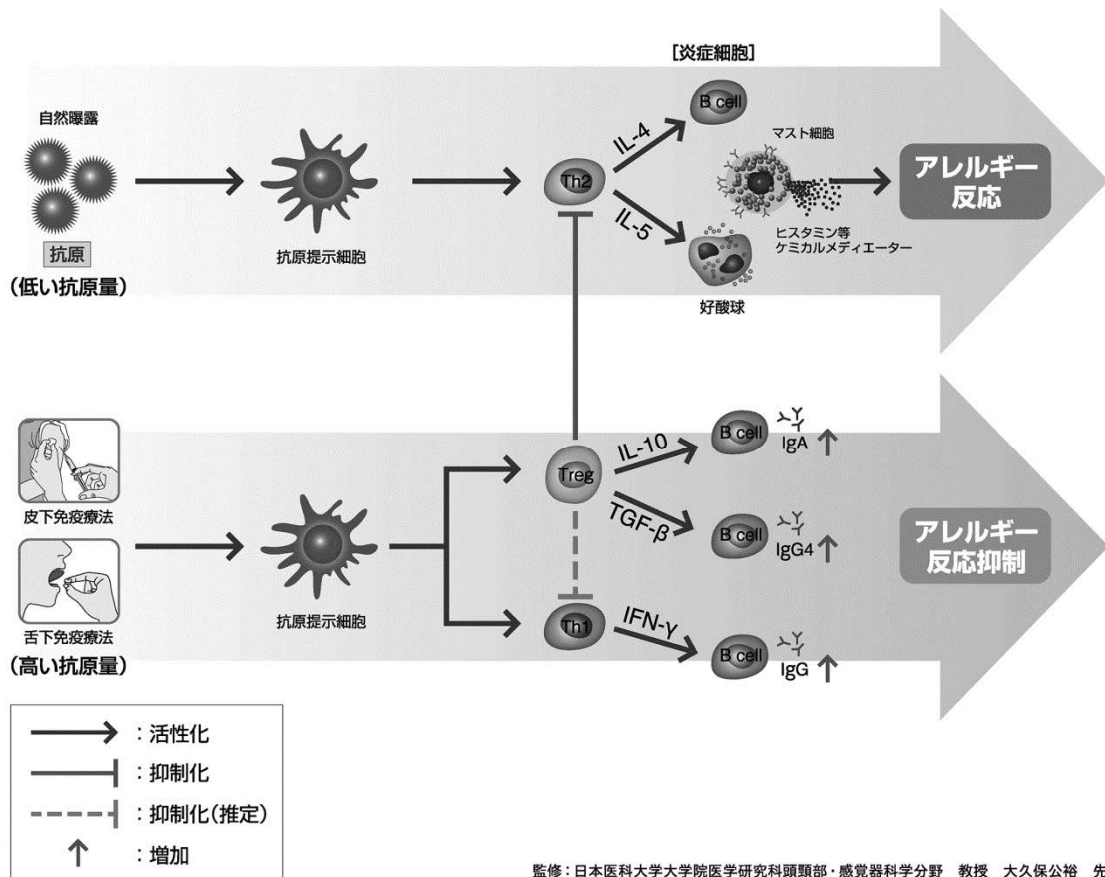
なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序

減感作療法（アレルゲン免疫療法）の効果発現メカニズムは十分に解明されていないが、舌下投与による減感作療法（アレルゲン免疫療法）では口腔粘膜下の樹状細胞によるアレルゲンの捕捉が起こり、免疫反応が引き起こされると考えられている⁶⁾。免疫反応として、Th2 細胞増加の抑制及び Th1 細胞の増加、制御性 T 細胞の誘導、抗原特異的 IgG 及び IgA の増加が報告されており、その結果としてアレルギー症状の発現を抑制するものと推測されている^{6)、7)}。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間
該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療機関に所属し、本剤に関する十分な知識と減感作療法に関する十分な知識・経験を持ち、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師のもとで処方・使用すること。薬剤師においては、調剤前に当該医師を確認した上で調剤を行うこと。

(解説)

本剤は通常の対症療法薬とは異なり、原因アレルゲンを含有するダニエキスを投与する療法であるため、本剤投与の際のアレルギー反応の誘発（特にショック、アナフィラキシーの発現）に注意が必要であること、また本剤は従来の SCIT とは異なり、患者が自ら服用することから、本剤は緊急時に十分に対応できる医療機関に所属し、本剤に関する十分な知識と減感作療法に関する十分な知識・経験を持ち、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師のもとで処方・使用すべきとして設定した。

また、薬剤師には調剤前に当該医師を確認するよう設定した。

〔「X. 4. (3) 調剤時の留意点について」及び「X. 5. 承認条件等」の項〕 参照

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の投与によりショックを起こしたことがある患者
2. 重症の気管支喘息患者

〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕

(解説)

1. 本剤の投与によりショックを起こした患者に、再度本剤を投与した場合、ショックを起こすおそれがあるため設定した。
2. 重症の気管支喘息患者は、本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがあるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

〔「V. 1. (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意」の項〕 参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〔「V. 2. (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項〕 参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 本剤の投与、又はアレルギーエキスによる診断・治療等によりアレルギー症状を発現したことがある患者〔本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがある。〕
- (2) 気管支喘息患者〔全身性アレルギー反応が起こった場合、重症化するおそれがある。〕
- (3) 悪性腫瘍、又は免疫系に影響を及ぼす全身性疾患を伴う患者（例えば自己免疫疾患、免疫複合体疾患、又は免疫不全症等）〔免疫系に異常がある場合、本剤の有効性、安全性に影響を与えるおそれがある。また本剤の投与によりこれらの疾患に影響を与えるおそれがある。〕

(解説)

- (1) 本剤の投与でショックを起こした患者は「禁忌」としたが、本剤の投与、又はアレルギーエキスによる診断・治療等によりアレルギー症状を発現したことがある患者においては、本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがあるため慎重に投与するよう設定した。
- (2) 重症の気管支喘息患者は「禁忌」としたが、喘息症状がコントロールされている気管支喘息患者においては、全身性アレルギー反応が起こった場合、それが重症化するおそれがあるため慎重に投与するよう設定した。
- (3) 免疫系に異常がある場合、本剤の投与によるこれらの疾患への影響も不明である等、本剤投与時の有用性は確立していない。これまで、これらの疾患を有する患者において、免疫系に影響を及ぼす可能性のある減感作療法（アレルギー免疫療法）を施行することにより、悪影響を及ぼす可能性が懸念されていたが、最新の公表文献等において、これらのリスクに対する否定的な情報が集約されている^{8)~11)}。このため治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ慎重に投与するよう設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、アレルギー反応に基づく副作用、特にアナフィラキシー等の発現のおそれがあること、また発現した際の対処法について患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。
初回投与時は、患者の状態を十分に観察し、その後も問診等により患者の状態を十分に把握し、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状が認められた場合には、本剤投与の継続を慎重に判断し、症状に応じて休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔3. 副作用（1）重大な副作用の項参照〕

(解説)

本剤の投与に際しては、患者に対して本剤投与時のリスク（アレルギー反応の誘発、特にショックの発現）、副作用及び対処方法について十分な説明を行い、理解を得た上で投与すべきであることから設定した。

また、初回投与時は、患者の状態を十分に観察し、その後も問診等により患者の状態を十分に

把握し、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状が認められた場合には、症状に応じて休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うよう設定した。

- (2) 本剤の投与にあたっては、事前に患者等に対して次の点を十分に説明、指導すること。
- 1) 本剤服用後 30 分又は投与開始初期はアナフィラキシー等の発現に特に注意する。
 - 2) 本剤服用前、及び本剤服用後 2 時間は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避け、また、服用後 2 時間以降にこれらを行う場合にもアナフィラキシー等の副作用の発現に注意する。〔循環動態が亢進し、本剤の吸収が促進される等により、アナフィラキシー等の副作用が発現するおそれがある。〕
 - 3) アナフィラキシー等が発現した場合の対処等を考慮し、家族のいる場所や日中の服用が望ましい。
 - 4) 喘息発作時、気管支喘息の症状が激しいときは、本剤服用の可否について医師に相談する。
 - 5) 急性感染症罹患時や体調が悪い場合は、本剤服用の可否について医師に相談する。〔体調が悪いときには本剤の服用により副作用の発現のおそれがある。気管支喘息患者においては、特に急性感染症罹患時には喘息症状を発現するおそれがある。〕

(解説)

本剤は患者自ら服用するため、副作用発現の予測、予防のために患者又はその家族に特に説明、指導する事項を設定した。

- 1) 一般に I 型のアレルギー反応は 30 分以内で発現するため、本剤服用時の注意事項として服用後少なくとも 30 分間は症状の発現に注意するよう設定した。
- 2) 循環動態を亢進することが想定される激しい運動、アルコールの摂取、入浴等により本剤の吸収が促進される等により、アナフィラキシー等の副作用が発現するおそれがある。このため、本剤服用前、及び本剤服用後 2 時間は避けること、また、服用後 2 時間以降にこれらを行う場合にもアナフィラキシー等の副作用の発現に注意することとして設定した。
なお、2 時間と設定した根拠は、「食物アレルギーの診療の手引き」¹²⁾を参考とした。
- 3) 本剤は原因アレルゲンを含む錠剤であり、本剤を服用した際、アレルギー反応を誘発（特にショックの発現）するおそれがある。その対処等を考慮した場合、家族がいる場所や日中の服用が望ましいことから設定した。
- 4) 喘息発作時、気管支喘息の症状が激しいときに本剤を服用した場合、喘息症状が悪化するおそれがあることから設定した。
- 5) 急性感染症罹患時や体調が悪いときは、本剤服用により副作用発現のおそれが高まると考えられることから設定した。

- (3) 本剤の投与開始初期（およそ 1 ヶ月）に副作用の発現（主に口腔内の症状）が多いので、症状の発現に注意すること。

(解説)

ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験（203-3-2 試験）及び国内 III 相臨床試験（203-3-3 試験）において、本剤投与開始 4 週間以降と比較し、本剤投与開始 4 週間以内における副作用及び口腔内所見関連副作用の発現が高い傾向が認められていることから、注意喚起として設定した。

<参考>

ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（203-3-2 試験）における投与期間別の副作用発現件数を下表に示した。

表 投与期間別の副作用発現件数

投与期間	≤1 週	1 週< ≤2 週	2 週< ≤3 週	3 週< ≤4 週	4 週< ≤5 週	5 週< ≤6 週	6 週< ≤7 週	7 週< ≤8 週	8 週<	全期間
副作用発現件数 (件数の割合%)	242 (28.4)	232 (27.2)	143 (16.8)	30 (3.5)	42 (4.9)	13 (1.5)	9 (1.1)	5 (0.6)	136 (16.0)	852
口腔内副作用 発現件数 (件数の割合%)	218 (30.5)	208 (29.1)	130 (18.2)	21 (2.9)	29 (4.1)	9 (1.3)	7 (1.0)	5 (0.7)	88 (12.3)	715

小児ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内Ⅲ相臨床試験（203-3-3 試験）における投与期間別の副作用発現件数を下表に示した。

表 投与期間別の副作用発現件数

投与期間	≤1 週	1 週< ≤2 週	2 週< ≤3 週	3 週< ≤4 週	4 週< ≤5 週	5 週< ≤6 週	6 週< ≤7 週	7 週< ≤8 週	8 週<	全期間
副作用発現件数 (件数の割合%)	85 (24.2)	136 (38.7)	33 (9.4)	15 (4.3)	9 (2.6)	5 (1.4)	1 (0.3)	3 (0.9)	64 (18.2)	351
口腔内副作用 発現件数 (件数の割合%)	67 (24.3)	113 (40.9)	28 (10.1)	11 (4.0)	7 (2.5)	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	43 (15.6)	276

(4) 抜歯後等口腔内の術後又は口腔内に傷や炎症等がある場合は、口腔内の状態を十分観察し、本剤投与の可否を判断すること。〔口腔内の状態によっては本剤の吸収に影響を与えるおそれがある。また、本剤が傷や炎症部位に刺激を与えるおそれがある。〕

(解説)

本剤は舌下錠であり、口腔内の術後や口腔内に傷や炎症がある場合、本剤の吸収に影響を与えるおそれがある。また、本剤が傷や炎症部位に刺激を与えるおそれがあるため、口腔内の状態に注意し、本剤投与の可否を判断するよう設定した。

(5) 症状の改善を認めても、直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるため、本療法中止にあたっては症状の経緯を十分に観察し慎重に行うこと。

(解説)

減感作療法（アレルゲン免疫療法）による症状の寛解を得るためには、一般に長期間の投与が必要であり、症状の改善が認められても、直ちに投与を中止すると再発の可能性がある。減感作療法（アレルゲン免疫療法）の中止には、患者の症状の経緯、状態を十分観察し決定する必要があるため設定した。

(6) 他の減感作療法薬との併用の経験はないが、併用によりアナフィラキシー等のアレルギー反応を含む副作用の発現が増加するおそれがあることから、併用する場合には十分注意すること。

(解説)

本剤は、皮下及び舌下投与を含む他の減感作療法（アレルゲン免疫療法）薬との併用による臨床経験^{13)~16)}は十分得られていない。そのため、併用する場合の注意事項として、アナフィラキシー等のアレルギー反応を含む副作用の発現が増加するおそれがある旨の注意喚起を設定した。

(7) 非選択的 β 遮断薬服用の患者への注意

本剤が投与されたときに、本剤による反応（アレルギー反応）が強くあらわれることがある。

また、本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンの効果が通常の用量では十分発現しないことがある。

(解説)

非選択的 β 遮断薬服用の患者においては、本剤投与の際アレルギー反応が強くあらわれることがあるため設定した。

また、本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、非選択的 β 遮断薬服用の患者ではアドレナリンの効果が通常の用量では十分発現しないことがあるため設定した。

(8) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意

本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンの効果が増強されることがある。

(解説)

三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者では、本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンの効果が増強されることがあるため設定した。

(9) 重症の心疾患、肺疾患及び高血圧症の患者への注意

本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンにより症状を悪化させるおそれがある。

(解説)

重症の心疾患、肺疾患及び高血圧症の患者では、本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンにより症状を悪化させるおそれがあるため設定した。

(10) 全身性ステロイド薬投与の患者への注意

全身性ステロイド薬の長期投与により、免疫系が抑制され本剤の効果が得られない可能性がある。

(解説)

全身性ステロイド薬を長期に使用している患者では、免疫系が抑制された状態となることから、本剤の効果が得られない可能性があるため設定した。

(11) 本剤を1年以上投与しても治療効果が得られなかった患者に対しては、それ以降の本剤投与の継続を慎重に判断すること。

(解説)

本剤投与後に本剤の効果を確認する時期としては、投与前に鼻炎症状を確認した季節と同じであることが望ましく、本剤の効果判定は1年毎に行われるのが適切であると考えられる。その上で、本剤による効果が不十分であると認められた患者に対しては、原因と考えられた抗原の再検討や、他の鼻疾患の併発の可能性を考え、本剤の投与中止や他の治療方法への変更を検討するなど、本剤投与の継続について慎重に判断するように注意喚起していく必要があるため設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

12歳以上65歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において安全性評価対象627例中399例(63.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な症状は、口腔浮腫106例(16.9%)、口腔そう痒症91例(14.5%)、咽喉刺激感81例(12.9%)、咽頭不快感67例(10.7%)、口腔内不快感64例(10.2%)、口の錯感覚60例(9.6%)、耳そう痒症44例(7.0%)等であった。(承認時)

5歳以上18歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において安全性評価対象227例中150例(66.1%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な症状は、口腔そう痒症51例(22.5%)、口腔浮腫29例(12.8%)、咽喉刺激感27例(11.9%)、口腔腫脹22例(9.7%)、口腔内不快感20例(8.8%)、耳そう痒症15例(6.6%)、口唇腫脹13例(5.7%)、咽頭不快感12例(5.3%)等であった。(用法追加承認時)

(解説)

本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(203-3-2試験)、国内第Ⅲ相臨床試験(203-3-3試験)で認められた副作用について、その概要を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、顔面浮腫・咽頭浮腫等の血管浮腫、蕁麻疹、喘息等の異常が認められたときには、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

また、ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状として以下のようなものがある。

口腔内異常感、皮膚のそう痒感、蕁麻疹、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、鼻閉塞感、くしゃみ、嘔声、咽喉頭そう痒感・異常感、胸部絞扼感、息苦しさ、呼吸困難、咳嗽、喘鳴、チアノーゼ、頭痛、耳鳴、不快感、悪寒、四肢や顔のしびれ、顔面潮紅、発汗、めまい感、振戦、蒼白、動悸、頻脈、不整脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識混濁等。

(解説)

本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（203-3-2 試験）、国内第Ⅲ相臨床試験（203-3-3 試験）においてショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用の報告はないが、本剤はダニアレルゲンの製剤であり、標準化ダニアレルゲンエキス（治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL、100,000JAU/mL）のSCITによる国内第Ⅲ相臨床試験において、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応が報告されていることから、注意喚起を行うため設定した。

なお、ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状については、厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」平成20年3月31日（平成22年6月一部改訂）を参考とした。

(3) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
口腔内	口腔腫脹・浮腫、口腔そう痒症、口腔内不快感、口の錯感覚	口内炎、舌炎、口の感覚鈍麻、舌そう痒症、口腔粘膜紅斑、舌腫脹・浮腫	口腔内痛	
呼吸器	咽喉刺激感、咽喉頭不快感	咽頭浮腫、咽頭痛	咽喉絞扼感、発声障害、喉頭刺激感、咽喉頭異物感、胸部不快感、胸痛、咳嗽、呼吸困難	
消化器		腹部不快感、悪心	腹痛、嘔吐、上腹部痛、胸やけ、口渇	好酸球性食道炎
皮膚		湿疹	蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、そう痒症、発疹	
その他	耳そう痒症	口唇腫脹・浮腫、口唇そう痒症	顎下腺腫大、口唇炎、頭痛、好酸球数増加、動悸	

注1：外国臨床試験において認められた副作用

(解説)

本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（203-3-2 試験）、国内第Ⅲ相臨床試験（203-3-3 試験）で報告された副作用について結果を合算し、頻度を再算出して発現部位、発現頻度別に分類し記載した。また、外国臨床試験で認められた副作用は、頻度不明として記載した。

<参考>

ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（203-3-2 試験）において、副作用のため投与中止となった症例一覧を以下に示した。

表 副作用のため投与中止となった症例一覧

年齢/性別	副作用名 ^{注1)}	発現までの日数 ^{注2)}	投与中止までの日数 ^{注2)}	転帰までの日数 ^{注2)}	転帰
10歳代/男性	口唇浮腫	11	12	15	回復
30歳代/男性	喘息	80	83	80	回復
10歳代/男性	異物感	19	22	22	回復
	頭痛	19	22	22	回復
30歳代/女性	悪心	22	48	49	回復
30歳代/女性	口腔浮腫	14	17	16	回復
20歳代/女性	薬疹	139	169	209	回復
10歳代/女性	胸部不快感	19	42	40	回復
10歳代/男性	舌そう痒症	1	26	25	回復
	悪心	2	26	25	回復
20歳代/女性	消化不良	1	113	127	回復
	異常感	1	113	127	回復

注1) MedDRA/J Ver.15.0に基づき、基本語（PT）で記載

注2) 投与開始日を1日目として起算

小児ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（203-3-3 試験）において、副作用のため投与中止となった症例一覧を以下に示した。

表 副作用のため投与中止となった症例一覧

年齢/性別	副作用名 ^{注2)}	発現までの日数 ^{注3)}	投与中止までの日数 ^{注3)}	転帰までの日数 ^{注3)}	転帰
10歳代/男性 ^{注1)}	頭痛	9	10	10	回復
10歳未満/男性 ^{注1)}	発疹	17	18	18	回復
10歳代/女性	口腔浮腫	10	12	12	回復
10歳未満/男性 ^{注1)}	悪心	59	71	61	回復
10歳代/男性 ^{注1)}	咽喉刺激感	1	14	14	回復
	咽頭浮腫	13	14	14	回復
10歳代/男性 ^{注1)}	口腔そう痒症	2	22	10	回復
	口腔粘膜紅斑	10	22	10	回復
	口唇腫脹	10	22	10	回復
	口腔腫脹	10	22	10	回復
10歳代/女性 ^{注1)}	口腔腫脹	8	169	176	回復

注1) 被験者（又は保護者）からの申し出により投与中止した症例

注2) MedDRA/J Ver.18.0に基づき、基本語（PT）で記載

注3) 投与開始日を1日目として起算

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表 ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内臨床試験（203-3-2 試験及び 203-3-3 試験）における副作用

203-3-2 試験		203-3-3 試験		203-3-2 試験と 203-3-3 試験の合計		
安全性評価対象例数	627	安全性評価対象例数	227	安全性評価対象例数	854	
副作用発現例数 (%)	399 (63.6)	副作用発現例数 (%)	150 (66.1)	副作用発現例数 (%)	549 (64.3)	
副作用発現件数	852	副作用発現件数	351	副作用発現件数	1203	
副作用名 ^{注1)}	例数	副作用名 ^{注2)}	例数	添付文書記載用語 ^{注3)}	例数	発現率 (%) ^{注4)}
胃腸障害						
口腔浮腫	106	口腔浮腫	29	口腔腫脹・浮腫 ^{注5)}	156	18.3
		口腔腫脹	22			
口腔そう痒症	91	口腔そう痒症	51	口腔そう痒症	142	16.6
口腔内不快感	64	口腔内不快感	20	口腔内不快感	84	9.8
口の錯感覚	60	口の錯感覚	9	口の錯感覚	69	8.1
口唇腫脹	16	口唇腫脹	13	口唇腫脹・浮腫	34	4.0
口唇浮腫	4	口唇浮腫	1			
アフタ性口内炎	3	アフタ性口内炎	2	口内炎 ^{注6)}	30	3.5
口内炎	16	口内炎	10			
舌そう痒症	7	舌そう痒症	10	舌そう痒症	17	2.0
口唇そう痒症	11	口唇そう痒症	3	口唇そう痒症	14	1.6
舌炎	9	舌炎	4	舌炎	13	1.5
腹部不快感	12	—	-	腹部不快感	12	1.4
舌腫脹	6	舌腫脹	2	舌腫脹・浮腫	12	1.4
舌浮腫	1	舌浮腫	3			
悪心	8	悪心	3	悪心	11	1.3
口の感覚鈍麻	7	口の感覚鈍麻	4	口の感覚鈍麻	11	1.3
口腔粘膜紅斑	4	口腔粘膜紅斑	7	口腔粘膜紅斑	11	1.3
腹痛	5	腹痛	2	腹痛	7	0.8
口腔内痛	3	口腔内痛	3	口腔内痛	6	0.7
嘔吐	4	嘔吐	1	嘔吐	5	0.6
口唇炎	3	口唇炎	2	口唇炎	5	0.6
顎下腺腫大	4	—	-	顎下腺腫大	4	0.5
上腹部痛	3	—	-	上腹部痛	3	0.4
消化不良	3	—	-	胸やけ ^{注7)}	3	0.4
舌障害 ^{注8)}	2	—	-	—	-	-
—	-	舌変色 ^{注8)}	1	—	-	-
舌色素沈着	2	—	-	—	-	-
口内乾燥	1	口内乾燥	1	—	-	-
舌痛	1	舌痛	1	—	-	-
口唇痛	1	口唇痛	1	—	-	-
結腸ポリープ	1	—	-	—	-	-
便秘	1	—	-	—	-	-
おくび	1	—	-	—	-	-
胃炎	1	—	-	—	-	-
胃腸障害	1	—	-	—	-	-
口唇乾燥	1	—	-	—	-	-
嚥下痛	1	—	-	—	-	-
口腔粘膜水疱形成	1	—	-	—	-	-
口蓋浮腫	1	—	-	—	-	-
歯肉紅斑	1	—	-	—	-	-
—	-	口腔粘膜疹	1	—	-	-
—	-	唾液腺粘液嚢胞	1	—	-	-
—	-	齲歯	1	—	-	-

203-3-2 試験		203-3-3 試験		203-3-2 試験と 203-3-3 試験の合計		
安全性評価対象例数	627	安全性評価対象例数	227	安全性評価対象例数	854	
副作用発現例数 (%)	399 (63.6)	副作用発現例数 (%)	150 (66.1)	副作用発現例数 (%)	549 (64.3)	
副作用発現件数	852	副作用発現件数	351	副作用発現件数	1203	
副作用名 ^{注1)}	例数	副作用名 ^{注2)}	例数	添付文書記載用語 ^{注3)}	例数	発現率 (%) ^{注4)}
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咽喉刺激感	81	咽喉刺激感	27	咽喉刺激感	108	12.6
口腔咽頭不快感	67	口腔咽頭不快感	12	咽喉頭不快感 ^{注9)}	90	10.5
		喉頭不快感	11			
口腔咽頭痛	10	口腔咽頭痛	3	咽頭痛	13	1.5
咽頭浮腫	11	咽頭浮腫	1	咽頭浮腫	12	1.4
—	-	咳嗽	4	咳嗽	4	0.5
発声障害	3	発声障害	3	発声障害	6	0.7
喉頭刺激感	3	喉頭刺激感	2	喉頭刺激感	5	0.6
—	-	呼吸困難	4	呼吸困難	4	0.5
咽喉絞扼感	3	—	-	咽喉絞扼感	3	0.4
息詰まり感	2	—	-	—	-	-
喘息	1	喘息	1	—	-	-
喘鳴	1	—	-	—	-	-
鼻部不快感	1	—	-	—	-	-
—	-	アレルギー性咽頭炎	1	—	-	-
—	-	喉頭閉塞	1	—	-	-
—	-	湿性咳嗽	1	—	-	-
耳および迷路障害						
耳そう痒症	44	耳そう痒症	15	耳そう痒症	59	6.9
耳不快感	2	—	-	—	-	-
感音性難聴	1	—	-	—	-	-
—	-	耳部腫脹	1	—	-	-
皮膚および皮下組織障害						
湿疹	5	湿疹	4	湿疹	9	1.1
蕁麻疹	4	蕁麻疹	3	蕁麻疹	7	0.8
そう痒症	3	そう痒症	3	そう痒症	6	0.7
発疹	2	発疹	4	発疹	6	0.7
アトピー性皮膚炎	3	—	-	アトピー性皮膚炎	3	0.4
全身性そう痒症	1	全身性そう痒症	1	—	-	-
皮膚炎	1	—	-	—	-	-
アレルギー性皮膚炎	1	—	-	—	-	-
薬疹	1	—	-	—	-	-
—	-	紅斑	2	—	-	-
—	-	皮膚乾燥	1	—	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態						
異物感	4	異物感	3	咽喉頭異物感	7	0.8
胸部不快感	4	胸部不快感	2	胸部不快感	6	0.7
胸痛	4	胸痛	1	胸痛	5	0.6
口渇	5	—	-	口渇	5	0.6
倦怠感	1	倦怠感	1	—	-	-
異常感	1	—	-	—	-	-
神経系障害						
頭痛	5	頭痛	1	頭痛	6	0.7
傾眠	2	—	-	—	-	-
浮動性めまい	1	—	-	—	-	-
味覚異常	1	—	-	—	-	-
片頭痛	1	—	-	—	-	-
—	-	錯感覚	1	—	-	-
臨床検査						
好酸球数増加	4	好酸球数増加	1	好酸球数増加	5	0.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	—	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	—	-	—	-	-
好塩基球数増加	1	—	-	—	-	-
血中ビリルビン増加	1	—	-	—	-	-

203-3-2 試験		203-3-3 試験		203-3-2 試験と 203-3-3 試験の合計		
安全性評価対象例数	627	安全性評価対象例数	227	安全性評価対象例数	854	
副作用発現例数 (%)	399 (63.6)	副作用発現例数 (%)	150 (66.1)	副作用発現例数 (%)	549 (64.3)	
副作用発現件数	852	副作用発現件数	351	副作用発現件数	1203	
副作用名 ^{注1)}	例数	副作用名 ^{注2)}	例数	添付文書記載用語 ^{注3)}	例数	発現率 (%) ^{注4)}
血中クロール減少	1	—	-	—	-	-
血中カリウム減少	1	—	-	—	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	—	-	—	-	-
好中球数減少	1	—	-	—	-	-
検査結果偽陽性	1	—	-	—	-	-
感染症および寄生虫症						
咽頭炎	2	—	-	—	-	-
気管支炎	1	—	-	—	-	-
胃腸炎	1	—	-	—	-	-
心臓障害						
動悸	3	—	-	動悸	3	0.4
眼障害						
結膜充血	1	—	-	—	-	-
—	-	眼そう痒症	1	—	-	-
—	-	眼瞼浮腫	1	—	-	-
血管障害						
ほてり	1	—	-	—	-	-
—	-	潮紅	1	—	-	-
血液およびリンパ系障害						
—	-	リンパ節症	1	—	-	-

注 1) MedDRA/J Ver.15.0 に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、基本語 (PT) で記載

注 2) MedDRA/J Ver.18.0 に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、基本語 (PT) で記載

注 3) 203-3-2 試験及び 203-3-3 試験で発現した副作用について合算又は読み替えを行った

注 4) 203-3-2 試験及び 203-3-3 試験の本剤投与群全例数に対する発現率を示す

注 5) 203-3-2 試験で発現した「口腔浮腫」、203-3-3 試験で発現した「口腔浮腫」及び「口腔腫脹」を合算した

注 6) 203-3-2 試験及び 203-3-3 試験で発現した「アフタ性口内炎」及び「口内炎」を合算した

注 7) 203-3-2 試験で発現した「消化不良」を「胸やけ」に読み替えた

注 8) 203-3-2 試験及び 203-3-3 試験で、いずれも下層語 (LLT) が「舌発赤」である副作用

注 9) 203-3-2 試験で発現した「口腔咽頭不快感」、203-3-3 試験で発現した「口腔咽頭不快感」及び「喉頭不快感」を合算した

<参考>

ダニアレルギー性喘息患者^{注1)}を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(203-3-1 試験^{注2)})における副作用

吸入ステロイド薬減量期における喘息悪化の発現を主要評価項目とする無作為化二重盲検比較試験で認められた副作用を以下に示した。

注1) 本剤の承認された効能又は効果：ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法
 「Ⅴ. 1. 効能又は効果」の項] 参照

注2) 「Ⅴ. 3. (1) 臨床パッケージ」の項] 参照

表 ダニアレルギー性喘息患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(203-3-1 試験)における副作用

安全性評価対象例数	550
副作用発現例数(%)	357 (64.9)
副作用発現件数	784

副作用名 ^{注3)}	件数	例数	発現率(%) ^{注4)}
胃腸障害	476	296	53.8
口腔内不快感	125	109	19.8
口腔そう痒症	76	74	13.5
口腔浮腫	80	71	12.9
口の錯感覚	53	50	9.1
口唇腫脹	17	15	2.7
舌腫脹	15	14	2.5
口内炎	14	11	2.0
腹部不快感	13	11	2.0
口唇そう痒症	11	11	2.0
舌炎	8	8	1.5
口腔粘膜水疱形成	8	7	1.3
口腔内痛	7	7	1.3
口の感覚鈍麻	6	4	0.7
口唇炎	5	4	0.7
消化不良	4	4	0.7
口唇浮腫	4	4	0.7
口腔粘膜紅斑	4	3	0.5
上腹部痛	3	3	0.5
舌浮腫	3	3	0.5
舌そう痒症	3	3	0.5
腹痛	2	2	0.4
悪心	2	2	0.4
舌障害	2	2	0.4
口内乾燥	2	1	0.2
腹部膨満	1	1	0.2
便秘	1	1	0.2
胃炎	1	1	0.2
菌肉炎	1	1	0.2
舌痛	1	1	0.2
口唇痛	1	1	0.2
食道炎	1	1	0.2
嘔吐	1	1	0.2
口腔粘膜びらん	1	1	0.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	157	123	22.4
咽喉刺激感	64	61	11.1
口腔咽頭不快感	57	50	9.1
喘息	11	8	1.5
咽頭浮腫	6	6	1.1
発声障害	3	3	0.5
鼻閉	3	3	0.5
口腔咽頭痛	3	3	0.5
息詰まり感	2	2	0.4
喉頭刺激感	2	2	0.4
咳嗽	1	1	0.2
咽喉乾燥	1	1	0.2

副作用名 ^{注3)}	件数	例数	発現率(%) ^{注4)}
呼吸困難	1	1	0.2
鼻漏	1	1	0.2
くしゃみ	1	1	0.2
気管浮腫	1	1	0.2
耳および迷路障害	54	50	9.1
耳そう痒症	47	44	8.0
耳不快感	2	2	0.4
耳痛	1	1	0.2
メニエール病	1	1	0.2
耳鳴	1	1	0.2
回転性めまい	1	1	0.2
耳管障害	1	1	0.2
皮膚および皮下組織障害	29	24	4.4
蕁麻疹	7	7	1.3
そう痒症	6	5	0.9
湿疹	4	4	0.7
アトピー性皮膚炎	4	3	0.5
発疹	3	3	0.5
紅斑	3	2	0.4
皮脂欠乏性湿疹	1	1	0.2
全身性そう痒症	1	1	0.2
臨床検査	21	14	2.5
好酸球数増加	7	6	1.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	0.5
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	0.4
血中ビリルビン増加	1	1	0.2
ヘマトクリット減少	1	1	0.2
ヘモグロビン減少	1	1	0.2
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.2
肝酵素異常	1	1	0.2
神経系障害	12	10	1.8
味覚異常	4	4	0.7
頭痛	3	1	0.2
浮動性めまい	1	1	0.2
感覚鈍麻	1	1	0.2
味覚減退	1	1	0.2
錯感覚	1	1	0.2
傾眠	1	1	0.2
眼障害	11	9	1.6
眼そう痒症	5	5	0.9
眼瞼浮腫	3	2	0.4
アレルギー性結膜炎	1	1	0.2

副作用名 ^{注3)}	件数	例数	発現率 (%) ^{注4)}
眼瞼湿疹	1	1	0.2
眼瞼そう痒症	1	1	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態	7	6	1.1
異物感	3	2	0.4
胸部不快感	1	1	0.2
胸痛	1	1	0.2
顔面浮腫	1	1	0.2
倦怠感	1	1	0.2
感染症および寄生虫症	6	4	0.7
副鼻腔炎	2	1	0.2
気管支炎	1	1	0.2
胃腸炎	1	1	0.2
鼻咽頭炎	1	1	0.2
鼻炎	1	1	0.2
免疫系障害	2	2	0.4
食物アレルギー	1	1	0.2
過敏症	1	1	0.2

副作用名 ^{注3)}	件数	例数	発現率 (%) ^{注4)}
心臓障害	2	2	0.4
動悸	2	2	0.4
生殖系および乳房障害	2	2	0.4
子宮頸管ポリープ	1	1	0.2
機能性子宮出血	1	1	0.2
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0.2
皮膚乳頭腫	1	1	0.2
血液およびリンパ系障害	1	1	0.2
貧血	1	1	0.2
代謝および栄養障害	1	1	0.2
糖尿病	1	1	0.2
血管障害	1	1	0.2
ほてり	1	1	0.2
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.2
四肢痛	1	1	0.2

注3) MedDRA/J V.15.0に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、基本語 (PT) で記載

注4) 例数に対する発現率を示す

<参考>

副作用の重症度別発現状況

本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (203-3-2 試験)、国内第Ⅲ相臨床試験 (203-3-3 試験) の実薬投与群で発現した副作用の重症度別発現状況を以下に示した。副作用の多くは軽度であり、高度の副作用は発現しなかった。

表 ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (203-3-2 試験) における副作用の重症度別発現状況 (安全性評価対象 627 例)

軽度			中等度			高度		
件数	例数	発現率 (%)*	件数	例数	発現率 (%)*	件数	例数	発現率 (%)*
830	383	61.1	22	16	2.6	0	0	0.0

*例数に対する発現率を示す

表 小児ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (203-3-3 試験) における副作用の重症度別発現状況 (安全性評価対象 227 例)

軽度			中等度			高度		
件数	例数	発現率 (%)*	件数	例数	発現率 (%)*	件数	例数	発現率 (%)*
349	148	65.2	2	2	0.9	0	0	0.0

*例数に対する発現率を示す

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験 (203-3-3 試験) の実薬投与群で発現した副作用発現率は、いずれの年齢区分においても、プラセボ群に比べ本剤投与群で高かった。本剤投与群での副作用発現率は、12~17歳が5~11歳に比べやや高かった。

表 小児ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（203-3-3 試験）における年齢区分別の副作用発現状況

	5～11 歳 (259 例)			12～17 歳 (199 例)		
	例数	副作用 発現例数	発現率 (%)	例数	副作用 発現例数	発現率 (%)
プラセボ群	133	28	21.1	98	16	16.3
10,000 JAU 群	126	77	61.1	101	73	72.3

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の投与によりショックを起こしたことがある患者

9. 高齢者への投与

65 歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では免疫機能及びその他生理機能が低下しているため、本剤による十分な治療効果が得られない可能性や、副作用がより重篤となるおそれがあることから、投与の可否を慎重に判断すること。

(解説)

一般に高齢者では免疫機能及びその他生理機能が低下しており、本剤による十分な治療効果が得られない可能性や、副作用がより重篤となるおそれがあることから、投与の可否を慎重に判断するよう設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、アレルギー反応に伴って遊離されるヒスタミンが子宮筋収縮作用を有することが知られているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないこと、また、本剤の投与によりアレルギー反応が誘発され、ヒスタミンを遊離するおそれがあるため設定した。

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(解説)

本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していないため設定した。

11. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

(解説)

本剤は低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児のダニアレルギー性鼻炎患者における使用経験がないため設定した。

(2) 小児等に対しては、本剤を適切に舌下投与できると判断された場合にのみ投与すること。
また、保護者等に対しても本剤の適切な投与方法を指導すること。

(解説)

本剤の投与方法は「舌下にて1分間保持した後、飲み込む」等であり、本剤を適切に投与できると判断する必要があるため設定した。なお、保護者等も本剤の投与方法を理解しておくことが適切であるため設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

(1) 徴候・症状

本剤の過量投与によりショック、アナフィラキシーを起こすおそれがある。

(2) 処置

ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し、適切な処置を行うこと。

[3. 副作用(1) 重大な副作用の項参照]

(解説)

本剤の過量投与によりショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあるため設定し、ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状、処置については「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項を参照するよう記載した。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：以下の点について指導すること。

- (1) ブリスターシートから取り出して服用すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
- (2) 吸湿性を有するため、使用直前に乾いた指でブリスターシートから取り出すこと。
- (3) ブリスターシートから取り出す際は、裏のシートを剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。本剤は他の錠剤と比べて柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。

(解説)

- (1) ブリスターシートでの報告はないが、PTPシートの誤飲により重篤な合併症を併発することが報告されており、同様の素材であるブリスターシートでも注意喚起が必要なことから設定した。
- (2) 本剤は吸湿性を有するため、濡れた指で本剤をブリスターシートから取り出すと、舌下に置く前に本剤が溶け始めてしまう可能性があることから設定した。
- (3) 本剤は他の錠剤と比べて柔らかいため、ブリスターシートの裏シートを剥がさずに無理に押し出そうとすると、本剤の欠けや割れが生じることがあることから、その取り出し方法を記載した。また、錠剤に欠けや割れが生じた場合でも本剤を全量服用することを記載した。

15. その他の注意

なし

16. その他

なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

<参考>

単回舌下投与した時の急性毒性について、本剤原薬を用いたマウス 26 週間反復舌下投与毒性試験（投与量：0.9、3.5 及び 14DU*/head/日）の初回投与時の結果をもとに評価したところ、いずれの投与群においても死亡例はみられず、一般状態観察及び体重で変化はなかった。マウスのダニアレルゲンエキスの単回投与における概略の致死量は 14DU*/head/日（最高臨床用量の約 1,100～約 1,900 倍）を上まわる量と考えられた。

また、本剤原薬を用いたラット 3 日間反復経口投与毒性試験（投与量：250、500 及び 1,002mg/kg/日）から高用量をラットに少数回経口投与した時の急性毒性兆候について評価した結果、いずれの投与群においても死亡例はみられず、本剤原薬に起因した毒性変化は認められなかった。ラットにおけるダニアレルゲンエキスの概略の致死量は 1,002mg/kg/日（最高臨床用量の約 48,000～約 81,000 倍）を上まわる量と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験（マウス・舌下投与）

本剤原薬を用いたマウス 26 週間反復舌下投与毒性試験（用量：0.9、3.5、14DU*/head/日）の結果、死亡例はみられず、全身毒性及び臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。無毒性量は 14DU*/head/日と考えられた。

* [DU]

開発時に使用したダニ抽出エキスの生物学的活性を相対的に表すために設定した単位。
1DU=1,650JAU

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

<参考>

本剤原薬の舌下投与によるマウス 26 週間反復投与毒性試験における雌雄生殖器の病理組織学的検査では異常は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験（マウス・皮下投与）

本剤原薬の皮下投与（妊娠 6 日～17 日）によるマウス胚・胎児発生に関する試験（用量：450、900、1,800DU*/kg/日）の結果、母動物に死亡はみられず、一般状態及び体重に本剤原薬の影響はみられなかった。また胚・胎児に対しても本剤原薬の影響はみられなかった。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は、いずれも 1,800DU*/kg/日と考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1) がん原性試験

該当資料なし

2) 遺伝毒性試験

1. 復帰突然変異試験（*in vitro*）

本剤の復帰突然変異誘発性を *Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用い検討した結果、遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。

2. 染色体異常試験（*in vitro*）

本剤の染色体異常誘発性について、ヒト末梢血リンパ球を用いて検討した結果、S-9mix の非存在下 20 時間処理の 3,000µg/mL 以上で染色体異常（構造異常）の出現細胞数が増加したが、S-9mix 存在下及び非存在下 3 時間処理では、4,985µg/mL の最高用量を含むすべての用量で染色体異常は認められなかった。新たに染色体異常試験を実施した結果、初回の染色体異常試験で観察された染色体異常の出現細胞数の増加は認められず、再現性は確認されなかった。

3. 小核・コメットコンビネーション試験（ラット・経口投与）

本剤の骨髄細胞における小核誘発性及び肝臓と胃における DNA 損傷性について、ラットを用いて検討した結果、小核誘発性及び DNA 損傷性は認められなかった。

3) 局所刺激性試験（ウサギ・舌下投与）

本剤を用いたウサギにおける 7 日間反復舌下投与による口腔内粘膜刺激性試験（用量：12、24DU*/head/日）の結果、投与期間を通して全例で口腔内粘膜に刺激性は認められず、病理組織学的検査においても異常は認められなかったことから、口腔内粘膜刺激性はないと判断した。

* [DU]

開発時に使用したダニ抽出エキスの生物学的活性を相対的に表すために設定した単位。

1DU=1,650JAU

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱に表示）

3. 貯法・保存条件

貯法：気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

注意：自動分包機には適さない（通常の錠剤に比べて柔らかい）

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

- 1) 本剤処方患者に対しては、アナフィラキシーの前兆症状発現等の緊急時に速やかな対応を補助する「患者携帯カード」が処方医師より交付される。薬剤師は、本カードについて次の点について患者に指導すること。[「ⅩⅢ. その他の関連資料」の項] 参照
 - ・記載内容（患者情報及びかかりつけ医療機関の情報）の確認を行い、記載漏れがある場合には記載すること。
 - ・常時携帯すること。
- 2) 薬剤師は、患者に対し本剤治療に関する理解度を確認し、服薬指導を行った上で、本剤を交付すること。
- 3) ブリスターシートから取り出して服用すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- 4) 吸湿性を有するため、使用直前に乾いた指でブリスターシートから取り出すこと。
- 5) ブリスターシートから取り出す際は、裏のシートを剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。本剤は他の錠剤と比べて柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。
- 6) 本剤は小児の手の届かない所に保管すること。

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者用使用説明書：あり

(3) 調剤時の留意点について

本剤を調剤する場合、薬剤師は調剤前に以下を確認すること。

- ・処方医師が「受講修了医師」であることの確認（①医師名、ミティキュア受講修了医師番号^{注1)}又は鳥居薬品舌下免疫療法薬受講修了医師番号^{注2)}、②医療機関名）を鳥居薬品舌下免疫療法薬登録医師確認窓口（コールセンター又は確認用サイト）にて行うこと。
- ・「受講修了医師」であることの確認ができた場合は、本剤を調剤・交付の上、服薬指導用資材等を用いて服薬指導を行うこと。
- ・「受講修了医師」であることの確認ができない場合には、調剤することを拒むこと（本剤の調剤・交付を行わず、処方医師への疑義照会を実施し、処方箋を応需できない旨を説明すること）。調剤を拒むことについては、薬剤師法（昭和35年法律第146号）第21条（調剤の求めに応じる義務）の「正当な理由」に当たるものと解される^{注3)}。

注1)：ミティキュア受講修了医師番号

ミティキュア処方が可能である「受講修了医師」に付される固有の番号。

鳥居薬品舌下免疫療法薬登録医師確認窓口で処方要件を満たす「受講修了医師」の識別コードとして登録・使用される。

注2)：鳥居薬品舌下免疫療法薬受講修了医師番号

鳥居薬品舌下免疫療法薬（シダトレンスギ花粉舌下液、シダキュアスギ花粉舌下錠及びミティキュア）

処方が可能である「受講修了医師」に付される固有の番号。

鳥居薬品舌下免疫療法薬登録医師確認窓口で処方要件を満たす「受講修了医師」の識別コードとして登録・使用される。

注3)：平成27年9月28日 薬食審査発0928第5号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知

「舌下投与用ダニ抽出エキス製剤の使用に当たっての留意事項について」

平成29年9月27日 薬生薬審発0927第7号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知

「舌下投与用スギ花粉エキス原末錠の使用に当たっての留意事項について」

シダキュアスギ花粉舌下錠の承認に伴い、2017年10月より鳥居薬品舌下免疫療法薬の適正使用管理体制において、製品ごとの「受講修了医師」とする仕組みから、全ての鳥居薬品舌下免疫療法薬を包括する「受講修了医師」とする仕組みに変更いたしました。

〔Ⅷ. その他の関連資料〕の項〕参照

5. 承認条件等

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によってのみ処方・使用されるときともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

〔設定理由〕

減感作療法は感作されている患者に対してアレルゲンを投与する治療法であり、アナフィラキシーが発現する可能性があることから、本剤に関する十分な知識及び減感作療法に関する十分な知識・経験を有する医師のみによって本剤が使用される必要があり、アナフィラキシーに対する安全対策が徹底されるよう、医療関係者及び患者等に対する啓発、指導を行う等の措置を講じる必要があることから設定された。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）」は下記 URL に公表されている。

PMDA ホームページ「RMP 提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

ミテイクアダニ舌下錠 3,300JAU : ブリスター包装 7錠 (7錠×1)
ミテイクアダニ舌下錠 10,000JAU : ブリスター包装 10錠 (10錠×1)
100錠 (10錠×10)

7. 容器の材質

蓋フィルム : 紙、アルミラミネート
容器 : アルミラミネート

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリエ」10,000JAU/mL、100,000JAU/mL
アシテア®ダニ舌下錠 100単位 (IR)、300単位 (IR)

同効薬 : 同上

9. 国際誕生年月日

2015年9月23日 (デンマーク)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ミテイクアダニ舌下錠 3,300JAU	2015年9月28日	22700AMX01022000
ミテイクアダニ舌下錠 10,000JAU		22700AMX01023000

11. 薬価基準収載年月日

2015年11月26日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法・用量追加承認年月日 : 2018年2月16日

内容 : 小児における用法・用量の追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年 (2015年9月28日～2023年9月27日)

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 コード	HOT(9)番号
ミテイクアダニ舌下錠 3,300JAU	4490031F1029	622455201	124552301
ミテイクアダニ舌下錠 10,000JAU	4490031F2025	622455301	124553001

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高井 敏朗 他 : ダニアレルゲンワクチン標準化に関する日本アレルギー学会
タスクフォース報告
アレルギー 63 (9) 1229-1240, 2014
- 2) 鳥居薬品社内資料 : HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした有効性及び安全性の検討
(国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験)
- 3) K. Okubo et al. : Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual
immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with
house dust mite-induced allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol.
139(6) 1840-1848, 2017
- 4) 鳥居薬品社内資料 : 小児 HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした有効性及び安全性の検討
(国内第Ⅲ相臨床試験)
- 5) Masuyama K et al : Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual
immunotherapy-tablet in Japanese children.
Allergy. 73 (12) 2352-2363, 2018
- 6) Bahceciler NN et al. : Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis
and/or asthma. Immunotherapy 3 (6) 747-756, 2011
- 7) Canonica GW et al. : Sublingual Immunotherapy : World Allergy Organization position
paper 2013 update. World Allergy Organ J. 7 (1) 6, 2014
- 8) Bozek A et al. : The safety of specific immunotherapy for patients allergic to house-
dust mites and pollen in relation to the development of neoplasia
and autoimmune disease : a long-term, observational case-control
study. Int Arch Allergy Immunol. 163 (4) 307-312, 2014
- 9) Linneberg A et al. : Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with
incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and
mortality. J Allergy Clin Immunol. 129 (2) 413-419, 2012
- 10) Steiner UC et al. : Specific immunotherapy in a pollen-allergic patient with human
immunodeficiency virus infection.
World Allergy Organ J. 2 (4) 57-58, 2009
- 11) Randhawa IS et al. : Allergen immunotherapy in a patient with human immunodeficiency
virus : effect on T-cell activation and viral replication.
Ann Allergy Asthma Immunol. 98 (5) 495-497, 2007
- 12) 海老澤 元宏 : 厚生労働科学研究班による食物アレルギーの診療の手引き
- 13) Swamy RS et al. : Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in
subjects undergoing dual sublingual immunotherapy.
J Allergy Clin Immunol. 2012 Jul; 130 (1): 215-24.

- 14) Maloney J et al. : Sequential Treatment Initiation with Timothy Grass and Ragweed Sublingual Immunotherapy Tablets Followed by Simultaneous Treatment Is Well Tolerated.
J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Mar-Apr; 4 (2):301-9.
- 15) Matsuoka T et al. : Dual Sublingual Immunotherapy with Japanese Cedar Pollen Droplets and House Dust Mite Tablets.
Allergol Int.2019 in press
- 16) 湯田 厚司ほか : スギ花粉とダニの併用舌下免疫療法の安全性
日鼻耳 122 126-132, 2019

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2015年9月23日にデンマークで承認された。その後、ノルウェー、ドイツ他計22ヶ国で承認されている。(2018年9月現在)

国名	デンマーク、ノルウェー、ドイツ、フィンランド、スウェーデン、オーストリア、スロバキア、チェコ、フランス、ポーランド、イタリア、オランダ、オーストラリア、スイス、スペイン、アメリカ、カナダ、韓国、タイ、フィリピン、ニュージーランド、マレーシア
販売名	ACARIZAX 12 SQ-HDM oral lyophilisate (イタリア : ACCARIZAX、アメリカ : ODACTRA)
会社名	ALK-Abelló A/S
承認年月	2015年9月
剤形・規格	Standardised allergen extract from the house dust mites <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> and <i>Dermatophagoides farinae</i> 12 SQ-HDM* per oral lyophilisate * [SQ-HDM is the dose unit for ACARIZAX. SQ is a method for standardisation on biological potency, major allergen content and complexity of the allergen extract. HDM is an abbreviation for house dust mite.]
効能・効果	4 CLINICAL PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications ACARIZAX is indicated in adult patients (18-65 years) diagnosed by clinical history and a positive test of house dust mite sensitisation (skin prick test and/or specific IgE) with at least one of the following conditions: <ul style="list-style-type: none"> ・ persistent moderate to severe house dust mite allergic rhinitis despite use of symptom-relieving medication ・ house dust mite allergic asthma not well controlled by inhaled corticosteroids and associated with mild to severe house dust mite allergic rhinitis. Patients' asthma status should be carefully evaluated before the initiation of treatment. ACARIZAX is indicated in adolescents (12-17 years) diagnosed by clinical history and a positive test of house dust mite sensitisation (skin prick test and/or specific IgE) with persistent moderate to severe house dust mite allergic rhinitis despite use of symptom-relieving medication.
用法・用量	4 CLINICAL PARTICULARS 4.2 Posology and method of administration Posology The recommended dose for adults and adolescents (12-17 years) is one oral lyophilisate (12 SQ-HDM) daily. Onset of the clinical effect is to be expected 8-14 weeks after initiation. International treatment guidelines refer to a treatment period of 3 years for allergy immunotherapy to achieve disease modification. Efficacy data is available for 18 months of treatment with ACARIZAX in adults; no data is available for 3 years of treatment. If no improvement is observed during the first year of treatment with ACARIZAX there is no indication for continuing treatment.

欧州の SmPC (ACARIZAX : 2017年3月) 及び PSUR に基づき記載した。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の SmPC とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児又は 5 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)
- (2) 小児等に対しては、本剤を適切に舌下投与できると判断された場合にのみ投与すること。また、保護者等に対しても本剤の適切な投与方法を指導すること。

出典	記載内容
欧州の SmPC (ACARIZAX : 2017 年 3 月)	4 CLINICAL PARTICULARS 4.2 Posology and method of administration <u>Paediatric population</u> Allergic rhinitis: The posology is the same for adults and adolescents (12-17 years). Clinical experience in treatment of allergic rhinitis with ACARIZAX in children <12 years of age has not been established. ACARIZAX is not intended for treatment of allergic rhinitis in children <12 years of age. Allergic asthma: Clinical experience in treatment of allergic asthma with ACARIZAX in children <18 years of age has not been established. ACARIZAX is not intended for treatment of allergic asthma in children <18 years of age. 4.8 Undesirable effects <u>Paediatric population</u> ACARIZAX is not indicated in children <12 years of age. Only limited data from children 5-11 years of age are available and no data on treatment with ACARIZAX in children <5 years of age exist. Reported adverse reactions in adolescents have been similar in frequency, type and severity as in adults.

出典	記載内容
<p>欧州の SmPC (ACARIZAX : 2017 年 3 月)</p>	<p>5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES 5.1 Pharmacodynamic properties Paediatric population</p> <p><i>Allergic rhinitis:</i> <u>Children 5-11 years of age</u> Clinical experience in treatment of allergic rhinitis with ACARIZAX in children <12 years of age has not been established.</p> <p><u>Adolescents 12-17 years of age</u> The efficacy of treatment with ACARIZAX 12 SQ-HDM in house dust mite allergic rhinitis in adolescents was investigated in two double-blind, randomised, placebo-controlled trials (P001 and TO-203-3-2). In these studies a proportion of the subjects were adolescents.</p> <p><i>Allergic asthma:</i> <u>Paediatric population 5-17 years of age</u> Clinical experience in treatment of allergic asthma with ACARIZAX in children <18 years of age has not been established. The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with ACARIZAX in children under the age of 5 in house dust mite respiratory allergy (treatment of allergic rhinitis, prevention of asthma, treatment of asthma). The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of further studies with ACARIZAX in children 5 years or older in house dust mite respiratory allergy (treatment of allergic rhinitis, prevention of asthma, treatment of asthma).</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

- (1) 平成 27 年 9 月 28 日付薬食審査発 0928 第 5 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「舌下投与用ダニ抽出エキス製剤の使用に当たっての留意事項について」



薬食審査発 0928 第 5 号
平成 27 年 9 月 28 日

各 { 都 道 府 県
保健所設置市
特 別 区 } 衛生主管部 (局) 長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公 印 省 略)

舌下投与用ダニ抽出エキス製剤の使用に当たっての留意事項について

舌下投与用ダニ抽出エキス製剤（販売名：ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU、同舌下錠 10,000JAU。以下「本剤」という。）については、本日、「ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法」を効能又は効果として承認したところですが、本剤については、ショックを含むアナフィラキシーなど、重篤な副作用が発現するリスクがあること等から、その使用に当たっては、下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

記

1. 本剤の適正使用について

- (1) 本剤の効能又は効果は、「ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法」であることから、投与開始に際し、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎の確定診断を行うこと。
- (2) 本剤については、舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験を持つ医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、今回の承認に当たり、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（昭和 35 年法律第 145 号）第 79 条に基づき、製造販売業者に適正な流通管理の実施を義務付けたこと。

(参考：流通管理に係る承認条件)

舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

- (3) 本剤の使用に当たっては、あらかじめ、最新の添付文書の内容を理解し、その注意を遵守すること。
- (4) 本剤の流通管理の基本は別添「ミティキュア適正使用管理体制全体図」のとおりであり、その概要は以下のとおりであること。
本剤の処方・使用に当たっては、
 - ① 医師は減感作療法及び本剤の適正使用に関する講習を受講
 - ② 製造販売業者は講習を修了した医師をデータベースに登録
 - ③ 薬剤師は処方医が講習を修了した医師であることを確認した上で調剤

2. 本剤の流通管理に関する周知事項について

- (1) 本剤については、上記1(4)の流通管理がなされること。
- (2) 上記1(4)①の講習の受講を希望する医師については、製造販売業者への問合せ等をお願いしたいこと。
- (3) 薬剤師は本剤の調剤前に、処方医が上記1(4)①の講習を修了した医師であることを確認すること。また、その確認ができない場合には、調剤することを拒むこと。
- (4) 上記(3)に基づく理由により調剤を拒むことについては、薬剤師法(昭和35年法律第146号)第21条(調剤の求めに応ずる義務)の「正当な理由」に当たるものと解されること。

(2) 平成 29 年 9 月 27 日 薬生薬審発 0927 第 7 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
通知「舌下投与用スギ花粉エキス原末錠の使用に当たっての留意事項について」

薬生薬審発 0927 第 7 号
平成 29 年 9 月 27 日

各
都道府県
保健所設置市
特別区
衛生主管部（局）長殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

舌下投与用スギ花粉エキス原末錠の使用に当たっての留意事項について

舌下投与用標準化スギ花粉エキス原液製剤（販売名：シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル、同 2,000 JAU/mL ボトル、同 2,000 JAU/mL パック）（以下「シダトレン」という。）は、「スギ花粉症（減感作療法）」を効能又は効果として平成 26 年 1 月 17 日に承認され、その使用に当たっては、ショックを含むアナフィラキシーなど、重篤な副作用が発現するリスクがあること等から、平成 26 年 1 月 17 日付け薬食審査発 0117 第 5 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「舌下投与用標準化スギ花粉エキス原液製剤の使用に当たっての留意事項について」において、留意事項の周知を行ってきました。

今般、舌下投与用スギ花粉エキス原末錠（販売名：シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000 JAU 及び同スギ花粉舌下錠 5,000 JAU）（以下「本剤」という。）については、本日、「スギ花粉症（減感作療法）」を効能又は効果として承認したところですが、本剤については、シダトレンと同様にショックを含むアナフィラキシーなど、重篤な副作用が発現するリスクがあること等から、その使用に当たっては、引き続き下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

記

1. 本剤の適正使用について

- (1) 本剤の効能又は効果は、「スギ花粉症（減感作療法）」であることから、投与開始に際し、スギ花粉症の確定診断を行うこと。
- (2) 本剤については、舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明でき

る医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、今回の承認に当たり、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（昭和 35 年法律第 145 号）第 79 条に基づき、製造販売業者に適正な流通管理の実施を義務付けたこと。

（参考：承認条件）

舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講ずること。

- (3) 本剤の使用に当たっては、あらかじめ、最新の添付文書の内容を理解し、その注意を遵守すること。
- (4) 本剤の流通管理の基本は別添「鳥居薬品舌下免疫療法薬適正使用管理体制全体図」のとおりであり、その概要は以下のとおりであること。
 - 本剤の処方・使用に当たっては、
 - ① 医師は減感作療法及び本剤の適正使用に関する講習を受講
 - ② 製造販売業者は講習を修了した医師をデータベースに登録
 - ③ 薬剤師は処方医が講習を修了した医師であることを確認した上で調剤

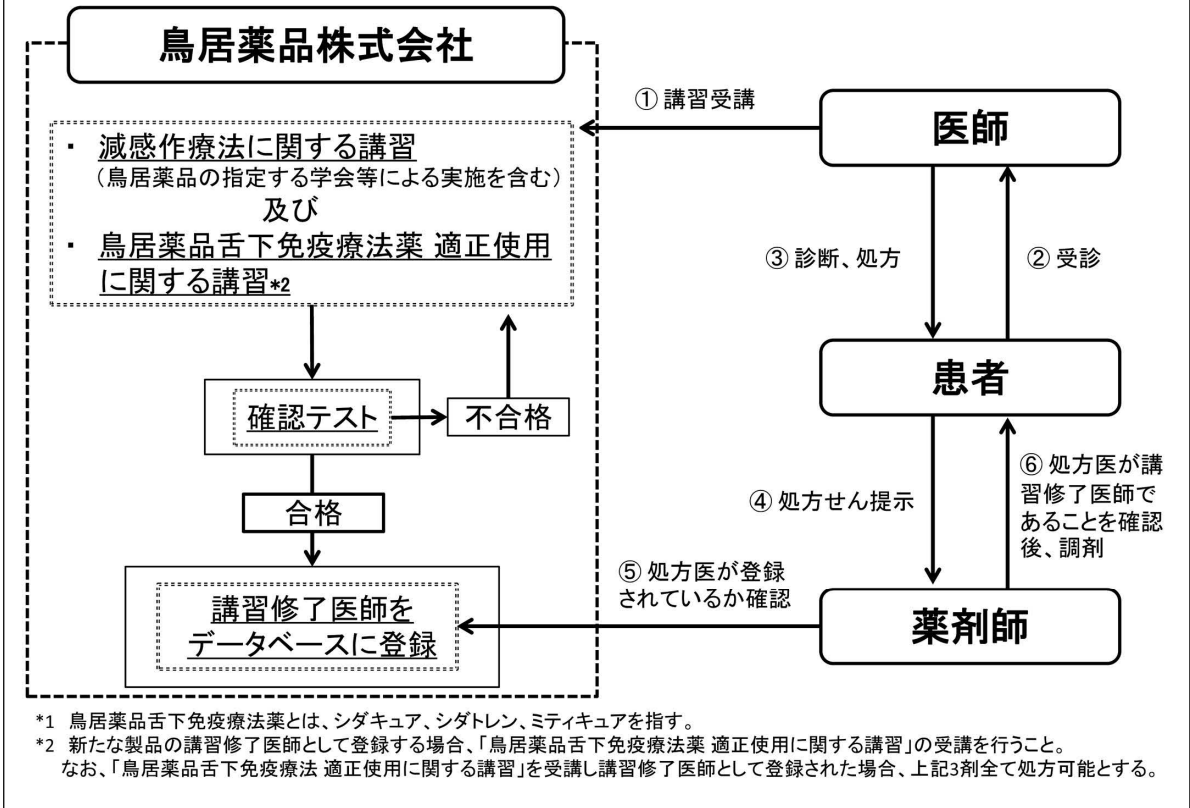
2. 本剤の流通管理に関する周知事項について

- (1) 本剤については、上記 1 (4) の流通管理がなされること。
- (2) 上記 1 (4) ①の講習の受講を希望する医師については、製造販売業者への問合せ等をお願いしたいこと。
- (3) 薬剤師は本剤の調剤前に、処方医が上記 1 (4) ①の講習を修了した医師であることを確認すること。また、その確認ができない場合には、調剤することを拒むこと。
- (4) 上記 (3) に基づく理由により調剤を拒むことについては、薬剤師法（昭和 35 年法律第 146 号）第 21 条（調剤の求めに応じる義務）の「正当な理由」に当たるものと解されること。

以上

【鳥居薬品舌下免疫療法薬*1 適正使用管理体制全体図】

(別添)



(3) 鳥居薬品舌下免疫療法薬患者携帯カード

私は舌下免疫療法を行っています。

フリガナ	服用薬剤名
氏名	<input type="checkbox"/> シダキュア
生年月日 年 月 日生	<input type="checkbox"/> シダトレン
	<input type="checkbox"/> ミティキュア
かかりつけ医療機関	●医療機関名/連絡先
	☎() -
	●医師名
	☎() -
	●緊急時連絡先
	☎() -
●備考	

鳥居薬品株式会社 ■本カードは必ず携帯してください RMP

舌下免疫療法薬を服用される患者さんへ

- 本剤の調剤を受ける際は、薬剤師の先生に本カードをご提示ください。
- 本剤服用後少なくとも30分間は、次のような症状に特に注意してください。症状が現れた場合、直ちに医療機関を受診してください。

アナフィラキシーで早期にみられる症状

皮膚の症状	蕁麻疹、そう痒感、紅斑・皮膚の発赤などが全身に現れる
消化器の症状	胃痛、吐き気、嘔吐、下痢など
眼の症状	視覚異常、視野の狭窄など
呼吸器の症状	鼻がつまる、くしゃみ、声がかれる、喉のそう痒感、胸のしめつけ感、呼吸困難、咳、呼吸の音がゼーゼー・ヒューヒューする、チアノーゼなど
循環器の症状	頻脈、不整脈、血圧低下など
神経の症状	不安、恐怖感、意識の混濁など

表： 患者とかかりつけ医療機関の情報

裏： 鳥居薬品舌下免疫療法薬服用後のアナフィラキシーの前兆

