

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)}

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注

「トリイ」1,000 JAU/mL

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注

「トリイ」10,000 JAU/mL

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注

「トリイ」100,000 JAU/mL

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
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	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」1,000JAU/mL 2mL中 コナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mLを0.01mL及び ヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mLを0.01mL含有 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 2mL中 コナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mLを0.1mL及び ヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mLを0.1mL含有 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL 2mL中 コナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mLを1mL及び ヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mLを1mL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： 薬価基準収載年月日： P.37参照 発売年月日：
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2020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」

<https://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.pmda.go.jp/>）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・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 判、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があり、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)}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)}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) 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	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
1. 開発の経緯	1	11. 力価	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	10
II. 名称に関する項目	3	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
1. 販売名	3	14. その他	10
2. 一般名	3	V. 治療に関する項目	11
3. 構造式又は示性式	3	1. 効能又は効果	11
4. 分子式及び分子量	3	2. 用法及び用量	11
5. 化学名(命名法)	3	3. 臨床成績	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	VI. 薬効薬理に関する項目	17
7. CAS登録番号	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
III. 有効成分に関する項目	4	2. 薬理作用	17
1. 物理化学的性質	4	VII. 薬物動態に関する項目	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 血中濃度の推移・測定法	18
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 薬物速度論的パラメータ	18
4. 有効成分の定量法	5	3. 吸収	18
IV. 製剤に関する項目	6	4. 分布	19
1. 剤形	6	5. 代謝	19
2. 製剤の組成	6	6. 排泄	19
3. 注射剤の調製法	7	7. トランスポーターに関する情報	19
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	8. 透析等による除去率	19
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	20
6. 溶解後の安定性	9	1. 警告内容とその理由	20
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	20
8. 生物学的試験法	9	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20

5. 慎重投与内容とその理由	20	6. 包装	36
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21	7. 容器の材質	37
7. 相互作用	24	8. 同一成分・同効薬	37
8. 副作用	24	9. 国際誕生年月日	37
9. 高齢者への投与	31	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31	11. 薬価基準収載年月日	37
11. 小児等への投与	31	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	37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
13. 過量投与	32	14. 再審査期間	37
14. 適用上の注意	32	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
15. その他の注意	34	16. 各種コード	38
16. その他	34	17. 保険給付上の注意	38
IX. 非臨床試験に関する項目	35	XI. 文献	39
1. 薬理試験	35	1. 引用文献	39
2. 毒性試験	35	2. その他の参考文献	39
X. 管理的事項に関する項目	36	XII. 参考資料	40
1. 規制区分	36	1. 主な外国での発売状況	40
2. 有効期間又は使用期限	36	2. 海外における臨床支援情報	41
3. 貯法・保存条件	36	XIII. 備考	42
4. 薬剤取扱い上の注意点	36	その他の関連資料	42
5. 承認条件等	36		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、2種の室内塵ダニ（House dust mite：HDM）コナヒョウヒダニ（*Dermatophagoides farinae*：Der f）及びヤケヒョウヒダニ（*Dermatophagoides pteronyssinus*：Der p）より得られたアレルゲンエキスであり、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎及び気管支喘息に対する皮下注射による減感作療法（アレルゲン免疫療法）薬である。

アレルゲン免疫療法は、1911年に Noon¹⁾が初めて報告して以来100年を経過する治療法で、アレルギー疾患の原因であるアレルゲンを少量から投与し、徐々に増量し、アレルゲンに対する反応を減弱させることにより、アレルギー反応の進展を防ぐことを目的とするもので、本治療法の位置付けについては1998年にWHOのPosition Paper²⁾に記載されている。

アレルゲン免疫療法の実施に際しては、診断に用いるアレルゲンと治療に用いるアレルゲンが同一であることが望まれ、天然物から抽出したアレルゲンエキスは、診断と治療において常に一定の反応が得られるよう力価を一定の範囲でコントロールするために標準化することが有効性、安全性の観点から重要である。

日本では、1963年からハウスダストより抽出したハウスダストエキス（治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト1：10、同皮下注「トリイ」ハウスダスト1：100、診断用アレルゲン皮内エキス治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト1：1,000）が製造販売されており、主要抗原がダニと言われるハウスダストによるアレルギー性疾患に対する皮下注射によるアレルゲン免疫療法（Subcutaneous Immunotherapy：SCIT）に用いられてきた。しかしながら、ハウスダストにはダニ以外の成分も含まれるため、ダニエキス自体を成分とするSCIT製剤の早期開発が要望されていた。

鳥居薬品では、これらの背景を踏まえ、ALK-Abelló社（ALK社）が米国及びカナダ等で販売している皮膚テスト（診断）用及び皮下注射の免疫療法（治療）用標準化HDMアレルゲンエキス「Allergenic Extract Standardized Mite」について、診断と治療の両適応を取得すべく臨床試験を開始し、2013年12月に製造販売承認申請を同時に行い、2014年12月に治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL*及び治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL*の製造販売承認を取得した。

なお、本剤と同一有効成分を含有するスクラッチダニアレルゲンエキス「トリイ」100,000JAU/mL*の製造販売承認を同時に取得した。

また、2020年3月に治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」1,000JAU/mL*の製造販売承認を取得した。

*：[JAU/mL]

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ゲン活性単位（Japanese Allergy Units）であり、ダニアレルゲンエキスにおいては、Der f 1（コナヒョウヒダニの主要アレルゲンのうちの1つ）とDer p 1（ヤケヒョウヒダニの主要アレルゲンのうちの1つ）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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 本剤は、2種のHDM（Der f及びDer p）の有効成分である主要アレルゲン（Der f 1、Der p 1等）を含み、日本アレルギー学会³⁾による標準化に準拠したものである。
[「IV. 11. 力価」の項] 参照
- 本剤は、スクラッチダニアレルゲンエキス「トリイ」100,000JAU/mLと同一有効成分を含有する製剤である。
[「X. 8. 同一成分・同効薬」の項] 参照
- 第Ⅲ相臨床試験（52週間）において、安全性評価対象44例中21例（47.7%）、123件の副作用が認められ、主な症状は、注射部位疼痛7例（15.9%）、注射部位そう痒感6例（13.6%）、蕁麻疹6例（13.6%）、注射部位腫脹5例（11.4%）、咳嗽5例（11.4%）等であった。また、アナフィラキシー反応が4例（9.1%）認められた。なお、第Ⅲ相臨床試験の52週以降においてアナフィラキシーショックが2例認められた。（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（頻度不明）、アナフィラキシー（9.1%）

ショック、アナフィラキシーが起こることがあるので、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。

[「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項] 参照

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」1,000JAU/mL
治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL
治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL

(2) 洋名

なし

(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-204

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 (*Dermatophagoides farinae*) 及び
ヤケヒョウヒダニ (*Dermatophagoides pteronyssinus*) から抽出したエキス
性状：無色～褐色の澄明の液

(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

コナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	暗所	ガラスバイアル、 ゴム栓、 アルミキャップ	3, 6, 9, 12 ヶ月	変化なし
加速試験	25±2℃	暗所	ガラスバイアル、 ゴム栓、 アルミキャップ	3, 6 ヶ月	変化なし
苛酷試験（光）	5±3℃	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	ガラスアンプル	—	変色、 力価低下

試験項目：含量、pH、定量 等

ヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	暗所	ガラスバイアル、 ゴム栓、 アルミキャップ	3, 6, 9, 12 ヶ月	変化なし
加速試験	25±2℃	暗所	ガラスバイアル、 ゴム栓、 アルミキャップ	3, 6 ヶ月	変化なし
苛酷試験（光）	5±3℃	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	ガラスアンプル	—	変色、 力価低下

試験項目：含量、pH、定量 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) 剤形の区別、外観及び性状

1) 剤形の区別

注射剤

2) 外観及び性状

無色～褐色の澄明の液であり、振り混ぜるときわずかな浮遊物を認めることがある。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH 6.3～8.2

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」1,000JAU/mL

2mL 中 コナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL を 0.01mL 及びヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL を 0.01mL 含有

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL

2mL 中 コナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL を 0.1mL 及びヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL を 0.1mL 含有

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL

2mL 中 コナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL を 1mL 及びヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL を 1mL 含有

(2) 添加物

濃グリセリン 52.5%(v/v)、フェノール 0.42%(w/v)、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、pH 調整剤

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

なし

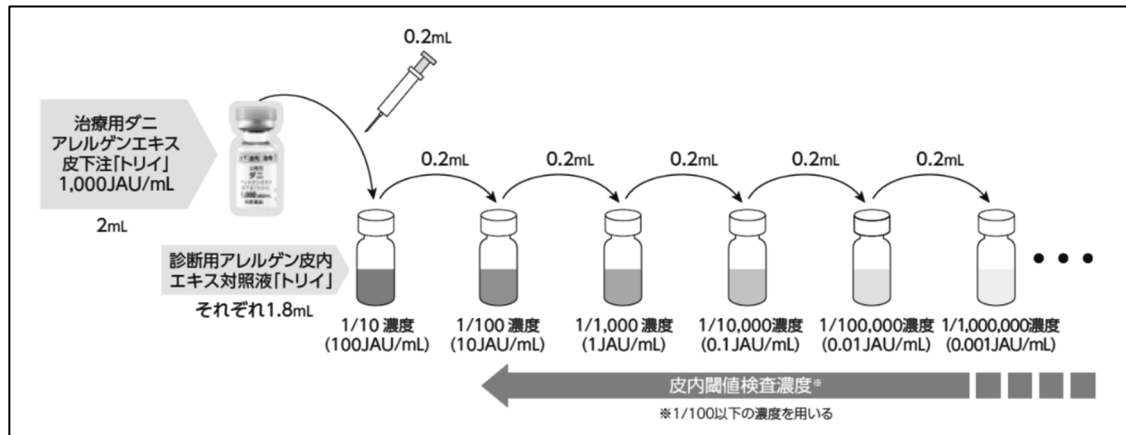
3. 注射剤の調製法

本剤の希釈

1) 閾値を求めるとき

本剤中に含有する濃グリセリン（52.5%）は皮内反応テストに影響を及ぼすため、別途販売の診断用アレルギー皮内エキス対照液「トリイ」を使用し、1/100以下の濃度のグリセリン濃度に用時希釈すること。通常、1,000JAU/mL は治療用ダニアレルギーエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL を使用し、100倍に希釈する。

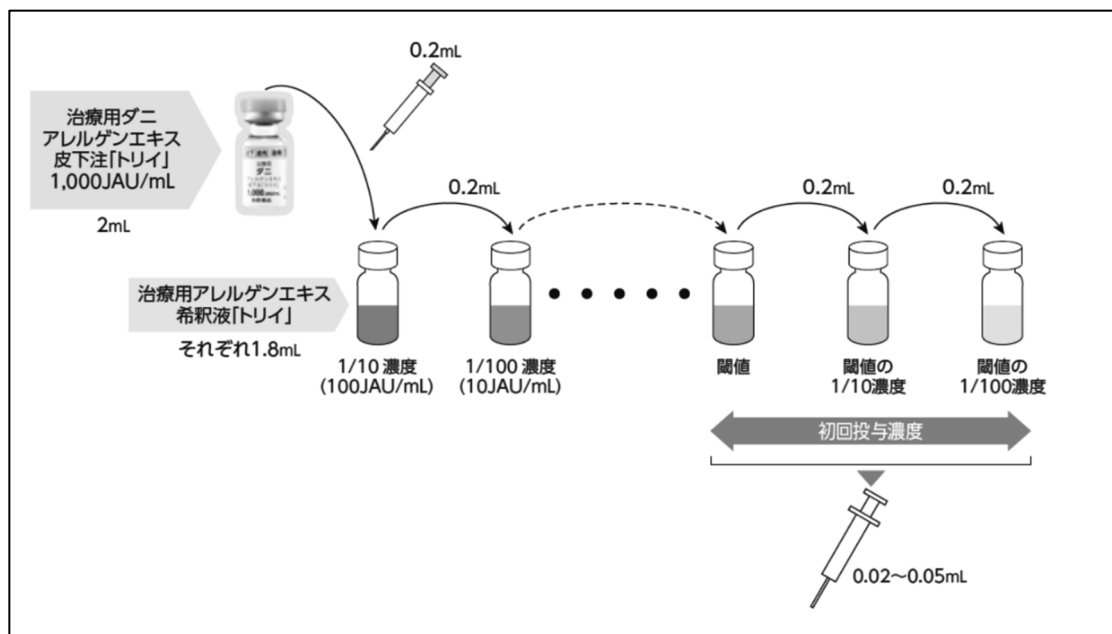
<参考>



2) 治療を目的とするとき

別途販売の治療用アレルギーエキス希釈液「トリイ」を使用すること。

<参考>



3) 希釈した液の安定性

希釈した液の安定性は確認されていないので、用時希釈して使用すること。

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

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」1,000JAU/mL

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	暗所	ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ	3, 6, 9, 12, 18, 24 ヶ月	変化なし
加速試験	25±2℃	暗所	ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ	3, 6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (光)	5±3℃	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	市販包装 (直接包装: ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ、ラベル+添付文書、紙箱)	—	変化なし

試験項目: 含量、性状 (外観)、pH、不溶性異物、定量 等

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	暗所	ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ	3, 6, 9, 12, 18, 24 ヶ月	変化なし
加速試験	25±2℃	暗所	ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ	3, 6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (光)	5±3℃	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	ガラスアンプル	—	変色、 含量低下
	5±3℃	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	市販包装 (直接包装: ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ、ラベル+添付文書、紙箱)	—	変化なし

試験項目: 含量、性状 (外観)、pH、不溶性異物、定量 等

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL

試験	温度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	暗所	ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ	3, 6, 9, 12, 18, 24 ヶ月	変化なし
加速試験	25±2℃	暗所	ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ	3, 6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (光)	5±3℃	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	ガラスアンプル	—	変色、 含量低下
	5±3℃	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	市販包装 (直接包装: ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ、ラベル+添付文書、紙箱)	—	変化なし

試験項目: 含量、性状 (外観)、pH、不溶性異物、定量 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. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

10. 製剤中の有効成分の定量法

11. 力価

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」1,000JAU/mL

2mL 中 コナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL を 0.01mL 及びヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL を 0.01mL 含有

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL

2mL 中 コナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL を 0.1mL 及びヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL を 0.1mL 含有

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL

2mL 中 コナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL を 1mL 及びヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL を 1mL 含有

[AU/mL] :

アレルギー患者の皮膚試験に基づきアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) により設定されたアレルギー活性単位 (Allergy Units)。FDAのダニ標準品 (10,000AU/mL) と相対比較して力価が同等の製品を10,000AU/mLと表示。

[JAU/mL] :

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、ダニアレルゲンエキスにおいては、Der f 1 (コナヒョウヒダニの主要アレルギーのうちの1つ) とDer p 1 (ヤケヒョウヒダニの主要アレルギーのうちの1つ) 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。

FDAにより設定されたアレルギー活性単位で表示された10,000AU/mLは、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の100,000JAU/mLに相当する。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 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

14. 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

ダニ抗原による下記アレルギー性疾患に対する減感作療法
アレルギー性鼻炎、気管支喘息

(解説)

本剤はダニアレルギー性鼻炎及びダニアレルギー性気管支喘息に対するアレルゲン免疫療法薬として、米国において1991年7月より製造販売されている。また、本剤と同じ有効成分を含む標準化HDM SCIT製剤のHDMアレルギー性鼻炎及びHDMアレルギー性気管支喘息に対する有効性を示す海外臨床試験成績^{4)~6)}が多数報告され、各種海外ガイドライン等において両疾患に対するHDM SCIT製剤の使用が推奨されている。以上の点から、HDM SCIT製剤の有効性は公知と判断されており、効能又は効果として設定した。

(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>

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、ダニアレルギー性気管支喘息の確定診断を行うこと。

(解説)

本剤はダニアレルギー性鼻炎患者及びダニアレルギー性気管支喘息患者に対するアレルゲン免疫療法薬であり、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. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

減感作療法の実施に際し、ダニアレルゲンに陽性の患者に皮内反応テストを行い、皮内反応閾値を求める。その閾値及びその時々患者の症状に応じ、初回投与濃度及び量、初回後の投与濃度又は量、投与回数、投与間隔並びに維持量は適宜定める。

1. 閾値の求め方

本剤を診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」で、1,000、100、10、1、0.1及び0.01JAU/mLに用時希釈し、さらに患者の症状に応じて低濃度に順次希釈する。最も低濃度の液から0.02mLずつ皮内に注射し、その反応を皮内反応判定基準に従って判定する。陽性反応を呈した最低濃度（最大希釈度）をもってその患者のアレルゲンに対する閾値とする。

2. 初回投与濃度

患者のアレルゲンに対する閾値の濃度、若しくは患者の症状の程度によってさらにこの濃度の1/10又は1/100の濃度を初回投与濃度とする。

3. 投与方法

通常、初回投与量として0.02～0.05mLを皮下に注射する。初回後の投与量は1週1～2回約50%ずつ増量し、0.5mLに至れば10倍濃度の液0.05mLにかえて同様に増量しながら投与を続け次第に高濃度の液に移り、維持量に達したら2週に1回の注射を数回行い、その後は1ヵ月に1回とする。

4. 増量及び投与回数

各回の投与後の患者の状態を問診し、その結果に応じて次回投与量を増減する。

例えば前回の注射により、喘息発作、全身性蕁麻疹及び鼻症状・眼症状を主とした臨床症状の増悪を起し、また過大な局所反応を生じたときには増量を見合わせる。

また、増量期間中の投与間隔は通常1週1～2回であるが、間隔が長引いた場合には増量せずに直前の投与濃度の1/10又は1/100の濃度の液を投与する。

5. 維持量

患者において投与可能な最高用量をもって維持量とするが、患者のその時々症状に応じて減量する等適宜投与量を定める。

(解説)

本剤による治療の概要として、皮内反応閾値の求め方、初回投与濃度、投与方法等を記した。

1 閾値の求め方

本剤の初回投与量は患者毎に定める必要がある。そのため診断用アレルギー皮内エキス対照液「トリイ」を用いて、本剤を10倍希釈系列で用時希釈し、最も低濃度の液から0.02 mLずつ皮下に注射し、その反応を皮内反応判定基準に従って判定することとした。また、陽性反応を呈した最低濃度（最大希釈度）をもってその患者のアレルギーに対する閾値とした。

既に発売されているアレルギーエキス（治療用アレルギーエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト、治療用標準化アレルギーエキス皮下注「トリイ」スギ花粉）についても、同様に閾値を求め、それに従って初回投与濃度を定めるよう添付文書に記載されている。

2 初回投与濃度

2012年に日本鼻科学会から「アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針」⁷⁾が発刊され、SCITにおける免疫療法の指針が示された。その指針の中にも初回濃度の決め方について記載があり、「皮内反応閾値かその1/10にする。」とされている。

本剤の第Ⅲ相臨床試験においては、安全性を考慮し、さらに低い1/100から開始した施設もあったことから、初回投与濃度については「患者のアレルギーに対する閾値の濃度、若しくは患者の症状の程度によってさらにこの濃度の1/10又は1/100の濃度を初回投与濃度とする。」とした。

既に発売されているアレルギーエキス（治療用アレルギーエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト、治療用標準化アレルギーエキス皮下注「トリイ」スギ花粉）についても同様に閾値を求め、それに従って初回投与濃度を定めるよう添付文書に記載されている。

3 投与方法

投与方法に関しては、SCITの増量法の基本となる50%増量法に従って記載した。

既に発売されているアレルギーエキス（治療用アレルギーエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト、治療用標準化アレルギーエキス皮下注「トリイ」スギ花粉）についても、添付文書に記載されている投与方法（増量法）は50%増量法である。

4 増量及び投与回数

SCITでは、その効果及び副作用を考慮して、その都度患者への投与量を決定する必要がある。そのため、「各回の投与後の患者の状態を問診し、その結果に応じて次回投与量を増減する。」とした。さらに前回の注射により臨床症状が増悪した場合は、患者の安全性を考慮し、投与量を減ずる必要もあるため、「例えば前回の注射により、喘息発作、全身性蕁麻疹及び鼻症状・眼症

状を主とした臨床症状の増悪を起し、また過大な局所反応を生じたときには増量を見合わせる。」とした。

また、増量期間中に投与間隔が必要以上に空いた場合、次回投与時に副作用発現のおそれが高まると考えられるため、「また、増量期間中の投与間隔は通常1週1～2回であるが、間隔が長引いた場合には増量せずに直前の投与濃度の1/10又は1/100の濃度の液を投与する。」とした。

既に発売されているアレルゲンエキス（治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト、治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉）についても同様に添付文書に記載されている。

5 維持量

既存のアレルゲン製剤と同様に「患者において投与可能な最高用量をもって維持量」と設定した。

また、維持量は患者毎に異なり、患者個々の症状に応じて増量又は減量を行うべきであることから、「患者のその時々々の症状に応じて減量する等適宜投与量を定める」と設定した。

(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>

1. 患者の状態によってアレルゲンに対する反応が変動することがあるので、投与量、濃度、増量、維持量等は個々の患者の症状を考慮して決定すること。
2. 増量を急速に行う場合は、患者の状態を勘案し入院又はそれに準じた管理下での投与を考慮すること。
3. 予期しない強い反応が起こるおそれがあるので、使用するエキスのロットが変わるときには前回投与量の25～50%を減ずることが推奨される。また、高濃度のアレルゲンエキスでは、同一ロットでもショック等の強い反応を誘発するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察しながら濃度を上げること。

(解説)

- 1 SCITの維持量は患者毎に異なる。また、増量に関しても患者個々の症状に応じて行うべきであり、維持量に達した患者でも状態に応じて減量を考慮すべきである。そのため使用上の注意として、投与量、濃度、増量、維持量等は個々の患者の症状を考慮して決定するよう記した。既に発売されているアレルゲンエキス（治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト、治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉）についても同様に添付文書に記載されている。

- 2 本剤の第Ⅲ相臨床試験の用法及び用量においては、従来法（50%増量法、100～200%増量法）又は急速法（ラッシュ法、クラスター法）^{注）}が用いられている。これら増量法のうち、急速法においては入院して治療を行う場合があるため、使用上の注意として、増量を急速に行う場合は、患者の状態を勘案し入院又はそれに準じた管理下での投与を考慮することと記した。

注）従来法：50%増量法、100～200%増量法（1日1回、週1～2回投与で数ヵ月かけて増量する方法）

急速法：ラッシュ法（1日に数回投与して3～14日間をかけて増量する方法）

クラスター法（毎週1～2日に数回ずつ投与して増量する方法）

- 3 アレルゲン免疫療法では、同一濃度で治療を続けても、予期しない強い反応が起こる場合がある。また、本剤は標準化されたダニエキス製剤であり、その活性は一定の範囲に管理されているが、ロットが変わった場合は注意深く投与を行う必要がある。このため、使用するエキスのロットが変わる際に、前回投与量の25～50%を減ずることが望ましい旨を記した。既に発売されているアレルゲンエキス（治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト、治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉）についても同様に添付文書に記載されている。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料	試験区分		試験デザイン	対 象	評価項目
	長期投与試験	国内第Ⅲ相臨床試験	非盲検、非対照、多施設共同試験	5～65歳のHDMアレルギー性鼻炎又は、HDMアレルギー性喘息患者44例	安全性

(2) 臨床効果

本剤はダニアレルギー性鼻炎及びダニアレルギー性気管支喘息に対するアレルギー免疫療法薬として、米国において1991年7月より製造販売されている。また、本剤と同じ有効成分を含む標準化HDM SCIT製剤のHDMアレルギー性鼻炎及びHDMアレルギー性気管支喘息に対する有効性を示す海外臨床試験成績^{4)~6)}が多数報告され、各種国内外診療ガイドライン等において両疾患に対するHDM SCIT製剤の使用が推奨されている。以上の点から、HDM SCIT製剤の有効性は公知と判断されており、本剤の有効性の検証を目的とした臨床試験は実施していない。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

3) 安全性試験

国内第Ⅲ相臨床試験 長期投与試験（非盲検、非対照、多施設共同試験）⁸⁾

目的：HDMアレルギー性鼻炎患者及びHDMアレルギー性喘息患者を対象として、本剤の52週間皮下投与時の安全性を非盲検、非対照により検討する。

試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同、長期投与試験
対象	HDMアレルギー性鼻炎患者及びHDMアレルギー性喘息患者（44例）
主な選択基準	<p>(1) 同意取得日の満年齢が5～65歳の患者</p> <p>(2) HDMに対する特異的IgE抗体がRAST法でClass 2以上の患者</p> <p>(3) 同意取得日から皮内閾値検査日の間又は同意取得日の前1年以内に実施されたHDMアレルギー皮膚テストが陽性の患者</p> <p><HDMアレルギー性鼻炎患者></p> <p>(1) 軽症から最重症のHDMアレルギー性鼻炎の症状を有している患者</p> <p>(2) HDMアレルギー性喘息を合併している患者については、5～15歳児は間欠型、軽症持続型であること。16歳以上は軽症間欠型であること。</p> <p><HDMアレルギー性喘息患者></p> <p>(1) 5～15歳児は間欠型、軽症持続型又は中等症持続型であること。16歳以上は軽症間欠型、軽症持続型又は中等症持続型であること。なお、HDMアレルギー性鼻炎の合併の有無は問わない。</p>

主な除外基準	<p>(1) 定期的に曝露されている HDM 以外の抗原により、通年的に喘息症状又は鼻炎症状を有する患者</p> <p>(2) 治験期間中、HDM を含有するアレルゲンによる免疫療法の予定のある患者</p> <p>(3) アレルゲン免疫療法で重篤な副作用の発現歴のある患者</p> <p>(4) アナフィラキシーショック又は血管性浮腫の既往のある患者</p> <p>(5) 治験責任医師又は治験分担医師が薬物アレルギーの既往合併を認めた患者</p>
試験方法	<p>【投与方法】</p> <p>初回投与液の濃度は本剤の皮内閾値検査で求めた閾値又は閾値の10倍低い濃度を目安とした。ただし、喘息患者の場合は10倍低い濃度から開始した。維持投与は投与可能な最高用量で行った。</p> <p>投与頻度は、従来法では増量期は1週間に2回～2週間に1回の投与を目安とした。ラッシュ法及びクラスター法の場合は1日1～5回を目安とした。維持期は月1回投与を目安とした。</p> <p>治験薬は前腕あるいは上腕の皮下に投与した。</p> <p>【投与期間】</p> <p>52週間、ただし継続投与を希望する被験者については投与期間を延長できることとした。</p>
安全性評価項目	<p>(1) 自覚症状、他覚所見</p> <p>(2) 生理検査（血圧、脈拍数）</p> <p>(3) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）</p>
結果 臨床成績	<p>安全性</p> <p>国内第Ⅲ相臨床試験（52 週間）において、安全性評価対象 44 例中 21 例（47.7%）、123 件の副作用が認められた。主な症状は、注射部位疼痛 7 例（15.9%）、注射部位そう痒感 6 例（13.6%）、蕁麻疹 6 例（13.6%）、注射部位腫脹 5 例（11.4%）、咳嗽 5 例（11.4%）等であった。また、アナフィラキシー反応が 4 例（9.1%）認められた。</p> <p>なお、第Ⅲ相臨床試験の 52 週以降においてアナフィラキシーショックが 2 例認められた。</p> <p>〔Ⅷ. 8. (1) 副作用の概要〕の項] 参照</p>

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（長期使用）

【目的】

2年以上の長期投与における安全性及び有効性の確認

【実施計画】

実施期間：2016年1月～2020年12月

実施方法：中央登録方式及び連続調査方式、観察期間2年

目標症例数：100例

重点調査項目：ショック、アナフィラキシー、喘息増悪

- ・製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験について、33例を対象に実施し、安全性を検討した。試験期間としては2014年12月（製造販売承認日）から2015年5月（最終症例の最終観察日）であった。副作用は1例（3.0%）5件であり、いずれも非重篤な「注射部位硬結」であった。

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⁹⁾

減感作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、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 等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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤は、HDM アレルギー陽性ヒト血清を用いた *in vitro* 試験により、本剤に含まれるアレルゲンに特異的な IgE との反応が確認された。

(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おいて、減感作療法に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

（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エキス製剤を投与するものであるため、本剤投与の際、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、緊急時に十分に対応できる医療機関において、減感作療法（アレルゲン免疫療法）に関する十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用するように設定した。

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）

重症の気管支喘息患者

〔本剤の投与により喘息発作の誘発、症状の悪化、又は全身性のアレルギー反応が起こることがある。〕

（解説）

本剤の投与によりアレルギー反応が惹起され、喘息発作の誘発、喘息症状の悪化、又は全身性のアレルギー反応が起こることがあるため、重症の気管支喘息患者は禁忌と設定した。

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、又はアレルゲンエキスによる診断・治療によりショック、アナフィラキシー等の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ので、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、少量から投与を開始すること。〕

（解説）

本剤の投与、又はアレルゲンエキスによる診断・治療によりショック、アナフィラキシー等の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。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、少量から投与を開始することを慎重投与として設定した。

(2) 悪性腫瘍、又は免疫系に影響を及ぼす全身性疾患（例えば自己免疫疾患、免疫複合体疾患、又は免疫不全症等）の患者〔本剤投与時の有用性は確立していないので、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)

免疫系に異常がある場合、本剤の有効性及び安全性への影響は不明である。また、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

(1) 本剤はダニ由来のアレルゲンを含む液であり、ダニアレルギー性鼻炎患者、ダニアレルギー性気管支喘息患者に対してその原因アレルゲンを徐々に増量しながら投与していくことにより、投与した原因アレルゲンに対する過敏反応を減弱させる薬剤である。従って、本剤の投与により、アレルギー反応に基づく副作用、特にショック、アナフィラキシー、及び喘息の増悪等を起こすおそれがあるので、十分に注意すること。

(解説)

本剤はダニ由来のアレルゲンを含む液であり、本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用、特にショック、アナフィラキシー、及び喘息の増悪等を起こすおそれがあるため、十分な注意が必要である旨注意喚起した。

(2) 患者の状態によって、ショック、アナフィラキシー等の強い反応を誘発するおそれがあるので、常に、ショック、アナフィラキシーの発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。

(解説)

患者の状態によって、ショック、アナフィラキシー等の強い反応を誘発するおそれがあることから、常に、ショック、アナフィラキシーの発現時に救急処置のとれる準備をしておくことが必要なため設定した。

(3) ショック、アナフィラキシー等の発現を予測するため、投与前後に十分な問診を行い、ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状〔「3. (1) 重大な副作用」の項参照〕の発現に注意し、そのような症状があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤の投与によるショック、アナフィラキシー等の発現を予測するため、投与前後に十分な問診を行い、ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状〔「VIII.8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照〕の発現に注意し、そのような症状があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うよう注意喚起した。

(4) 投与後少なくとも 30 分間は患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。また、投与後数時間又は 1～2 日間に強い反応があらわれることがあるので、その旨を患者に伝えショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状 [「3. (1) 重大な副作用」の項参照] があらわれた場合には速やかに医師に連絡する等の対応を説明した上、適切な処置がとれる準備をしておくこと。

(解説)

欧州アレルギー臨床免疫学会 (EAACI) の Position Paper¹⁰⁾ では、注射後少なくとも 30 分間は患者を医療機関内で管理することを推奨していることから、「投与後少なくとも 30 分間は患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと」は、アレルゲン免疫療法にとって必要な注意事項であると考え設定した。

また、投与後数時間又は 1～2 日間に強い反応があらわれることがあり、本剤の第Ⅲ相臨床試験においては、投与後 1～2 時間にアナフィラキシー反応が 3 例認められた。そのため、患者には投与後 30 分以降であってもアナフィラキシー等の発現に注意し、「ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状があらわれたときには速やかに医師に連絡する等の対応」について指導する必要があると考え、既存の治療用標準化アレルゲンエキスパ下注「トリイ」スギ花粉の添付文書と同様の記載とした。

<参考>

第Ⅲ相臨床試験 (52 週間) における副作用の初回発現時の投与後発現時間及び件数は、投与後 30 分以内が 69 件中 36 件 (52.2%)、投与後 2 時間以内が 69 件中 56 件 (81.2%) であった。

【第Ⅲ相臨床試験 (52 週間) における副作用の初回発現時の投与後発現時間及び件数】

副作用名 ^{注)}	30分以内		30分< ≤1時間		1時間< ≤2時間		2時間< ≤24時間		24時間 より後		全時間 合計 件数	
	件数	件数の 割合(%)	件数	件数の 割合(%)	件数	件数の 割合(%)	件数	件数の 割合(%)	件数	件数の 割合(%)		
副作用全体 (初回発現時)	36	52.2	8	11.6	12	17.4	8	11.6	5	7.2	69	
発 現 率 5 % 以 上 の 副 作 用	アナフィラキシー反応	1	25.0	1	25.0	2	50.0	0	0.0	0	0.0	4
	咳嗽	2	40.0	2	40.0	1	20.0	0	0.0	0	0.0	5
	蕁麻疹	2	33.3	1	16.7	2	33.3	1	16.7	0	0.0	6
	注射部位紅斑	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3
	注射部位疼痛	7	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7
	注射部位そう痒感	3	50.0	2	33.3	0	0.0	0	0.0	1	16.7	6
	注射部位反応	4	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4
	注射部位熱感	2	66.7	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0	3
注射部位腫脹	3	60.0	0	0.0	1	20.0	1	20.0	0	0.0	5	

注) MedDRA/J Ver.15.0

(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、本療法の中止にあたっては症状の経過を十分に観察し慎重に行うこと。

(解説)

アレルギー免疫療法は、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。アレルギー免疫療法中止には、患者の症状の経過、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)

本剤と他のアレルギー免疫療法薬との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ため設定した。

(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) 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投与の患者では、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。

(10) 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。

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

第Ⅲ相臨床試験（52週間）において、安全性評価対象 44 例中 21 例（47.7%）、123 件の副作用が認められた。主な症状は、注射部位疼痛 7 例（15.9%）、注射部位そう痒感 6 例（13.6%）、蕁麻疹 6 例（13.6%）、注射部位腫脹 5 例（11.4%）、咳嗽 5 例（11.4%）等であった。また、アナフィラキシー反応が 4 例（9.1%）認められた。

なお、第Ⅲ相臨床試験の 52 週以降においてアナフィラキシーショックが 2 例認められた。（承認時）

(2) 重大な副作用と初期症状

ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（9.1%）

ショック、アナフィラキシーが起こることがあるので、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)

本剤の投与においてショック、アナフィラキシー等の重篤な副作用が起こることがあり、本剤の第Ⅲ相臨床試験（52週間）において、アナフィラキシー反応が4例（9.1%）、また、第Ⅲ相臨床試験の52週以降においてアナフィラキシーショックが認めら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 (https://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html)」を参考とした。

<参考>

アナフィラキシー反応/アナフィラキシーショックの症例一覧及びアナフィラキシーショック2例の概要を以下に示した。

【アナフィラキシー反応/アナフィラキシーショックの症例一覧】

NO.	主疾患	年代/ 性別	副作用名	増量法	発現時期	発現時の 最終投与量*	転帰
1	ダニアレルギー性鼻炎	10歳代/ 男性	アナフィラキシー 反応	ラッシュ法	3週目 (増量期)	500JAU (10,000JAU/mL,0.05mL)	回復
2	ダニアレルギー性鼻炎	10歳代/ 男性	アナフィラキシー 反応	ラッシュ法	3週目 (増量期)	500JAU (10,000JAU/mL,0.05mL)	回復
3	ダニアレルギー性鼻炎	20歳代/ 男性	アナフィラキシー 反応	クラスター法	9週目 (増量期)	500JAU (10,000JAU/mL,0.05mL)	回復
4	ダニアレルギー性喘息	20歳代/ 女性	アナフィラキシー 反応	ラッシュ法	35週目 (維持期)	500JAU (10,000JAU/mL,0.05mL)	回復
5	ダニアレルギー性喘息	30歳代/ 女性	アナフィラキシー ショック	50%増量法	58週目 (増量期)	1,000JAU (10,000JAU/mL,0.1mL)	回復
6	ダニアレルギー性喘息	40歳代/ 男性	アナフィラキシー ショック	50%増量法	63週目 (維持期)	1,000JAU (10,000JAU/mL,0.1mL)	回復

*発現時の最終投与量は、JAU/mL (Japanese Allergy Units/mL) で示した。なお、第Ⅲ相臨床試験は、AU/mL (Allergy Units/mL) で行った。[「IV. 11. 力価」の項] 参照

【アナフィラキシーショック発現症例の症例経過 (症例No.5)】

増量法	50%増量法	発現時期	58週目 (増量期)
初回投与量	0.0005JAU(0.01JAU/mL、0.05mL)	発現時最終投与量	1,000JAU(10,000JAU/mL、0.1mL)
アナフィラキシーショック発現前後の症例経過及び処置			
投与1時間40分前	本剤投与時のアレルギー反応予防のため、フェキソフェナジン塩酸塩内服。		
投与10分前	体温測定及び体調確認等の聴取を実施。投与可能な状態であることを確認。		
本剤投与	再度体調確認を行い、本剤を1,000JAU (10,000JAU/mL、0.1mL) 投与。		
投与3分後	掌・顔面紅潮、両眼充血が出現。		
投与4分後	全身蕁麻疹出現。医師によりアナフィラキシーの判断あり、治療の指示が出された。		
投与5分後	呼吸苦の訴えあり。渋り腹出現。		
投与12分後	生理食塩水にて血管ルート確保。アドレナリン筋注 (0.3mg)、酸素吸入3L/min開始。意識朦朧としているが呼びかけには応答する状態であった。BP 68/42 mmHg、HR 69/min、SpO ₂ 89%アドレナリン投与後、血圧低下は認めないが、血圧上昇がすぐには確認されなかった。再度アドレナリン筋注 (0.3mg)。		
投与20分後	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (250mg) 及び生理食塩液点滴静注 (100mL)。BP 96/51 mmHg、HR 87/min、SpO ₂ 90% 酸素吸入5L/minに変更。ベタメタゾン・d- クロルフェニラミンマレイン酸塩内服。BP 102/62 mmHg、HR 96/min、SpO ₂ 92%		
投与30分後	酸素吸入 2L/minに変更。ベッドへ自力移動可能。かゆみの訴えあり、d- クロルフェニラミンマレイン酸塩内服。BP 114/53 mmHg、HR 82/min、SpO ₂ 95-96%		
投与45分後	酸素吸入解除。BP 105/88 mmHg、HR79/min、SpO ₂ 100%		
投与50分後	レベル不変を確認。顔面、眼球浮腫も認めていたが、この時点で軽快。全身倦怠感を認め、臥位にて安静。HR74/min、SpO ₂ 97%		
投与4時間20分後	経過観察のため入院。アナフィラキシーショックと判断。		
発現1日後	二相性反応なく経過。回復したと判断、退院。		
発現7日後	体調確認のため外来受診。退院後も体調に問題なし。		
発現14日後	念のため生理食塩液で血管ルート確保し、本剤を10JAU (100JAU/mL、0.1mL) から投与再開。特に問題なく帰宅。		

【アナフィラキシーショック発現症例の症例経過（症例No.6）】

増量法	50%増量法	発現時期	63週目（維持期）
初回投与量	0.00005JAU(0.001JAU/mL、0.05mL)	発現時最終投与量	1,000JAU(10,000JAU/mL、 0.1mL)
アナフィラキシーショック発現前後の症例経過及び処置			
投与約12時間前	本剤投与時のアレルギー反応予防のため、ロラタジン内服。		
投与11分前	体温測定及び体調確認等の聴取を実施。24日前より感冒症状は継続していたが発熱なく、投与可能な状態であることを確認。		
本剤投与	再度体調確認を行い、本剤を1,000JAU（10,000JAU/mL、 0.1mL）投与。		
投与4分後	注射部位発赤、掌に蕁麻疹様症状が出現。		
投与9分後	全身熱感、顔面紅潮、呼吸困難が出現。喘鳴、意識消失なし。		
投与10分後	<i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩、ベタメタゾン・ <i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩内服。BP 85/— mmHg、P 120/min、座位から臥位へ体位変更。		
投与11分後	アドレナリン筋注（0.3mg）。		
投与12分後	生理食塩液にて血管ルート確保。		
投与13分後	臥位の方が息苦しさが強く、座位へ体位変更。BP 104/62 mmHg		
投与15分後	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（250mg）及び生理食塩液点滴静注（100mL）。再度息苦しさを訴え、サルブタモール硫酸塩吸入開始したが、呼吸困難が増長し、1分程で中止。		
投与17分後	腹痛、便意出現。		
投与19分後	BP 100/70 mmHg、P 118/min、SpO ₂ 97%		
投与25分後	自力で車椅子へ移乗。腹痛、便意持続。トイレへ移動し排便(普通便)、BP 104/72 mmHg		
投与34分後	BP 127/82 mmHg、P 94/min、SpO ₂ 92%		
投与39分後	BP 127/82 mmHg、P 85/min、SpO ₂ 93%		
投与44分後	SpO ₂ 低下のため、酸素吸入2L/min開始		
投与49分後	SpO ₂ 96% まで上昇		
投与58分後	酸素吸入1L/minに変更、SpO ₂ 96%		
投与1時間14分後	レベル不変を確認。経過観察のため入院。倦怠感あり。		
投与4時間44分後	ブドウ糖-電解質液にて血管ルート確保。		
投与約7時間後	酸素吸入終了。SpO ₂ 97-98% アナフィラキシーショックと判断。		
発現1日後	二相性反応なく経過。回復したと判断。独歩にて退院。		
発現14日後	退院後も体調に問題なかったことを確認。本剤を100JAU（1,000JAU/mL、 0.1mL）から投与再開。特に問題なく帰宅。		

(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、症状に応じて減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

	10%以上	5~10%未満	5%未満
注射部位	疼痛 (15.9%)、そう痒感 (13.6%)、腫脹 (11.4%)	紅斑、注射部位反応、熱感	硬結、不快感
呼吸器	咳嗽 (11.4%)		喘息、呼吸困難、喘鳴
眼			眼充血
耳			耳そう痒症
鼻・咽喉			鼻漏、くしゃみ、咽喉刺激感、口腔咽頭不快感
皮膚	蕁麻疹 (13.6%)		紅斑、そう痒症、足底紅斑
消化器			悪心、嘔吐
精神神経系			頭痛、感覚障害
血管障害			潮紅
その他			リンパ節腫脹、倦怠感、末梢性浮腫、発熱

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 第Ⅲ相臨床試験（52週間）で認められた副作用を以下に示した。

安全性評価対象症例数	44例		
副作用発現例数（%）	21例（47.7%）		
副作用発現件数	123件		
副作用名 ^{注1)}	件数	例数	発現率（%） ^{注2)}
血液およびリンパ系障害	2	1	2.3
リンパ節症	2	1	2.3
免疫系障害	4	4	9.1
アナフィラキシー反応	4	4	9.1
神経系障害	2	2	4.5
頭痛	1	1	2.3
感覚障害	1	1	2.3
眼障害	1	1	2.3
眼充血	1	1	2.3
耳および迷路障害	1	1	2.3
耳そう痒症	1	1	2.3
血管障害	2	2	4.5
潮紅	2	2	4.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	8	18.2
喘息	1	1	2.3
咳嗽	5	5	11.4
呼吸困難	1	1	2.3
鼻漏	1	1	2.3
くしゃみ	2	2	4.5
咽喉刺激感	1	1	2.3
喘鳴	1	1	2.3
口腔咽頭不快感	2	2	4.5
胃腸障害	3	2	4.5
悪心	2	1	2.3
嘔吐	1	1	2.3
皮膚および皮下組織障害	22	8	18.2
紅斑	3	2	4.5
そう痒症	4	2	4.5
蕁麻疹	14	6	13.6
足底紅斑	1	1	2.3

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) それぞれ該当する例数に対する発現率を示す。

副作用名 ^{注1)}	件数	例数	発現率 (%) ^{注2)}
一般・全身障害および投与部位の状態	72	15	34.1
注射部位紅斑	7	3	6.8
注射部位硬結	13	2	4.5
注射部位疼痛	11	7	15.9
注射部位そう痒感	10	6	13.6
注射部位反応	5	4	9.1
注射部位熱感	5	3	6.8
注射部位腫脹	17	5	11.4
注射部位不快感	1	1	2.3
倦怠感	1	1	2.3
末梢性浮腫	1	1	2.3
発熱	1	1	2.3

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) それぞれ該当する例数に対する発現率を示す。

- 2) 第Ⅲ相臨床試験（52週間）で認められた増量法別の副作用は、従来法では21例中8例（38.1%）29件、急速法では23例中13例（56.5%）94件であった。

副作用名 ^{注1)}	従来法（21例）			急速法（23例）			
	件数	例数	発現率 ^{注2)} (%)	件数	例数	発現率 ^{注2)} (%)	
副作用全体	29	8	38.1	94	13	56.5	
発現率5%以上の副作用	アナフィラキシー反応	0	0	0.0	4	4	17.4
	咳嗽	0	0	0.0	5	5	21.7
	蕁麻疹	0	0	0.0	14	6	26.1
	注射部位紅斑	3	1	4.8	4	2	8.7
	注射部位疼痛	7	5	23.8	4	2	8.7
	注射部位そう痒感	1	1	4.8	9	5	21.7
	注射部位反応	5	4	19.0	0	0	0.0
	注射部位熱感	0	0	0.0	5	3	13.0
	注射部位腫脹	4	2	9.5	13	3	13.0

注1) MedDRA/J Ver.15.0

注2) それぞれ該当する例数の発現率を示す。

- 3) 第Ⅲ相臨床試験（52週間）で認められた投与期別の副作用は、増量期開始前には44例中2例（4.5%）4件、増量期には44例中21例（47.7%）95件、維持期には40例中6例（15.0%）24件であった。

副作用名 ^{注1)}	増量期開始前 ^{注2)} （44例）			増量期（44例）			維持期（40例）			
	件数	例数	発現率 ^{注3)} (%)	件数	例数	発現率 ^{注3)} (%)	件数	例数	発現率 ^{注3)} (%)	
副作用全体	4	2	4.5	95	21	47.7	24	6	15.0	
発現率5%以上の副作用	アナフィラキシー反応	0	0	0.0	3	3	6.8	1	1	2.5
	咳嗽	0	0	0.0	5	5	11.4	0	0	0.0
	蕁麻疹	1	1	2.3	10	6	13.6	3	2	5.0
	注射部位紅斑	0	0	0.0	7	3	6.8	0	0	0.0
	注射部位疼痛	0	0	0.0	10	7	15.9	1	1	2.5
	注射部位そう痒感	0	0	0.0	8	6	13.6	2	1	2.5
	注射部位反応	0	0	0.0	5	4	9.1	0	0	0.0
	注射部位熱感	0	0	0.0	5	3	6.8	0	0	0.0
	注射部位腫脹	0	0	0.0	11	5	11.4	6	2	5.0

注1) MedDRA/J Ver.15.0

注2) 閾値検査から増量期開始前まで

注3) それぞれ該当する例数の発現率を示す。

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では免疫機能及び心肺機能等が低下しているため、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心肺機能等が低下しており、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。また、閾値を求める場合でも、多量のヒスタミン遊離が考えられる広範な皮膚反応テストは避けること。

(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

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歳未満の幼児に対する臨床試験は実施していないため設定した。

<参考>

第Ⅲ相臨床試験(52週間)で認められた副作用は、11歳以下では18例中8例(44.4%)37件、12歳以上では26例中13例(50.0%)86件であった。

11歳以下で発現率が高かった副作用は、注射部位そう痒感(22.2%)、蕁麻疹(16.7%)、咳嗽(11.1%)、注射部位熱感(11.1%)及び注射部位腫脹(11.1%)であった。12歳以上に比べ、11歳以下で10%以上高い発現率を示した副作用は、注射部位そう痒感(22.2%)であった。

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. (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「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

(1) 本剤の希釈

1) 閾値を求めるとき

本剤中に含有する濃グリセリン（52.5%）は皮内反応テストに影響を及ぼすため、別途販売の診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」を使用し、1/100 以下の濃度のグリセリン濃度に用時希釈すること。通常、1,000JAU/mL は治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000 JAU/mL を使用し、100 倍に希釈する。

2) 治療を目的とするとき

別途販売の治療用アレルゲンエキス希釈液「トリイ」を使用すること。

3) 希釈した液の安定性

希釈した液の安定性は確認されていないので、用時希釈して使用すること。

(解説)

- 1) 本剤による閾値検査（皮内反応テスト）においては、グリセリンによる非特異的な刺激反応を避けるため、グリセリン濃度を製品濃度の1/100（約0.5%）程度にすることが望ましい。
このため閾値検査用の1,000JAU/mLエキス調製においては、グリセリンを含まない診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」を用い、100,000JAU/mLエキスを100倍に希釈するよう設定した。
- 2) 本剤を治療に用いる際は皮下に浅く注射するため、グリセリンの影響はないことから、治療用アレルゲンエキス希釈液「トリイ」で希釈するよう設定した。
- 3) 希釈した液の安定性は確認されていないため、用時希釈するよう設定した。

(2) 閾値検査

1) 皮内反応判定基準

通常、本剤を診断用アレルギー皮内エキス対照液「トリイ」にて希釈した液 0.02mL を皮内に注射し、15～30 分後に発赤径 20mm 以上又は膨疹径 9mm 以上を陽性と判定する。

2) 正確な皮膚反応テストを行うため、皮膚反応テスト検査前日から抗ヒスタミン薬やメディエータ遊離抑制薬等の投与を中止すること。また、皮膚反応テストを実施する約 1 週間前から投与を中止することが望ましい薬剤があるので注意すること。

(解説)

- 1) 本剤を用い閾値検査として皮内反応テストを行う際の実施方法と診断基準について記した。なお、本方法及び診断基準は、通常のアレルギー皮内反応テストと同様である。
- 2) 閾値検査に際し、皮膚反応テストに影響を及ぼす可能性のある薬剤があるため設定した。

(3) 投与時

1) 喘息を罹患する患者においては、本剤の投与開始前に喘息症状を評価し、薬物療法にて喘息症状をコントロールすること。また、毎回、本剤の投与前に喘息症状の評価を行うこと。

2) 喘息発作時、気管支喘息の症状やアレルギー症状が激しいとき、急性感染症罹患時、体調が悪いときは投与を避けること。

3) 投与後少なくとも 30 分間は患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。

4) 本剤投与前、及び本剤投与後 2 時間は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避けるよう、また、投与後 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よう患者等に指導すること。〔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。〕

(解説)

- 1) 喘息を罹患する患者においては、「Poorly controlled asthma」が致命的／致死に結びつく可能性があるリスク因子の一つであり、アレルギー免疫療法は、喘息の薬物療法とともに行われると考えられる。そのため、本剤の投与開始前に喘息症状を評価し、薬物療法で喘息症状のコントロールを行い、また、毎回、本剤の投与前に喘息症状の評価を行うことを適用上の注意として設定した。
- 2) 喘息発作時、気管支喘息の症状やアレルギー症状が激しいとき、急性感染症罹患時、体調が悪いときは、本剤投与により副作用の発現や、喘息症状の悪化等のおそれが高まるため適用上の注意として設定した。
- 3) 重要な基本的注意(4)と同じ設定根拠により設定した。
- 4) 運動等により循環動態が亢進した状態では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ため適用上の注意として設定した。

(4) 投与部位

- 1) 減感作療法のと、皮内注射すると非特異的に著しい局所の刺激及び腫脹があらわれることがあるので、皮下に浅く注射すること。
- 2) 静脈内に投与しないこと。(注射針を刺入したとき、内筒を引いて血液が逆流しないことを確かめること。)
- 3) 注射部位はもまないで静かにおさえるようにすること。

(解説)

- 1) 本剤は添加物として濃グリセリン52.5%(v/v)を含有するため、皮内に注射するとグリセリンによる非特異的な刺激や腫脹を起こすおそれがあるので、皮下に浅く注射するよう適用上の注意として設定した。
- 2) アレルゲンが血管内に直接入ると速やかに全身に回り、アレルギー反応を引き起こす危険性があるため、適用上の注意として設定した。
- 3) 注射部位をもむと、アレルゲンが血管内に速やかに移行し、全身に回り、アレルギー反応を引き起こす危険性があるため、適用上の注意として設定した。

15. その他の注意

なし

16. その他

なし

IX. 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>

本剤の急性毒性兆候を評価したラット 2 日間反復皮下投与試験（用量：12,500、25,000 及び 50,000 AU/kg/日）では、いずれの投与群においても死亡例はみられず、一般状態観察では、媒体のグリセリンに起因すると考えられる赤色尿がみられた。

ラットにおける本剤の概略の致死量は、50,000AU/kg/日を上まわる量と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

遺伝毒性試験

1)細菌を用いる復帰突然変異試験

本剤の復帰突然変異誘発能を *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)ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

本剤の染色体異常誘発能について、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いて検討した結果、染色体異常誘発性は認められなかった。

3)ラットを用いる小核試験

本剤の骨髓細胞における小核誘発能について、ラットを用いて検討した結果、小核誘発能は認められなかった。

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：直接の容器、外箱に表示

1,000JAU/mL (2年)

10,000 JAU/mL (2年)

100,000JAU/mL (2年)

3. 貯法・保存条件

貯法：遮光、2～8℃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

該当しない

(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）

患者向医薬品ガイド：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

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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」

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

6. 包装

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」1,000JAU/mL 2mLバイアル 1本

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 2mLバイアル 1本

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL 2mLバイアル 1本

7. 容器の材質

バイアル：ホウケイ酸ガラス
ゴム栓：塩素化ブチルゴム
フリップオフキャップ：アルミニウム／ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：スクラッチダニアレルゲンエキス「トリイ」100,000JAU/mL
同効薬：治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト1：10
治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト1：100
診断用アレルゲン皮内エキス治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト1：1,000

9. 国際誕生年月日

1991年7月8日（米国）

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
治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」1,000JAU/mL	2020年3月23日	30200AMX00449000
治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL	2014年12月26日	22600AMX01394000
治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL		22600AMX01395000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日	発売年月日
治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」1,000JAU/mL	2020年5月27日	2020年7月20日
治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL	2015年2月24日	2015年4月21日
治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL		

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

該当しない

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（2014年12月26日～2022年12月25日）

15. 投薬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
治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」1,000JAU/mL	4490404A1043	622815701	128157601
治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL	4490404A1027	622404101	124041201
治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL	4490404A1035	622404201	124042901

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Noon L. et al. : Prophylactic inoculation against hay fever
Lancet 177,1572-1573,1911
- 2) Bousquet J. et al. : Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases.
WHO position paper.
Allergy 53(Suppl.44)1-42,1998

<参考> 翻訳
・「アレルゲン免疫療法:アレルギー疾患に対する治療ワクチン」に対する
世界保健機関 (WHO) の見解
アレルギー 47(7)698-704,1998
・WHO 見解書 アレルゲン免疫療法:アレルギー疾患の治療ワクチン
アレルギー47(8)749-794,1998
- 3) 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
- 4) Pichler CE et al. : Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and
D.farinae results in decreased bronchial hyperreactivity.
Allergy 52(3)274-283,1997
- 5) Pichler CE et al. : Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts
in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of aller-
gen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity.
Allergy 56(4)301-306,2001
- 6) Maestrelli P et al. : Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment
and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust
mite.
J Allergy Clin Immunol.113(4)643-649,2004
- 7) 日本鼻科学会 : 「アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針」
日本鼻科学会会誌 51(2)119-154,2012
- 8) 鳥居薬品株式会社社内資料 : TO-204 第Ⅲ相臨床試験 長期投与試験
- 9) Bahceciler NN et al. : Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis
and/or asthma.
Immunotherapy 3(6)747-756,2011
- 10) Malling H et al. : Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergol-
ogy and Clinical Immunology.
Allergy 48(Suppl.14)9-35,1993

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、1991年7月8日に米国で最初の承認を取得し、2019年12月現在、米国・カナダで承認されている。

国名	米国	カナダ
販売名	Allergenic Extract Standardized Mite	
会社名	ALK-Abelló 社	
承認年月	1991年7月	2006年2月
剤形・含量*	注射剤・ 皮膚テスト用：5mL バイアル、グリセリン 50% (v/v) 含有 10,000AU/mL 免疫療法用：10mL、30mL、50mL バイアル、 グリセリン 50% (v/v) 含有 10,000AU/mL	
効能・効果*	塵ダニアレルギーと一致する症状を有する患者の過敏症の診断及び治療	
用法・用量* (治療)	<p>Immunotherapy: Starting dose for immunotherapy is related directly to a patient's sensitivity as determined by carefully executed skin testing. Degree of sensitivity can be established by determination of D₅₀ (the intradermal dose, base three, that produces a ΣE=50 mm).</p> <p>A general rule is to begin at 1/10 of the dose that produces sum of erythema of 50 mm (approximately a 2+ positive skin test reaction). For example, if a patient exhibits a 2+ intradermal reaction to 1AU/mL, the first dose should be no higher than 0.05mL of 0.1AU/mL. Dosage may be increased by 0.05mL each time until 0.5mL is reached, at which time the next 10-fold more concentrated dilution can be used, beginning with 0.05mL, if no untoward reaction is observed.</p> <p>If a tolerated dose of allergenic extract has been established, the initial dose from the new extract should be reduced by 75% of the previously well tolerated dose.</p> <p>Interval between doses in the early stages of immunotherapy is no more than once to twice a week, and may gradually be increased to once every two weeks.</p> <p>Generally, maintenance injections may be given as infrequently as once every two weeks to once a month. The progress of patients on immunotherapy should be closely monitored. If improvement is realized a usual course of treatment may be from 3 to 5 years. If progress is unsatisfactory for a year or more, discontinuation of immunotherapy should be considered.</p> <p>Injections are given subcutaneously preferably in the arm. It is advantageous to give injections in alternate arms and routinely in the same area. In some patients, a local tolerance to the allergen may develop thus preventing a possible severe local reaction.</p> <p>After inserting the needle, but before injecting the dose, pull plunger of the syringe slightly, if blood returns in the syringe, discard the syringe and contents and repeat injection at another site.</p> <p>Bulk concentrated extracts must be diluted for initial therapy and intradermal skin testing. For recommended diluent, refer to the beginning of the DOSAGE AND ADMINISTRATION section.</p> <p>Use standard aseptic precautions when making dilutions. The first dose of the new extract should be reduced at least 50%-75% of the amount of the dosage from the previous extract.</p> <p>Stability studies for diluted and undiluted forms of this product are not complete. Indications are the undiluted product will retain its potency under recommended storage conditions at least until the expiration date on the vial label is reached. It is recommended that minimal amounts of the concentrate be diluted so that the diluted product is used up within a relatively short period of time, i.e., preferably not more than four weeks.</p>	

*カナダの添付文書（2016年7月、米国、カナダでは同じ内容の添付文書を使用）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国 FDA 分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。また、閾値を求める場合でも、多量のヒスタミン遊離が考えられる広範な皮膚反応テストは避けること。
- (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。〕

	分類
FDA の分類 : Pregnancy Category	C(2016 年 7 月)

参考：分類の概要

FDA の分類 : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

(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、カナダの添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

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)

出典	記載内容
カナダの添付文書* (2016 年 7 月)	PEDIATRIC USE: Children can receive the same dose as adults, however, to minimize the discomfort associated with dose volume it may be advisable to reduce the volume of the dose by half and administer the injection at two different sites.

*カナダの添付文書（2016年7月、米国、カナダでは同じ内容の添付文書を使用）

XIII. 備考

その他の関連資料

なし

