

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

減感作療法薬（アレルギー免疫療法薬）

アシテア[®]ダニ舌下錠100単位（IR）アシテア[®]ダニ舌下錠300単位（IR）Actair[®]

剤形	素錠（舌下錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	100 単位（IR）： 1 錠中 ヤケヒョウヒダニエキス原末 50 単位（IR） コナヒョウヒダニエキス原末 50 単位（IR） 300 単位（IR）： 1 錠中 ヤケヒョウヒダニエキス原末 150 単位（IR） コナヒョウヒダニエキス原末 150 単位（IR）
一般名	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2015年 3月 26日 薬価基準収載年月日：2015年 5月 20日 発売年月日：2015年 11月 19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	提携：STALLERGENES GREER 製造販売元：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/

本 IF は 2020 年 12 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>にてご確認下さい。

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/>) 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・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。

- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	40
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	40
2. 製品の治療学的、製剤学的特性.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	41
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	41
1. 販売名.....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	41
2. 一般名.....	3	5. 慎重投与内容とその理由.....	41
3. 構造式又は示性式.....	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	42
4. 分子式及び分子量.....	3	7. 相互作用.....	45
5. 化学名（命名法）.....	3	8. 副作用.....	46
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	9. 高齢者への投与.....	53
7. CAS 登録番号.....	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	53
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与.....	54
1. 物理化学的性質.....	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	54
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	13. 過量投与.....	54
3. 有効成分の確認試験法.....	5	14. 適用上の注意.....	54
4. 有効成分の定量法.....	5	15. その他の注意.....	54
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他.....	54
1. 剤形.....	6	IX. 非臨床試験に関する項目	55
2. 製剤の組成.....	7	1. 薬理試験.....	55
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法.....	7	2. 毒性試験.....	55
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	7	X. 管理的事項に関する項目	58
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	1. 規制区分.....	58
6. 溶解後の安定性.....	8	2. 有効期間又は使用期限.....	58
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	3. 貯法・保存条件.....	58
8. 溶出性.....	8	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	58
9. 生物学的試験法.....	8	5. 承認条件等.....	60
10. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	8	6. 包装.....	60
11. 製剤中の有効成分の定量法.....	8	7. 容器の材質.....	60
12. 力価.....	8	8. 同一成分・同効薬.....	60
13. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	9. 国際誕生年月日.....	61
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	61
15. 刺激性.....	8	11. 薬価基準収載年月日.....	61
16. その他.....	8	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.....	61
V. 治療に関する項目	9	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	61
1. 効能又は効果.....	9	14. 再審査期間.....	61
2. 用法及び用量.....	9	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	61
3. 臨床成績.....	11	16. 各種コード.....	61
VI. 薬効薬理に関する項目	37	17. 保険給付上の注意.....	61
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	37	XI. 文献	62
2. 薬理作用.....	37	1. 引用文献.....	62
VII. 薬物動態に関する項目	38	2. その他の参考文献.....	62
1. 血中濃度の推移・測定法.....	38	XII. 参考資料	63
2. 薬物速度論的パラメータ.....	38	1. 主な外国での発売状況.....	63
3. 吸収.....	38	2. 海外における臨床支援情報.....	65
4. 分布.....	38	XIII. 備考	66
5. 代謝.....	39	その他の関連資料.....	66
6. 排泄.....	39		
7. トランスポーターに関する情報.....	39		
8. 透析等による除去率.....	39		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アシテアダニ舌下錠は、フランス Stallergenes S.A.社（現 Stallergenes Greer 社）が創製して塩野義製薬株式会社が開発した、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（アレルゲン免疫療法薬）で、世界的に共通する 2 種類の室内塵ダニ（ヤケヒョウヒダニ；*Dermatophagoides pteronyssinus* 及びコナヒョウヒダニ；*Dermatophagoides farinae*）¹⁾を培養し、得られた抽出液を精製、製剤化したものである。

Stallergenes S.A.社（現 Stallergenes Greer 社）は、室内塵ダニエキスからなる減感作療法用の舌下液を欧州 21 ヶ国で販売しているが（2014 年 4 月現在）、舌下液は投与時に患者が滴下数を数えて用量を調整する必要があり、また、冷蔵保存が求められたことから、室温保存が可能で患者による用量調整が不要な本剤の開発に着手した。本邦では塩野義製薬株式会社がダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する新たな治療薬として臨床的意義が高いと考え、本剤の臨床試験を開始し、国内第 I 相試験、国内第 II / III 相試験及び海外で実施された臨床試験の成績を基に製造販売承認申請を行い、2015 年 3 月に成人及び 12 歳以上のアレルギー性鼻炎患者を対象に「ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法」を効能・効果として製造販売承認を取得した。その後、5 歳以上 16 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象として実施した国内第 III 相試験の成績を基に、2018 年 2 月に用法・用量の一部変更（対象年齢の変更）が承認された。

2. 製品の治療学的、製剤学的特性

- (1) 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。（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）
- (2) 1 日 1 回、舌下で服用する舌下錠である。（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）
- (3) 12 歳以上 64 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第 II / III 相試験において、プラセボ群に比べて投与 44 ～ 52 週後の平均調整鼻症状スコアが有意に低下した。（青年及び成人鼻炎患者を対象とした国内第 II / III 相試験）（「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照）
- (4) 5 歳以上 16 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第 III 相試験において、プラセボ群に比べて投与 48 ～ 52 週後の平均調整鼻症状スコアが有意に低下した。〔通年性アレルギー性鼻炎患者（5 ～ 16 歳）を対象とした国内第 III 相試験〕（「V. 3. (5) 検証的試験」の項参照）
- (5) 12 歳以上 64 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における安全性評価対象例 985 例中、副作用は 673 例（68.3%）に認められた。
5 歳以上 16 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における安全性評価対象例 219 例中、副作用は 147 例（67.1%）に認められた。（「VIII. 8. (1) 副作用の概要」の項参照）
- (6) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシー、咽頭浮腫・喉頭浮腫があらわれる可能性がある。（「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- (7) 本剤はヤケヒョウヒダニ及びコナヒョウヒダニの抗原エキスを含む舌下錠であり、アナフィラキシー等の副作用発現の可能性があることから、適正使用のために承認条件である「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、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) 使用できる医師・医療機関の制限

本剤を処方できる医師の要件は、事前に関連学会主催の舌下免疫療法（減感作療法）講習会受講、又はアレルゲン免疫療法（減感作療法）eラーニング受講・eテスト合格の上、続いて塩野義製薬が実施する「アシテア®適正使用 eラーニング」を受講し、「アシテア®適正使用 eテスト」に合格するとともに処方医療機関^{注1}が緊急時対応可能であることを確認した上で「医療機関登録」^{注2}を行い受講修了医師（アシテア登録医師）としてデータベースに登録されていること。（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

注1：処方医療機関は、本剤の初回投与時におけるアナフィラキシー等の発現に対して、患者の状態確認、バイタルサインの測定、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、初回投与時に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できる体制を構築しておく必要がある。

注2：本剤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

薬剤師は本剤を調剤する前に、処方医師が「I. 2. (7) 1) 使用できる医師・医療機関の制限」のアシテア登録医師に該当する医師であることの確認（医師名又はアシテア受講修了医師番号、処方医療機関名）をアシテア登録医師確認窓口（確認用サイト*1、コールセンター*2）にて必ず行う。

また、本剤を服用する患者やその保護者には、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「アシテア®患者携帯カード」（「XIII. その他の関連資料 (2)」の項参照）が処方医師から交付される。薬剤師はその目的（患者及びその家族に、アナフィラキシーの前兆症状について周知させ、症状発現時には直ちに医療機関を受診するよう注意を促すこと）について説明の上、患者やその保護者に常時携帯するよう指導すること。

詳細は弊社医薬情報担当者（MR）又は医療者用 Web サイト「アシテア®Web サイト」参照

*1：確認用サイト

http://www.shionogi.co.jp/med/p_actair/pharma_check/

*2：コールセンター

登録医師確認用：0120-310-530

IT ヘルプデスク：0120-310-292（操作等に関するお問い合わせ）

受付時間：平日 9:00 ～ 19:00 土曜日 9:00 ～ 17:30 ※日・祝除く

（「VIII. 1. 警告内容とその理由」及び「X. 4. (3) 調剤時の留意点について」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アシテア®ダニ舌下錠100単位(IR)

アシテア®ダニ舌下錠300単位(IR)

(2) 洋名

Actair®

(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

治験成分記号 : S-524101

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

- 1) ヤケヒョウヒダニエキス原末
褐色の粉末
- 2) コナヒョウヒダニエキス原末
褐色の粉末

(2) 溶解性

- 1) ヤケヒョウヒダニエキス原末
水に溶けやすい。
- 2) コナヒョウヒダニエキス原末
水に溶けやすい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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) ヤケヒョウヒダニエキス原末

試験項目：性状，水分，総アレルギー活性，Der p 1^注含量，微生物限度

注：ヤケヒョウヒダニアレルゲンのうち，グループ 1 アレルゲンの名称

表Ⅲ-1 有効成分の安定性

試験区分	保存条件	試験結果
長期保存試験	5℃ (乾燥剤あり)	変化なし
加速試験	25℃, 60%RH (乾燥剤なし)	水分の増加が認められた。

(2) コナヒョウヒダニエキス原末

試験項目：性状，水分，総アレルギー活性，Der f 1^注含量，微生物限度

注：コナヒョウヒダニアレルゲンのうち，グループ 1 アレルゲンの名称

表Ⅲ-2 有効成分の安定性

試験区分	保存条件	試験結果
長期保存試験	5℃ (乾燥剤あり)	変化なし
加速試験	25℃，60%RH (乾燥剤なし)	水分の増加が認められた。

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

表IV-1 剤形, 外観及び性状

販売名	アシテアダニ舌下錠100単位 (IR)	アシテアダニ舌下錠300単位 (IR)
性状・剤形	褐色の斑点入りの白色～褐白色の円形の素錠	褐色の斑点入りの白色～褐白色の円形の素錠
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約 6.0 mm 厚さ 約 3.6 mm	直径 約 6.0 mm 厚さ 約 3.6 mm
重量	約 0.10 g	約 0.10 g

ヤケヒョウヒダニエキス原末, コナヒョウヒダニエキス原末:

ダニ抽出物にD-マンニトールを加えて凍結乾燥したもの

単位 (IR):

アレルギー患者の皮膚試験に基づき設定されたアレルギー活性単位

アシテアダニ舌下錠 100 単位 (IR) は 19000 JAU に相当

アシテアダニ舌下錠 300 単位 (IR) は 57000 JAU に相当

(JAU は日本アレルギー学会により設定された国内のアレルギー活性単位)

(3) 製剤の物性

崩壊時間: 3 分以内

(4) 識別コード

表IV-2 識別コード

販売名	アシテアダニ舌下錠100単位 (IR)	アシテアダニ舌下錠300単位 (IR)
識別コード	S AC : 100	S AC : 300

(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

表IV-3 成分・含量

販売名	アシテアダニ舌下錠100単位(IR)	アシテアダニ舌下錠300単位(IR)
有効成分 (1錠中)	ヤケヒョウヒダニエキス原末 50単位(IR) コナヒョウヒダニエキス原末 50単位(IR)	ヤケヒョウヒダニエキス原末 150単位(IR) コナヒョウヒダニエキス原末 150単位(IR)

(2) 添加物

表IV-4 添加物

販売名	アシテアダニ舌下錠100単位(IR)	アシテアダニ舌下錠300単位(IR)
添加物	D-マンニトール，結晶セルロース，クロスカルメロースナトリウム，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，乳糖水和物	

(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

試験項目

光安定性試験：性状，水分，崩壊性，総アレルギー活性，Der p 1 含量，Der f 1 含量

長期保存試験：性状，水分，崩壊性，微生物限度，総アレルギー活性，Der p 1 含量，Der f 1 含量

表IV-5 製剤の安定性

試験区分		保存条件	保存形態	製剤含量	保存期間	試験結果
光安定性試験	曝 光	キセノン ランプ	PTP 包装	100 単位(IR)	—*2	変化なし
			PTP 包装，遮光*1			
			無包装			
			無包装，遮光*1			
長期保存試験		25℃ 60%RH	PTP 包装	100 単位(IR) 300 単位(IR)	36 ヶ月	変化なし

*1：アルミニウムホイルで遮光

*2：総照度として 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200 W・h/m² 以上

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

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

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

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

該当しない

V. 治療に関する項目

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤の投与開始に際し、特異的 IgE 抗体検査又は皮膚反応テストを行い、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。また、本剤を1年以上投与しても効果がみ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について慎重に判断すること。
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 抗体値が高い）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. ダニ抗原以外によるアレルギー性鼻炎の患者では本剤の効果は望めないため、投与開始に際してはダニ抗原によるアレルギー性鼻炎であることの確定診断を実施すべきであるとして設定した。また、確定診断の具体的検査方法（特異的 IgE 抗体検査又は皮膚反応テスト）も併記した。
2. 患者の重症度により、対症療法薬の投与や手術等が適切な患者もいると考えられることから、本剤の使用開始にあたっては、他の対症療法等による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。また、本剤の投与開始後、1年を目安に有効性を評価し、十分な効果がみられない場合は、その原因となる抗原の再検討や、他の鼻疾患の併発の可能性を検討し、投与の中止も考慮すべきと考えられる。本剤を1年以上投与しても効果がみ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について慎重に判断すること。
3. ダニ抗原以外のアレルゲンに対しても反応性が高いアレルギー性鼻炎の患者への使用経験はなく、有効性及び安全性は確立していない。

2. 用法及び用量

通常、1回100単位（IR）を1日1回舌下投与から開始し、1回投与量は100単位（IR）ずつ、300単位（IR）まで増量する。なお、漸増期間は、原則として3日間とするが、患者の状態に応じて適宜延長する。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがいや飲食を控える。

(解 説)

減感作療法の開始時には、安全性を考慮して漸増法で実施されることが多く、本剤の承認時までの臨床試験でも、投与開始時は漸増法により維持用量まで増量したが、患者の状態に応じて漸増期間を適宜延長する必要があると考えられる。

また、本剤は口腔内で溶解する製剤であり、効果を発揮するにはダニエキスの由来成分が舌下の粘膜に接触し保持されることが必要と考えられることから、臨床試験の用法と同様に、完全に溶解するまで舌下で保持した後に嚥下し、投与後5分間はうがい及び飲食を控えることとした。

国内では、通年性アレルギー性鼻炎患者（12 ～ 64 歳）を対象とした試験及び通年性アレルギー性鼻炎患者（5 ～ 16 歳）を対象とした試験において、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者に対する安全性及び有効性を確認した。なお、通年性アレルギー性鼻炎患者（5 ～ 16 歳）を対象とした試験による本剤の用法・用量に関する一部変更承認（対象年齢の変更）において、投与対象は年齢により区分されるものではなく、規定された用法にしたがって舌下に投与することが可能であるか等を事前に確認した上で、医師が患者ごとに本剤適用の可否を判断するものと考えられたことから、用法・用量には年齢下限を一律に規定しないこととされた。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 初回投与は医療機関で実施し、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。〔本剤はダニ抗原由来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。〕
2. 漸増期において医療機関外での投与時にアレルギー反応等が認められた場合には、増量の可否について医師に相談するよう患者等に指導すること。

（解説）

1. 12 歳以上 64 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験及び 5 歳以上 16 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において、副作用発現率は投与初日が最も高いことが確認されている。また、医薬品によるアナフィラキシーは投与 30 分以内に発現しやすいとされており*1、皮下免疫療法では注射後 20 ～ 30 分間は患者を監視下におくこと、舌下免疫療法では初回投与は必ず処方した医師の前で施行し、30 分間は監視下におく必要があるとされている*2。そのため、本剤の投与を開始するにあたり医師が患者等に十分な説明を行い、初回投与時は医師の監督下で実施し、投与後 30 分間は患者を医療機関に留めて十分な観察を行うこととした。また、高度なアレルギー反応があらわれた場合は、直ちに適切な処置が必要となる場合もあることから設定した。

〔参考〕

*1：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

*2：鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン - 通年性鼻炎と花粉症（2016 年版）

2. 12 歳以上 64 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験及び 5 歳以上 16 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において、耳そう痒症、咽喉刺激感、口腔浮腫、及び口腔そう痒症の大部分は投与開始初期から発現がみられ、有害事象の大部分は漸増期に発現し始めることが認められている。本剤の漸増期間は原則として 3 日間であるが、医療機関で実施する投与初日にはみられなかったアレルギー反応が漸増中に発現した場合、あるいはアレルギー反応の増悪がみられた場合、その後の増量の可否について医師に確認する必要があると考えられた。また、本剤の臨床試験ではアナフィラキシーショックとしての報告はないが、製造販売後にショック、アナフィラキシーの発現が報告されている。本剤投与初日だけでなく、漸増期に発現するアレルギー反応についても患者等に対して注意喚起を図ることが必要と考え、設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 承認時

表V-1 臨床データパッケージ

試験区分	試験名 (試験番号)	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第I相	成人(20～39歳)鼻炎患者を対象とした国内第I相試験(D1711)	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎成人患者 36例	日本	—	◎	—	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照
	成人(18～50歳)鼻炎患者を対象とした海外第I相試験(VO36)	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎成人患者 31例	フランス	—	○	—	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照
第II相	成人(18～55歳)鼻炎患者を対象とした海外第II相曝露室試験(VO67)	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎成人患者 355例	カナダ	◎	◎	—	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照
第II相 /III相	青年及び成人(12～64歳)鼻炎患者を対象とした国内第II相/III相試験(D1731)	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎青年及び成人患者 968例	日本	◎	◎	—	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照
	成人(18～50歳)鼻炎患者を対象とした海外第II相/III相試験(VO57)	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎成人患者 509例	欧州7カ国*1	◎	◎	—	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照
第III相	青年及び小児(5～17歳)鼻炎患者を対象とした海外第III相試験(VO64)	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎青年及び小児患者 471例	欧州9カ国*2	○	○	—	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照
	小児(6～15歳)喘息患者を対象とした海外第III相試験(VO19)	ダニ抗原による持続性アレルギー性喘息小児患者 111例	フランス	○	○	—	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照

◎：評価資料，○：参考資料，—：非検討もしくは評価の対象とせず

*1：チェコ，フランス，ドイツ，オランダ，ポーランド，スロバキア，スペイン

*2：デンマーク，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，ルーマニア，スロバキア，スペイン，ウクライナ

2) 用法及び用量の一部変更（対象年齢の変更）時

表V-2 臨床データパッケージ

試験区分	試験名 (試験番号)	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第I相	青年(12～17歳)鼻炎患者を対象とした海外第I相試験(VO73)	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎青年患者 37例	カナダ	—	○	—	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照
第III相	小児(5～16歳)鼻炎患者を対象とした国内第III相試験(D1732)	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎小児患者 438例	日本	◎	◎	—	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照
	青年及び小児(5～17歳)鼻炎患者を対象とした海外第III相試験(VO64)	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎青年及び小児患者 471例	欧州9カ国*	○	○	—	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照

◎：評価資料，○：参考資料，—：非検討もしくは評価の対象とせず

*：デンマーク，フランス，ドイツ，ハンガリー，アイルランド，ルーマニア，スロバキア，スペイン，ウクライナ

(2) 臨床効果

1) 通年性アレルギー性鼻炎患者（12 ～ 64 歳）

ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者（12 ～ 64 歳）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は表 V-3 のとおりであった²⁾。

表 V-3 投与 44 ～ 52 週の平均調整鼻症状スコア (FAS)

	300 単位 (IR) 群 (315 例)	プラセボ群 (316 例)
ベースライン	9.09 ± 2.04 (315)	9.12 ± 2.02 (316)
投与 44 ～ 52 週	4.99 ± 2.42 (288)	6.13 ± 2.77 (297)
変化量	-4.12 ± 2.41 (288)	-3.02 ± 2.67 (297)
プラセボ群との群間差 ^{注1} [95%信頼区間]	-1.11 [-1.50, -0.72]	—
p 値	p < 0.0001	

平均値±標準偏差（例数）：Observed Case に基づき算出

（Observed case：欠測値の補完なし，解析に必要な測定値が得られた被験者が対象）

注 1：観測時点，投与群，投与群と観測時点の交互作用，ベースライン値，年齢，性別，秋季のアレルゲンへの重複感作の有無，前観察期でのレスキュー薬使用の有無，原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし，被験者内で無構造共分散構造を仮定した混合効果モデル

Okamoto, Y. et al. : Allergy, 2017, **72**, 435

2) 通年性アレルギー性鼻炎患者（5 ～ 16 歳）

ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者（5 ～ 16 歳）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果は表 V-4 のとおりであった³⁾。

表 V-4 投与 48 ～ 52 週の平均調整鼻症状スコア (FAS)

	300 単位 (IR) 群 (205 例)	プラセボ群 (217 例)
ベースライン	9.85 ± 2.24 (205)	9.75 ± 2.20 (217)
投与 48 ～ 52 週	6.37 ± 3.07 (193)	7.22 ± 3.05 (210)
変化量	-3.52 ± 3.01 (193)	-2.56 ± 2.87 (210)
プラセボ群との群間差 ^{注1} [95%信頼区間]	-0.95 [-1.49, -0.42]	—
p 値	p = 0.0005	

平均値±標準偏差（例数）：Observed Case に基づき算出

注 1：観測時点，投与群，投与群と観測時点の交互作用，ベースライン値，年齢，春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし，被験者内で無構造共分散構造を仮定した混合効果モデル

社内資料（通年性アレルギー性鼻炎患者（5 ～ 16 歳）を対象とした国内第Ⅲ相試験）

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

[参 考]

成人鼻炎患者を対象とした国内第 I 相試験 (D1711) ⁴⁾

ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者 (20 歳以上 40 歳未満) を対象に、本剤の 100 単位 (IR)^{*} (以下, 100 IR) 群, 300 単位 (IR) (以下, 300 IR) 群, 500 単位 (IR)^{*} (以下, 500 IR) 群又はプラセボ群にランダムに割付け (各群 9 例), 1 日 1 回 14 日間朝食前に反復舌下投与した。舌下投与後は完全に溶解するまで嚥下しないこととした。100 IR^{*}群では 100 IR を 14 日間投与した。300 IR 群では 100 IR より投与を開始し, 第 2 日目 200 IR, 第 3 日目以降は 300 IR を投与した。500 IR^{*}群では第 1 日目及び第 2 日目は 100 IR, 第 3 日目及び第 4 日目は 200 IR, 第 5 日目及び第 6 日目は 300 IR, 第 7 日目及び第 8 日目は 400 IR^{*}と漸増し, 第 9 日目以降は 500 IR^{*}を投与した。その結果, 死亡, 重篤な有害事象, 中止に至った有害事象はなかった。100 IR^{*}群で 1 例に中等度の有害事象 (急性扁桃炎) が発現したが, 本剤との因果関係は否定された。投与部位の局所反応と考えられる有害事象が多く認められたが, ほとんどが軽度であり, 処置を要することなく回復した。副作用は 100 IR^{*}群では安全性評価対象例 9 例中 5 例 (56%) に認められ, 主なものは口腔咽頭不快感 4 例 (44%), 口の感覚鈍麻 2 例 (22%), 口腔内不快感 2 例 (22%), そう痒症 2 例 (22%) であった。300 IR 群では安全性評価対象例 9 例中 6 例 (67%) に認められ, 主なものは咽喉刺激感 5 例 (56%), 口腔浮腫 5 例 (56%), 口腔咽頭不快感 3 例 (33%), 口の感覚鈍麻 2 例 (22%), 口腔そう痒症 2 例 (22%) であった。500 IR^{*}群では安全性評価対象例 9 例中 8 例 (89%) に認められ, 主なものは咽喉刺激感 6 例 (67%), 口腔咽頭痛 5 例 (56%), 耳そう痒症 4 例 (44%), 口腔浮腫 3 例 (33%), 口内炎 3 例 (33%) であった。プラセボ群では安全性評価対象例 9 例中 1 例 (11%) に発熱が認められた。

※: 承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

社内資料 (成人鼻炎患者を対象とした国内第 I 相試験)

(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

① 青年及び成人鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験 (D1731) 2, 5)

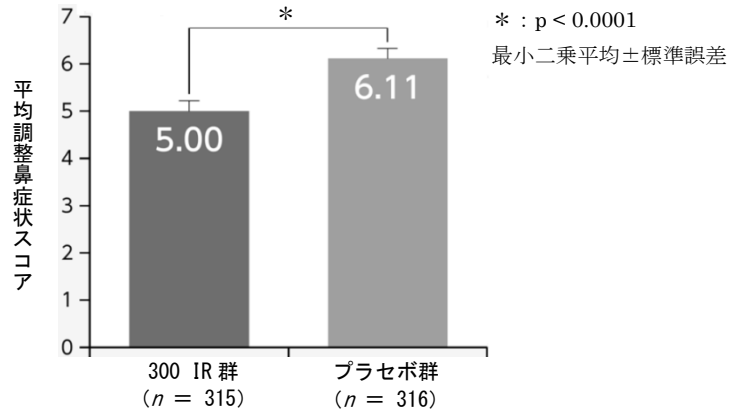
目的	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較を行い、本剤の有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、確率的最小化法を用いた動的割付け、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較法
対象	12歳以上 65歳未満のダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・通年性アレルギー性鼻炎症状を2年以上有する患者 ・スクリーニング時に実施した血清特異的 IgE 抗体定量検査 (CAP-RAST) で、ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニに対するスコアが2以上の患者 ・鼻誘発試験 (ハウスダスト) の結果が陽性の患者 (ただし過去2年以内の陽性結果がある場合は代用可) ・割付け前7日間 (ベースライン) の総合鼻症状 (くしゃみ発作, 鼻汁, 鼻閉, 鼻内そう痒感) スコア (0 ~ 15点) の平均が6点/日以上 of 患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・季節性アレルギー性鼻炎の原因抗原に対するアレルギー性鼻炎症状を有する, 又はその疑いのある患者 ・通年性アレルギー性鼻炎のダニ以外の原因抗原 (アスペルギルス, カンジダ, クラドスポリウム, アルテルナリア, ゴキブリ, ネコ皮屑, イヌ皮屑) に対して, スクリーニング時の血清特異的 IgE 抗体検査 (CAP-RAST) のスコアが5以上の患者 ・ネコ皮屑及びイヌ皮屑に対する血清特異的 IgE 抗体検査 (CAP-RAST) のスコアが陽性 (2以上), 並びにそれらの抗原に日常的に曝露されていると考えられる患者 (自宅で飼育等) ・ダニ抗原以外の抗原感作によると考えられるアレルギー性鼻炎, 結膜炎, 喘息等を有し, 試験期間中の評価に影響を及ぼすと考えられる患者 ・軽症持続型以上 (喘息予防・管理ガイドライン 2009) の喘息症状を有する患者又は副腎皮質ステロイド薬 (吸入) による治療を要する喘息患者
試験方法	<p>本剤 300 単位 (IR) (以下, 300 IR) 群, 500 単位 (IR)* (以下, 500 IR*) 群又はプラセボ群にランダム割付けし, 52 週間 1 日 1 回朝食前に舌下投与した。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後嚥下し, その後 5 分間はうがいや飲食を控えた。300 IR 群では 100 IR より投与を開始し, 第 2 日目 200 IR, 第 3 日目以降は 300 IR を維持用量として投与を継続した。500 IR* 群では第 1 日目及び第 2 日目は 100 IR, 第 3 日目及び第 4 日目は 200 IR, 第 5 日目及び第 6 日目は 300 IR, 第 7 日目及び第 8 日目は 400 IR* と漸増し, 第 9 日目以降は 500 IR* を維持用量として投与を継続した。アレルギー性鼻炎症状が増悪し治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合は, 予め規定したレスキュー薬の使用を可とした。</p> <p>有効性評価対象例: 927 例 (300 IR 群: 315 例, 500 IR* 群: 296 例, プラセボ群: 316 例)</p> <p>安全性評価対象例: 968 例 (300 IR 群: 322 例, 500 IR* 群: 324 例, プラセボ群: 322 例)</p>
主要評価項目	主要評価期間 (投与 44 ~ 52 週後) の平均調整鼻症状スコア
副次評価項目	各時点の平均調整鼻症状スコア, 個々の眼鼻症状スコア, 平均レスキュー薬スコア, 鼻腔所見, 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ) スコア, 被験者による総合評価等

※: 承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

注：有効性について、一部承認外用量を含む製剤が用いられているため、承認範囲内の成績に限定して紹介する。

主要評価項目

主要評価期間（投与 44 ～ 52 週後）における 300 IR 群の平均調整鼻症状スコア[#]はプラセボ群に比べ有意に低下した。



Mixed-effects model repeated measures approach (MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル)^{**}

※：主要評価項目の主要解析

図 V-1 投与 44 ～ 52 週後の平均調整鼻症状スコア

#：平均調整鼻症状スコア

鼻アレルギー診療ガイドライン（2009 年版）に基づき、患者が 4 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）の程度について、くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉は 5 段階（0 ～ 4 点）、鼻内そう痒感^注は 4 段階（0 ～ 3 点）で評価し、毎日 1 回就寝前に記録した。この合計を総合鼻症状スコアとし、下記のレスキュー薬の使用の有無で調整したものが調整鼻症状スコアで、平均調整鼻症状スコアは評価期間における調整鼻症状スコアの平均値である。

注：鼻内そう痒感についてはガイドラインに示されていないことから、過去の国内の点鼻副腎皮質ステロイド剤（モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液）の臨床試験で用いられた基準に基づいて評価した。

[調整鼻症状スコアの算出法]

レスキュー薬[†]が使用された場合、レスキュー薬の使用当日及び翌日の総合鼻症状スコアに影響する可能性があるため、以下に基づき調整することとされた。

- 1) レスキュー薬が使用されなかった場合
・調整鼻症状スコアは総合鼻症状スコアと同じ値
- 2) レスキュー薬が使用された場合
・レスキュー薬使用当日の調整鼻症状スコア：前日の調整鼻症状スコアとレスキュー薬使用当日の総合鼻症状スコアのうち高い値
・レスキュー薬使用翌日の調整鼻症状スコア：レスキュー薬使用当日の調整鼻症状スコアとレスキュー薬使用翌日の総合鼻症状スコアのうち高い値

†：レスキュー薬は、通年性アレルギー性鼻炎に伴う症状が増悪し、治験責任（分担）医師の診断において治療が必要と判断された場合^{*}に、第 1 ステップとして、抗ヒスタミン薬（経口剤：フェキソフェナジン塩酸塩、点眼剤：オロパタジン塩酸塩）が、第 1 ステップの薬剤のみでは治験の継続が困難な場合^{**}には、第 2 ステップとして、副腎皮質ステロイド薬（点鼻剤：ベクロメタゾンプロピオン酸エステル）が、第 2 ステップの薬剤のみでは治験の継続が困難な場合^{*}には、第 3 ステップとして、第 1 ステップの抗ヒスタミン薬及び第 2 ステップの副腎皮質ステロイド薬の併用がそれぞれ使用可能と設定された。

*：鼻症状は総合鼻症状スコアとして合計 9 点/日以上、眼症状は総合眼症状スコア 6 点/日以上が目安とされた。

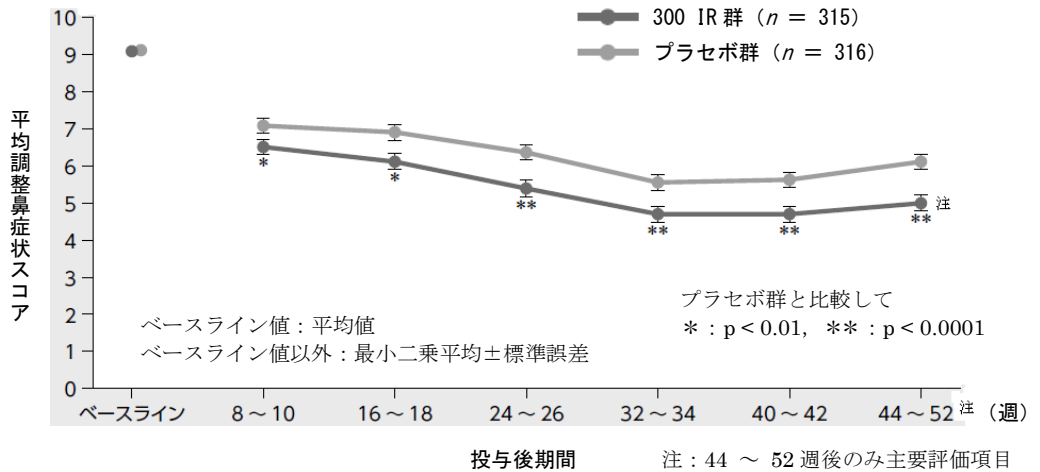
**：鼻症状は総合鼻症状スコアとして合計 9 点/日以上が目安とされた。

結果

副次評価項目

(1) 各時点の平均調整鼻症状スコア

投与 8 ~ 10 週後から 300 IR 群のプラセボ群に対する有意差が認められ、主要評価期間（投与 44 ~ 52 週後）まで継続して有意差が認められた。



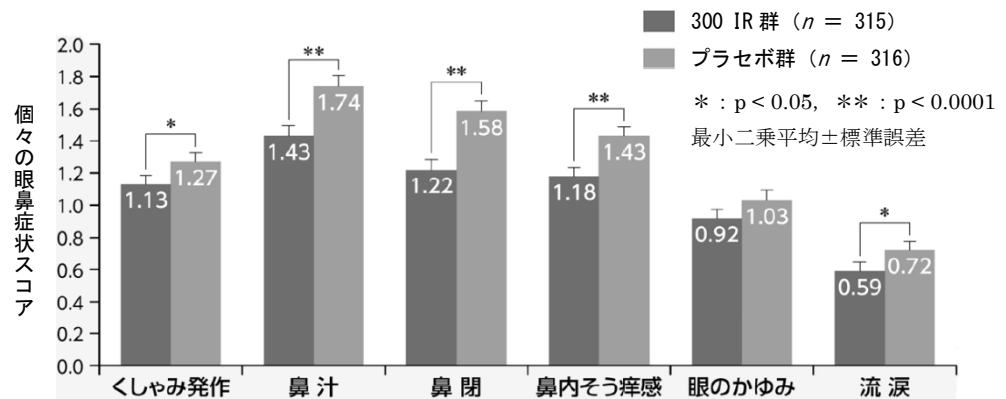
MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図 V-2 平均調整鼻症状スコアの経時的推移

結果

(2) 個々の眼鼻症状スコア

主要評価期間（投与 44 ~ 52 週後）における個々の眼鼻症状スコアのうち、すべての鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）で 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。また、眼症状のうち流涙についても 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

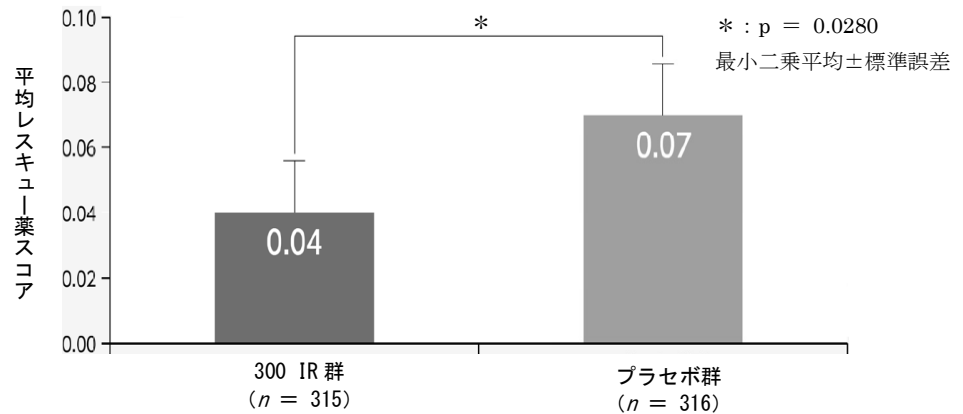


MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図 V-3 投与 44 ~ 52 週後の個々の眼鼻症状スコア

(3) 平均レスキュー薬スコア#

主要評価期間（投与 44 ～ 52 週後）における平均レスキュー薬スコアは 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

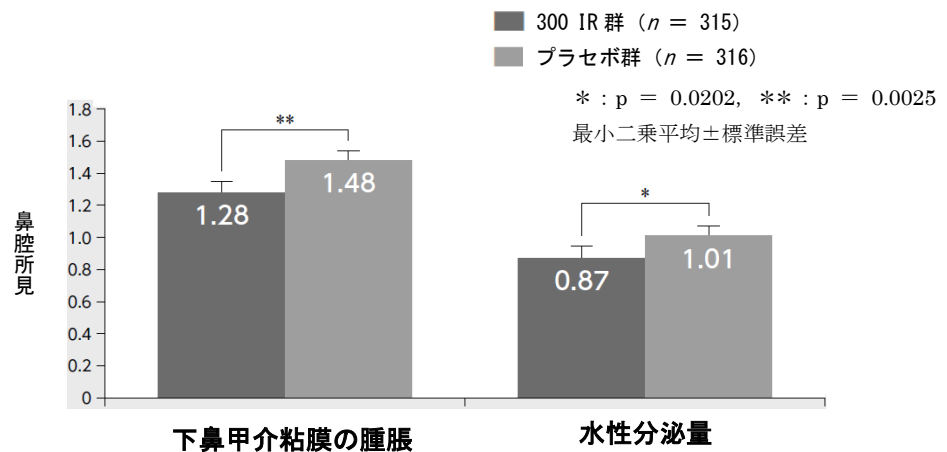
図 V-4 投与 44 ～ 52 週後の平均レスキュー薬スコア

#：レスキュー薬スコア；レスキュー薬を使用しなかった = 0，抗ヒスタミン薬の使用 [内服又は点眼] = 1，副腎皮質ステロイド薬（点鼻）の使用 = 2，副腎皮質ステロイド薬（点鼻）と抗ヒスタミン薬（内服又は点眼）の併用 = 2

結果

(4) 鼻腔所見

投与 52 週後の鼻腔所見のスコアは、下鼻甲介粘膜の腫脹、水性分泌量とも、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



下鼻甲介粘膜の腫脹、水性分泌量について、鼻アレルギー診療ガイドライン(2009年版)に基づき、それぞれ下記の4段階でスコア化して評価

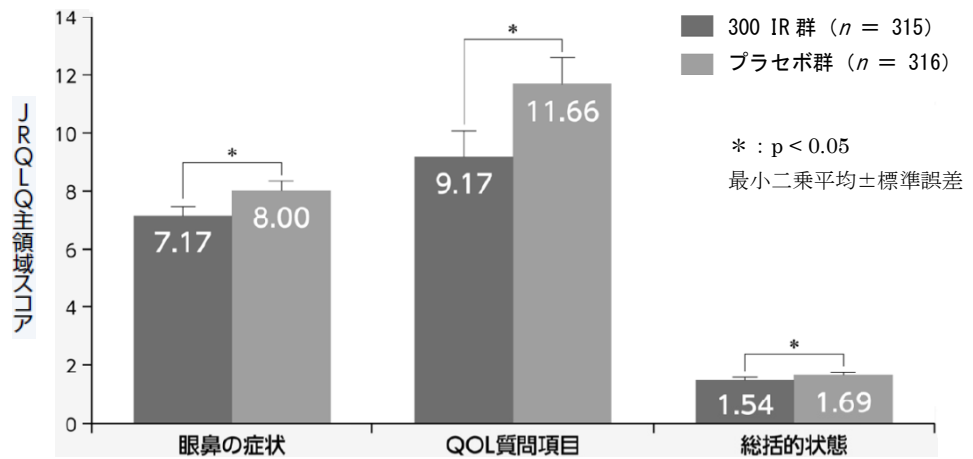
種類	程度	3	2	1	0
下鼻甲介粘膜の腫脹		中鼻甲介見えず	3と1の間	中鼻甲介中央まで見える	なし
水性分泌量		充滿	3と1の間	付着程度	なし

MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図 V-5 投与 52 週後の鼻腔所見

(5) 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ) スコア†

投与 52 週後の JRQLQ の主領域 (眼鼻の症状, QOL 質問項目, 総括的状态) のすべてで, 300 IR 群とプラセボ群間に有意差が認められた。また, JRQLQ 副領域のうち 4 領域 (日常生活, 戸外活動, 社会生活, 身体機能) で, 300 IR 群とプラセボ群間に有意差が認められた。

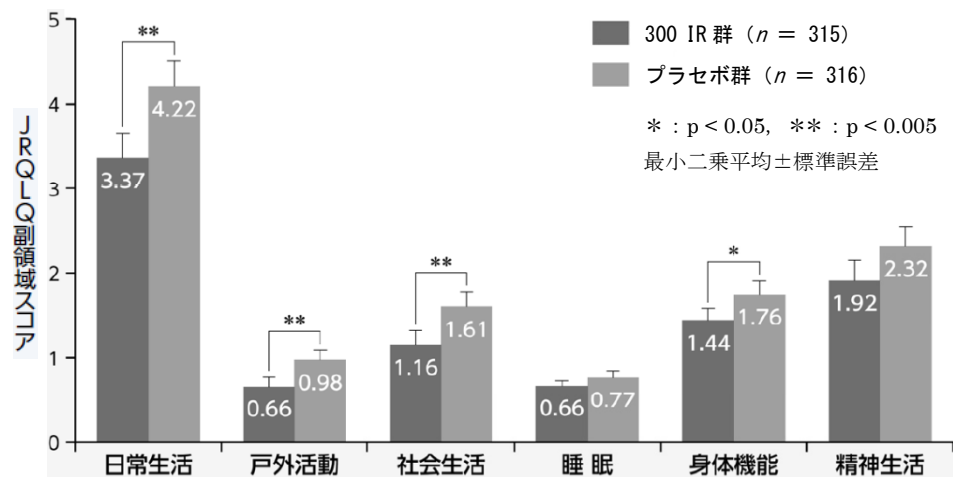


MMRM 法 : 観測時点, 投与群, 投与群と観測時点の交互作用, ベースライン値, 年齢, 性別, 秋季のアレルゲンへの重複感作の有無, 前観察期でのレスキュー薬使用の有無, 原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし, 被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図 V-6 投与 52 週後の JRQLQ 主領域スコア

結果

† : 割付け時, 投与 16 週後, 投与 32 週後及び投与 52 週後の各来院時又は中止時に, 被験者が過去 1 ~ 2 週間の QOL を「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ)」を用いて評価した。



MMRM 法 : 観測時点, 投与群, 投与群と観測時点の交互作用, ベースライン値, 年齢, 性別, 秋季のアレルゲンへの重複感作の有無, 前観察期でのレスキュー薬使用の有無, 原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし, 被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図 V-7 投与 52 週後の JRQLQ 副領域スコア

(6) 被験者による総合評価#

投与 52 週後に「軽度以上の改善」と評価した被験者の割合（改善率）は、300 IR 群 79.7%（244 例/306 例），プラセボ群 64.5%（200 例/310 例）であり，両群の間に有意差が認められた。

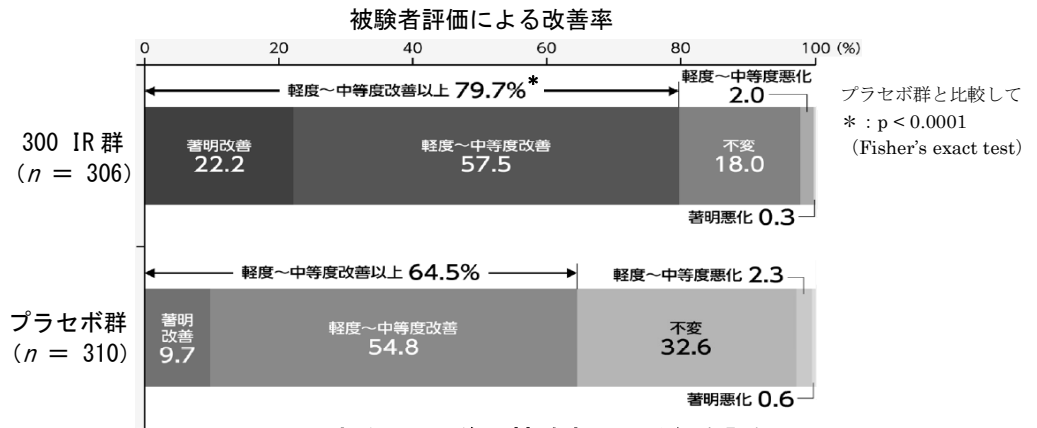


図 V-8 投与 52 週後の被験者による総合評価

: 投与 52 週後の来院時又は中止時に，投与開始前と比較した治療効果を被験者が評価し，「著明悪化」「軽度～中等度悪化」「不変」「軽度～中等度改善」「著明改善」のいずれかに区分した。また，「軽度～中等度改善」及び「著明改善」を合わせて「改善」と定義して改善率を算出した。

結果

安全性

副作用は，300 IR 群では 322 例中 215 例（66.8%）に認められ，主なものは口腔浮腫 67 例（20.8%），咽喉刺激感 66 例（20.5%），耳そう痒症 42 例（13.0%），口腔そう痒症 36 例（11.2%），口内炎 24 例（7.5%），口腔咽頭不快感 16 例（5.0%）であった。

500 IR^{*}群では 324 例中 237 例（73.1%）に認められ，主なものは口腔浮腫 81 例（25.0%），咽喉刺激感 66 例（20.4%），口腔そう痒症 50 例（15.4%），耳そう痒症 43 例（13.3%），口内炎 23 例（7.1%），口腔咽頭不快感 22 例（6.8%），口腔内不快感 20 例（6.2%）であった。

プラセボ群では 322 例中 60 例（18.6%）に認められ，主なものは咽喉刺激感 12 例（3.7%），口腔そう痒症 7 例（2.2%），そう痒症 5 例（1.6%），口腔咽頭不快感，口内炎，口腔内不快感各 4 例（1.2%）であった。

※：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

Okamoto, Y. et al. : Allergy, 2017, 72, 435

社内資料（青年及び成人鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験）

② 成人鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ／Ⅲ相試験 (VO57) 6.7)

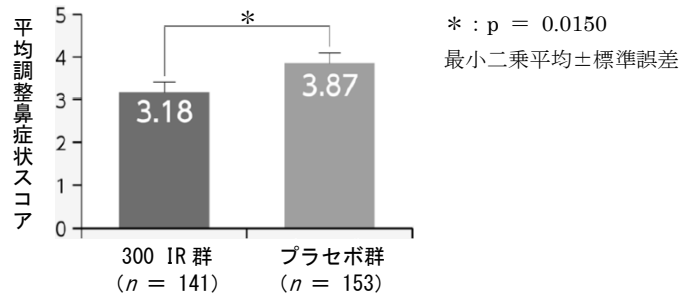
目的	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を鼻症状及びレスキュー薬の使用の緩和を指標にプラセボと比較検討した。
試験デザイン	多施設共同，ランダム化二重盲検プラセボ対照
対象	18歳以上50歳以下のダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎症状を1年以上有する患者 ・ヤケヒョウヒダニ及び／あるいはコナヒョウヒダニによる感作が確認された患者〔スキンプリックテスト陽性（膨疹径が3 mm 超），かつ特異的IgE抗体価0.7 KU/L以上〕 ・前観察期（割付け前7日間）のベースライン平均総合鼻症状スコアが5点以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・吸入β2刺激薬以外の治療が必要とされる喘息患者 ・呼吸機能検査（FEV1；努力性呼気1秒量）が予測値の80%未満の患者 ・ダニ抗原以外の重複抗原感作によりアレルギー性鼻炎，副鼻腔炎，アレルギー性結膜炎，喘息等の症状を呈し，試験期間中の有効性評価に大きく影響を与えると考えられる患者
試験方法	<p>本剤の300 IR 群，500 IR[*]群又はプラセボ群にランダム割付けし，12ヵ月間1日1回舌下投与した。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後嚥下した。300 IR 群では100 IR より投与を開始し，第2日目200 IR，第3日目以降は300 IR を維持用量として投与を継続した。500 IR[*]群では第1日目及び第2日目は100 IR，第3日目及び第4日目は200 IR，第5日目及び第6日目は300 IR，第7日目及び第8日目は400 IR[*]と漸増し，第9日目以降は500 IR[*]を維持用量として投与を継続した。治療期中，眼鼻症状緩和のために薬剤が必要となった場合には，段階的にレスキュー薬の使用を許可した。12ヵ月間の投与終了後，二重盲検を維持し，12ヵ月間の無治療期の観察を行った。無治療期の最後の3ヵ月を2年目の評価期間とし，投与終了後の効果の持続を検討した。</p> <p>有効性評価対象例：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1年目（治療期） 466例（300 IR 群：153例，500 IR[*]群：150例，プラセボ群：163例） ・2年目（無治療期） 412例（300 IR 群：134例，500 IR[*]群：132例，プラセボ群：146例） <p>安全性評価対象例：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1年目（治療期） 509例（300 IR 群：170例，500 IR[*]群：169例，プラセボ群：170例） ・2年目（無治療期） 427例（300 IR 群：139例，500 IR[*]群：135例，プラセボ群：153例）
主要評価項目	主要評価期間（投与10～12ヵ月後）の平均調整鼻症状スコア
副次評価項目	各時点の平均調整鼻症状スコア，個々の眼鼻症状スコア，平均レスキュー薬スコア，鼻炎結膜炎 QOL 質問票スコア，被験者による総合評価等

※：承認外用量（「V.2. 用法及び用量」の項参照）

注：有効性について、一部承認外用量を含む製剤が用いられているため、承認範囲内の成績に限定して紹介する。

主要評価項目

治療期 12 ヶ月間のうち、主要評価期間（投与 10 ～ 12 ヶ月後）の平均調整鼻症状スコア[#]は、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



投与群、グループ化した施設を固定効果として、年齢、性別、喘息の有無、重複抗原感作の有無、ベースライン時点での平均総合鼻症状スコアを共変量とした共分散分析

図 V-9 治療期（投与 10 ～ 12 ヶ月後）の平均調整鼻症状スコア

#：平均調整鼻症状スコア

欧州医薬品庁「アレルギー疾患に対する免疫療法の臨床開発のガイドライン」のスコアに基づき、患者が 4 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感）の程度について、4 段階（0 ～ 3 点）で評価し記録した。この合計を総合鼻症状スコアとし、レスキュー薬[†]の使用の有無で調整したものが調整鼻症状スコア（V. 3. (5) 2）① 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験〔調整鼻症状スコアの算出法〕1), 2) の項参照）で、平均調整鼻症状スコアは評価期間における調整鼻症状スコアの平均値である。

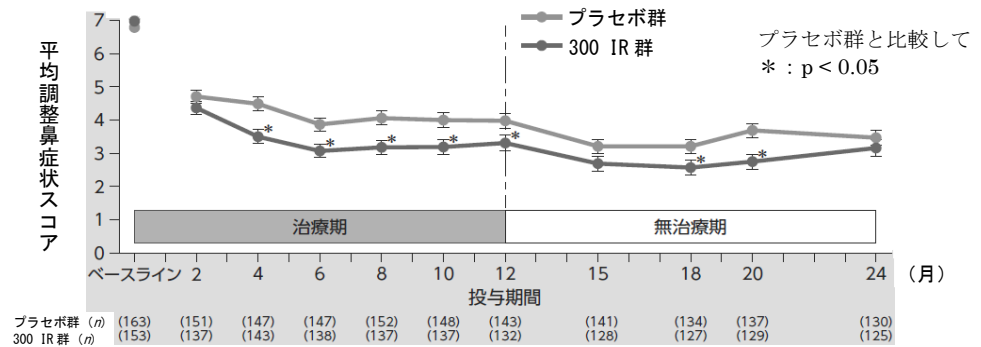
†：レスキュー薬は、通年性アレルギー性鼻炎に伴う症状が増悪した場合に、第 1 ステップとして、抗ヒスタミン薬（経口剤：セチリジン塩酸塩、ロラタジン、点眼剤：レボカバステチン塩酸塩）が、第 1 ステップの薬剤のみでは症状が軽減しない場合には、第 2 ステップとして、副腎皮質ステロイド薬（点鼻剤：モメタゾンフランカルボン酸エステル）が、第 2 ステップの薬剤のみでは症状が軽減しない場合には、第 3 ステップとして、医師に相談した上で副腎皮質ステロイド薬（経口剤：プレドニゾン、プレドニブロン）がそれぞれ使用可能と設定された。

結果

副次評価項目

(1) 各時点の平均調整鼻症状スコア^{*}

平均調整鼻症状スコアの経時的推移を図 V-10 に示す。投与 4 ヶ月目から 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められ、治療期終了時まで持続した。また、無治療期の 18, 20 ヶ月後（治療期終了 6, 8 ヶ月後）で、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



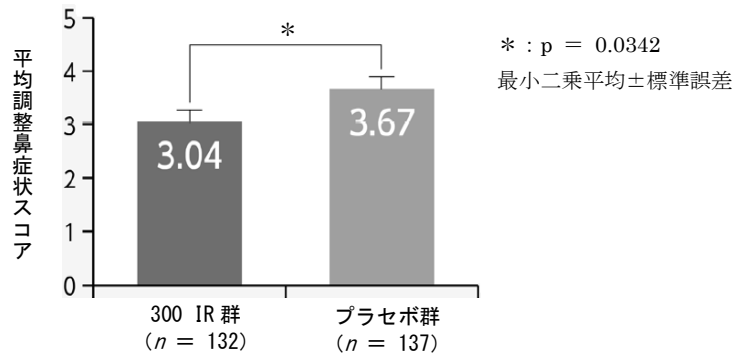
ベースライン値：平均総合鼻症状スコアの平均値、ベースライン値以外：最小二乗平均±標準誤差

※：2, 4, 6, 8, 10, 15, 18, 20 ヶ月の値は来院後 14 日間、12, 24 ヶ月の値は来院前 14 日間の平均調整鼻症状スコアを利用

MMRM法：投与群、グループ化した施設、観測時点、投与群と観測時点の交互作用効果、年齢、性別、喘息の有無、重複抗原感作の有無、ベースライン時点での平均総合鼻症状を固定効果とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した混合モデル反復測定法

図 V-10 平均調整鼻症状スコアの経時的推移

なお、無治療期の評価期間（治療期終了 10 ～ 12 ヶ月後）における平均調整鼻症状スコアについて、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

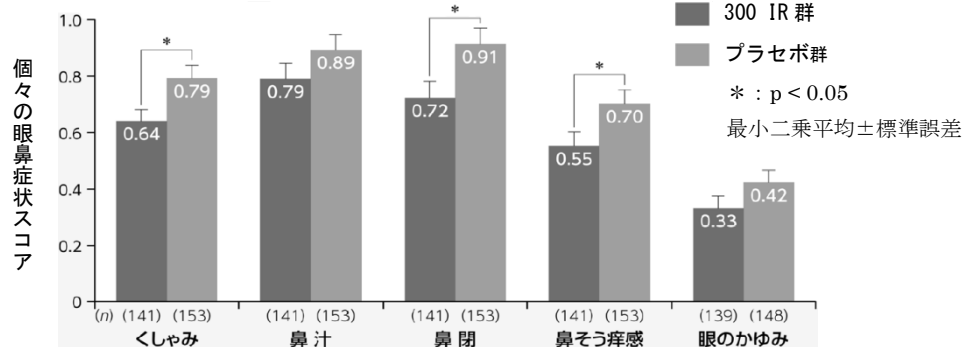


投与群，グループ化した施設を固定効果として，年齢，性別，喘息の有無，重複抗原感作の有無，ベースライン時点での平均総合鼻症状スコアを共変量とした共分散分析

図 V-11 無治療期（治療期終了 10 ～ 12 ヶ月後）の平均調整鼻症状スコア

(2) 個々の眼鼻症状スコア

治療期の主要評価期間（投与 10 ～ 12 ヶ月後）における個々の眼鼻症状スコアのうち、くしゃみ、鼻閉、鼻そう痒感について 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

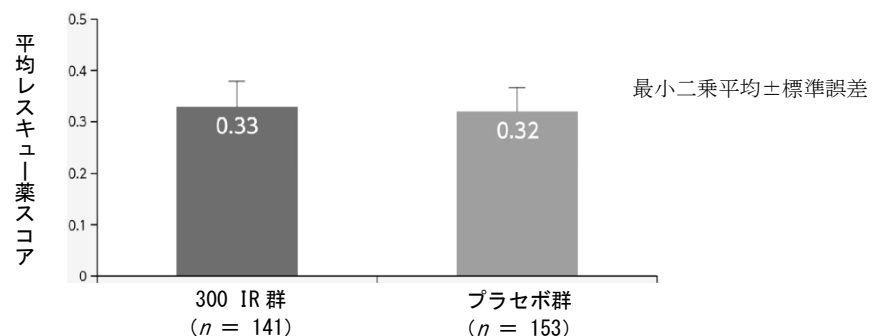


投与群，グループ化した施設を固定効果として，年齢，性別，喘息の有無，重複抗原感作の有無，ベースライン時点での平均総合鼻症状スコアを共変量とした共分散分析

図 V-12 治療期（投与 10 ～ 12 ヶ月後）の個々の眼鼻症状スコア

(3) 平均レスキュー薬スコア#

治療期の主要評価期間（投与 10 ～ 12 ヶ月後）における平均レスキュー薬スコアは 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。



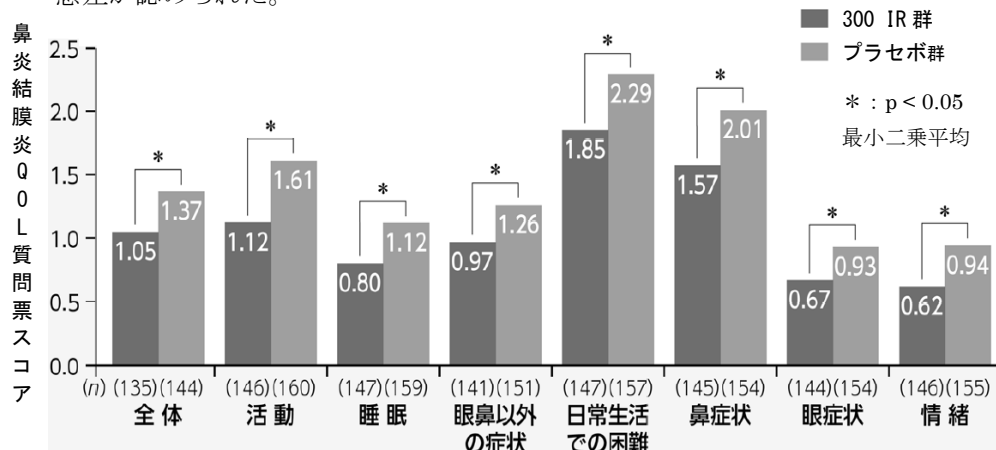
投与群，グループ化した施設を固定効果として，年齢，性別，喘息の有無，重複抗原感作の有無，ベースライン時点での平均総合鼻症状スコアを共変量とした共分散分析

図 V-13 治療期（投与 10 ～ 12 ヶ月後）の平均レスキュー薬スコア

: レスキュー薬スコア ; レスキュー薬を使用しなかった = 0, 抗ヒスタミン薬の使用 [内服又は点眼] = 1, 副腎皮質ステロイド薬 (点鼻) の使用 = 2, 副腎皮質ステロイド薬 (点鼻) と抗ヒスタミン薬 (内服又は点眼) の併用 = 2, 副腎皮質ステロイド薬 (内服) の使用 = 3

(4) 鼻炎結膜炎 QOL 質問票スコア

治療期（投与 12 ヶ月後）における鼻炎結膜炎 QOL 質問票を用いた評価結果を図 V-14 に示す。全体スコアを始め、項目別のすべてのスコアで 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



投与群，グループ化した施設を固定効果として，年齢，性別，喘息の有無，重複抗原感作の有無，ベースライン時点での鼻炎結膜炎 QOL 質問票スコアを共変量とした共分散分析

図 V-14 治療期（投与 12 ヶ月後）の鼻炎結膜炎 QOL 質問票スコア

(5) 被験者による総合評価^注

治療期（投与 12 ヶ月後）に「軽度以上の改善」と評価した被験者の割合（改善率）は，300 IR 群 80.5%（120 例/149 例），プラセボ群 59.6%（96 例/161 例）であり，両群の間に有意差が認められた。

結果

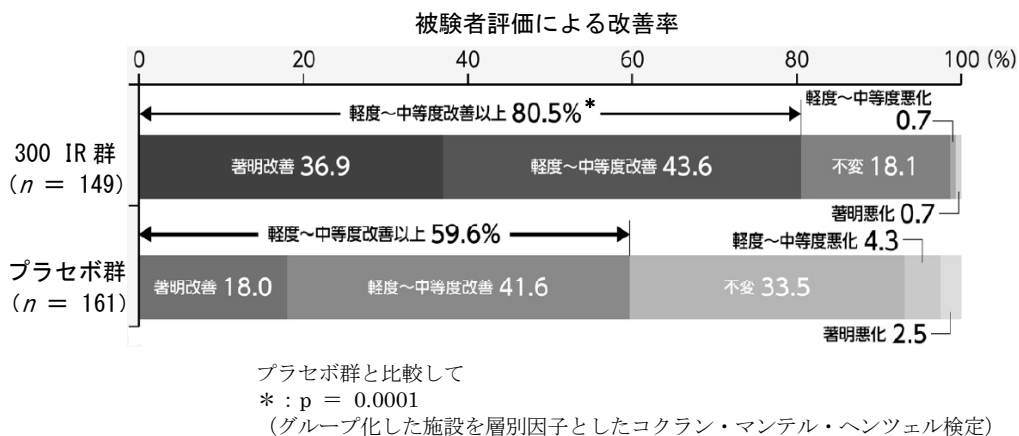


図 V-15 治療期（投与 12 ヶ月後）における被験者による総合評価

注：被験者自身が前年と症状を比較して，「著明悪化」「軽度～中等度悪化」「不変」「軽度～中等度改善」「著明改善」の 5 段階で評価した。また，「軽度～中等度改善」及び「著明改善」を合わせて「改善」と定義して改善率を算出した。

安全性

治療期（投与 12 ヶ月後）の副作用は，300 IR 群では 170 例中 111 例（65.3%）に認められ，主なものは口腔そう痒症 51 例（30.0%），咽喉刺激感 40 例（23.5%），口腔浮腫 21 例（12.4%）であった。

500 IR^{*}群では 169 例中 110 例（65.1%）に認められ，主なものは口腔そう痒症 43 例（25.4%），咽喉刺激感 35 例（20.7%），口腔浮腫 28 例（16.6%）であった。

プラセボ群では 170 例中 38 例（22.4%）に認められ，主なものは口腔そう痒症 6 例（3.5%），咽喉刺激感 5 例（2.9%），消化不良，咳嗽，味覚異常各 3 例（1.8%）であった。

結果	<p>また、重篤な副作用は、300 IR 群で 2 件（中等度の湿疹、高度の咽頭浮腫）、500 IR 群で 1 件（中等度の呼吸窮迫）、プラセボ群で 1 件（中等度の蕁麻疹）認められた。重篤な副作用の症例（プラセボ群の症例除く）について下記に示した。</p>		
	投与群	重篤な副作用	詳細
	300 IR 群	中等度の湿疹	<p>24 歳男性、既往歴としてアトピー性皮膚炎あり。</p> <p>投与 107 日目、湿疹の悪化により受診した。湿疹は本試験の参加時に存在していたもので、参加後の 2 週間の間に悪化し、投与 107 日目の入院につながった。患者は皮膚科に入院し、hydrocortisone, dexamethasone, zincum oil, calcium pantothenate と lactic acid による治療を受け、改善した。患者は回復し、投与 115 日目に退院した。</p> <p>留意点として、治療終了後の投与 138 日目に湿疹が再発している。ただし、治験薬の投与は投与方法を変更することなく継続し、本試験は投与 362 日目に終了した。</p>
	300 IR 群	高度の咽頭浮腫	<p>28 歳女性</p> <p>投与 11 日目、治験薬投与から約 15 分後、重度咽頭浮腫の症状を発現した。症状として、舌浮腫と錯感覚を伴う咽頭浮腫に進行した舌下浮腫、呼吸困難、嚥下障害と唾液分泌過多がみられた。そのため、cetirizine を経口投与した。しかし、症状が消失しないため、救急処置室に搬送され、methylprednisolone の筋肉内注射を受けた。治験薬の投与は投与 11 日目に中止し、患者を治験から除外した。患者は投与 12 日目に回復した。</p>
500 IR [*] 群	中等度の呼吸窮迫	<p>27 歳女性、既往歴として喘息あり。</p> <p>投与 109 日目以降、患者は、治験薬の使用直後に再発呼吸困難を毎回訴えていた。</p> <p>投与 120 日目、舌下浮腫による中等度呼吸窮迫と、そのための嚥下困難により治験実施施設を受診した。治験薬の投与は中止し（最終投与日、投与 119 日目）、患者を治験から除外した。治療的措置はとられていない。</p> <p>投与終了 1 日後、患者の状態も改善し、投与 128 日目、完全に回復した。</p>	

※：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

Bergmann, K. C. et al. : J. Allergy. Clin. Immunol., 2014, **133** (6), 1608
社内資料（成人鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ／Ⅲ相試験）

③ 成人鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ相曝露室試験 (VO67) 8)

目的	ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニによる通年性アレルギー性鼻炎と診断された成人患者を対象に、曝露室を用いて本剤の安全性及び有効性をプラセボと比較検討した。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較
対象	18歳以上 55歳以下のダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ダニによる通年性アレルギー性鼻炎症状を1年以上有し、抗アレルギー薬（抗ヒスタミン薬等）の服用でも症状をコントロールできない患者 ・ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニへの感作が確認された患者〔スキンプリックテスト陽性（膨疹径の直径が陰性対照より3 mm以上大きい）及び特異的IgE抗体価0.7 KU/L以上〕 ・試験期間中にダニに対する曝露が著しく変化しないと予想される患者 ・ベースライン時の4時間にわたるダニ抗原曝露で、2時点以上で4鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感）のスコアの合計が6点以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ダニ以外の抗原に対して重複感作されており、試験期間中にこれらに起因するアレルギー性鼻炎又はアレルギー性結膜炎の症状を呈し原疾患の症状に著しく影響を与える可能性のある患者 ・抗原曝露室に4時間居続けることができないような、何らかの疾患（症状）のある患者 ・何らかの鼻症状（鼻茸、慢性副鼻腔炎、副鼻腔疾患、慢性鼻閉等）又は口腔内の症状（口腔扁平苔癬、口腔内潰瘍、口腔内真菌症等）があり、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性のある患者
試験方法	<p>本剤 100 IR[*]群、300 IR 群、500 IR[*]群又はプラセボ群にランダム割付けし、6ヵ月間1日1回朝食前に舌下投与した。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後嚥下した。100 IR 群では100 IRを6ヵ月間投与した[*]。300 IR 群では100 IRより投与を開始し、第2日目200 IR、第3日目以降は300 IRを維持用量として投与を継続した。500 IR[*]群では第1日目及び第2日目は100 IR、第3日目及び第4日目は200 IR、第5日目及び第6日目は300 IR、第7日目及び第8日目は400 IR[*]と漸増し、第9日目以降は500 IR[*]を維持用量として投与を継続した。プラセボ群はプラセボ舌下錠を6ヵ月間投与した。投与1, 2, 4, 6ヵ月目に抗原曝露室でそれぞれ4時間のダニ抗原曝露を行い、抗原曝露時の各スコアの時間曲線下面積をベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）と比較することにより、各症例の症状改善を評価した。</p> <p>有効性評価対象例： 288例（100 IR[*]群：75例、300 IR 群：68例、500 IR[*]群：70例、プラセボ群：75例）</p> <p>安全性評価対象例： 355例（100 IR[*]群：89例、300 IR 群：86例、500 IR[*]群：93例、プラセボ群：87例）</p>
主要評価項目 ^注	投与6ヵ月後の総合鼻症状スコア（鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感、くしゃみ）の時間曲線下面積（抗原曝露0～4時間）のベースラインからの変化量
副次評価項目 ^注	投与6ヵ月後の総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露2～4時間）のベースラインからの変化量、投与6ヵ月後の個々の鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露0～4時間）のベースラインからの変化、投与6ヵ月後のVisual Analogue Scaleの時間曲線下面積（抗原曝露0～4時間）のベースラインからの変化量、抗原曝露室QOL質問票スコア等

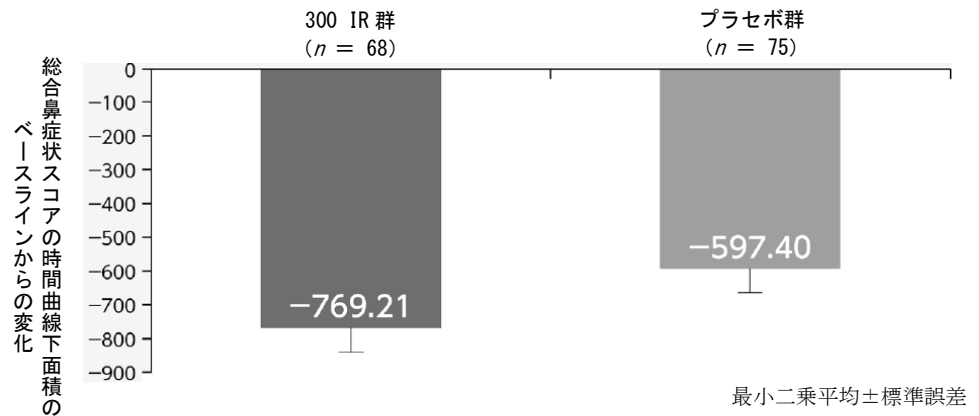
注：スコア評価時点；4時間の抗原曝露のうち、前半の2時間は15分ごとに、後半の2時間は30分ごとにスコアを記録した。

※：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

注：有効性について、一部承認外用量を含む製剤が用いられているため、承認範囲内の成績に限定して紹介する。

主要評価項目

投与6ヵ月後における総合鼻症状スコア（鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感、くしゃみ）の時間曲線下面積（抗原曝露0～4時間）のベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）からの変化を図V-16に示す。300 IR群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。



投与群を固定効果とし、ベースライン時点での総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露0～4時間）を共変量とした共分散分析

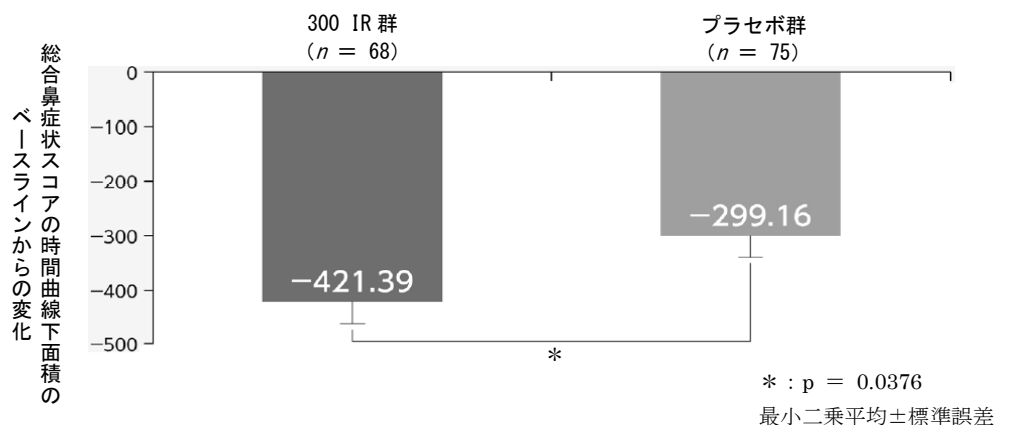
図V-16 投与6ヵ月後の総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露0～4時間）のベースラインからの変化

結果

副次評価項目

(1) 投与6ヵ月後の総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露2～4時間）のベースラインからの変化

抗原曝露室におけるダニ抗原曝露試験では、曝露開始から徐々に症状が発現し、曝露開始2時間でほぼプラトーに到達することから、抗原曝露2～4時間の鼻症状について評価した。投与6ヵ月後における総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露2～4時間）のベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）からの変化について、300 IR群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



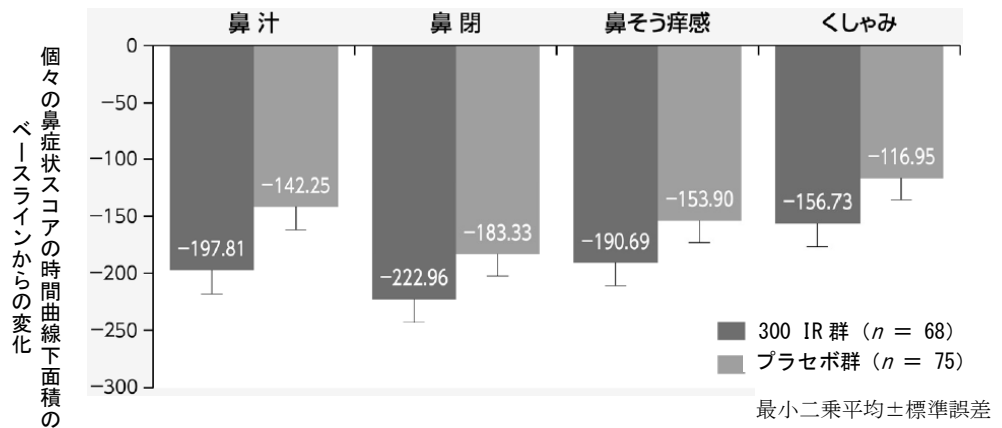
投与群を固定効果とし、ベースライン時点での総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露2～4時間）を共変量とした共分散分析

図V-17 投与6ヵ月後の総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露2～4時間）のベースラインからの変化

結果

(2) 投与 6 ヶ月後の個々の鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露 0 ～ 4 時間）のベースラインからの変化

投与 6 ヶ月後における個々の鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露 0 ～ 4 時間）のベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）からの変化について、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

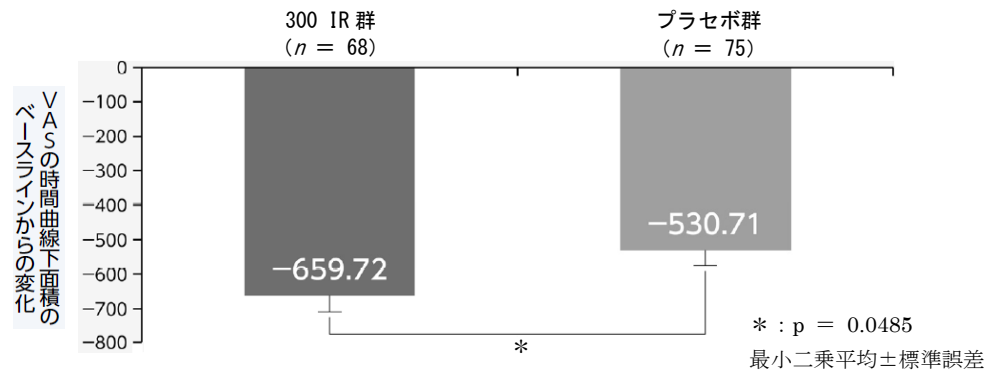


投与群を固定効果とし、ベースライン時点での鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露 0 ～ 4 時間）を共変量とした共分散分析

図 V-18 投与 6 ヶ月後の個々の鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露 0 ～ 4 時間）のベースラインからの変化

(3) 投与 6 ヶ月後の Visual Analogue Scale の時間曲線下面積（抗原曝露 0 ～ 4 時間）のベースラインからの変化

投与 6 ヶ月後における Visual Analogue Scale [VAS, 0（症状なし）～ 10（非常に高度）の 11 段階評価] の時間曲線下面積（抗原曝露 0 ～ 4 時間）のベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）からの変化を図 V-19 に示す。300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



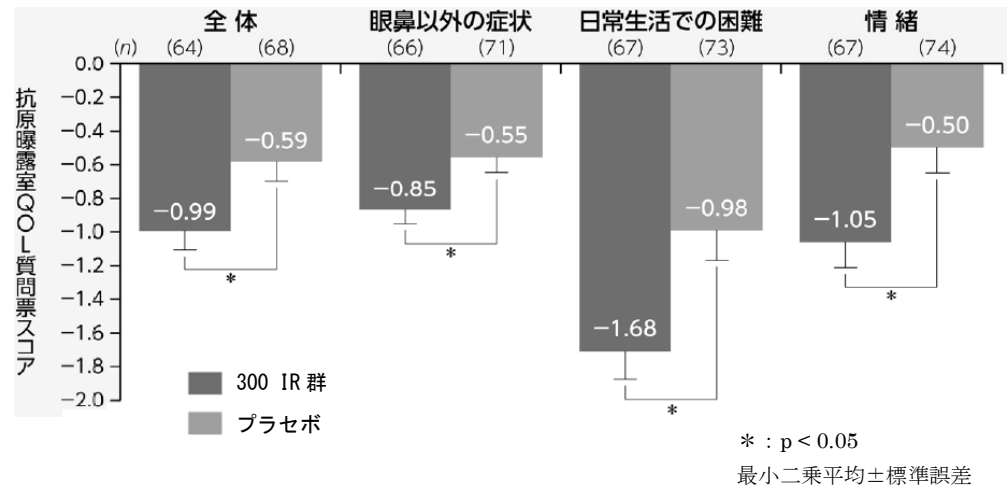
投与群を固定効果とし、ベースライン時点での VAS スコアの時間曲線下面積（抗原曝露 0 ～ 4 時間）を共変量とした共分散分析

図 V-19 投与 6 ヶ月後の VAS の時間曲線下面積（抗原曝露 0 ～ 4 時間）のベースラインからの変化

(4) 抗原曝露室 QOL 質問票スコア

投与 6 ヶ月後における抗原曝露室 QOL 質問票スコアについて、抗原曝露前後のスコア差のベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）からの変化を図 V-20 に示す。全領域を合計した全体スコアでは、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。個々の項目では、眼鼻以外の症状、日常生活での困難及び情緒で、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

結果



投与群を固定効果とし、ベースライン時点での QOL 質問票スコアを共変量とした共分散分析

図 V-20 投与 6 ヶ月後における抗原曝露室 QOL 質問票による抗原曝露前後のスコア差のベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）からの変化

安全性

副作用は、100 IR[※]群では 89 例中 60 例（67%）に認められ、主なものは咽喉刺激感 28 例（31%）、口腔そう痒症 23 例（26%）、耳そう痒症 18 例（20%）、口腔浮腫 16 例（18%）であった。

300 IR 群では 86 例中 59 例（69%）に認められ、主なものは咽喉刺激感 32 例（37%）、口腔そう痒症 30 例（35%）、耳そう痒症 21 例（24%）、口腔浮腫 19 例（22%）であった。

500 IR[※]群では 93 例中 66 例（71%）に認められ、主なものは咽喉刺激感 35 例（38%）、口腔そう痒症 29 例（31%）、耳そう痒症 23 例（25%）、口腔浮腫 20 例（22%）であった。

プラセボ群では 87 例中 38 例（44%）に認められ、主なものは咽喉刺激感 10 例（11%）、耳そう痒症 8 例（9%）、口腔そう痒症 7 例（8%）、頭痛 6 例（7%）であった。

※：承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

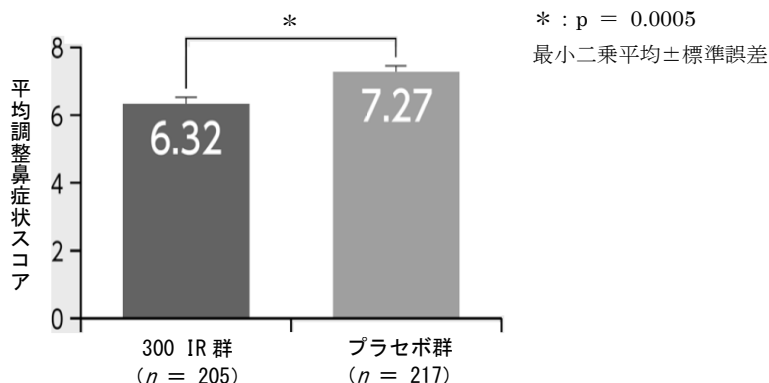
社内資料（成人鼻炎患者を対象とした海外第 II 相曝露室試験）

④ 小児鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (D1732) ³⁾

目的	小児通年性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を検討した。
試験デザイン	多施設共同，確率的最小化法を用いた動的割付け，プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較法
対象	5歳以上16歳以下のダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・通年性アレルギー性鼻炎症状を2年以上有する患者 ・スクリーニング時に実施した血清特異的IgE抗体定量検査（CAP-RAST）で，ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニに対するスコアが3以上の患者 ・鼻誘発試験（ハウスダスト）の結果が陽性の患者（ただし過去2年以内の陽性結果がある場合は代用可） ・割付け前7日間（ベースライン）の日中鼻症状（くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉，鼻内そう痒感）スコア（0～15点）の平均が6点/日以上以上の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・秋に飛散する季節性アレルギー性鼻炎の原因抗原（ブタクサ，ヨモギ，カナムグラ）に対して，アレルギー性鼻炎症状を有する，もしくはその疑いがある患者，又はスクリーニング時の血清特異的IgE抗体検査（CAP-RAST）のスコアが3以上の患者 ・春に飛散する季節性アレルギー性鼻炎の原因抗原（スギ，ヒノキ，シラカンバ，カモガヤ）に対して，花粉飛散期に継続的に治療薬の使用が必要となる程度の症状を有する，又はスクリーニング時の血清特異的IgE抗体検査（CAP-RAST）のスコアが5以上の患者 ・通年性アレルギー性鼻炎のダニ以外の原因抗原（アスペルギルス，カンジダ，クラドスポリウム，アルテルナリア，ゴキブリ，ネコ皮屑，イヌ皮屑）に対して，スクリーニング時の血清特異的IgE抗体検査（CAP-RAST）のスコアが5以上の患者 ・ネコ皮屑及びイヌ皮屑に対する血清特異的IgE抗体検査（CAP-RAST）のスコアが2以上，並びにそれらの抗原に日常的に曝露されていると考えられる患者（自宅で飼育等） ・ダニ抗原以外の抗原感作によると考えられるアレルギー性鼻炎，結膜炎，喘息等を有し，主要評価期間中の評価に影響を及ぼすと考えられる患者 ・軽症持続型以上〔小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012（日本小児アレルギー学会）による〕の喘息症状を有する患者又は副腎皮質ステロイド薬（吸入）による治療を要する喘息患者
試験方法	<p>本剤300IR群又はプラセボ群にランダム割付けし，52週間1日1回舌下投与した。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後嚥下し，その後5分間はうがいや飲食を控えた。300IR群では100IRより投与を開始し，第2日目200IR，第3日目以降は300IRを維持用量として投与を継続した。アレルギー性鼻炎症状が増悪し治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は，予め規定したレスキュー薬の使用を可とした。</p> <p>有効性評価対象例： 422例（300IR群：205例，プラセボ群：217例）</p> <p>安全性評価対象例： 438例（300IR群：219例，プラセボ群：219例）</p>
主要評価項目	主要評価期間（投与48～52週後）の平均調整鼻症状スコア
副次評価項目	各時点の平均調整鼻症状スコア，平均レスキュー薬スコア，平均併合スコア，平均眼鼻症状スコア，個々の眼鼻症状スコア，症状がコントロールされた割合，全般改善度（医師による評価），鼻腔所見，被験者（保護者等）による総合評価等

主要評価項目

主要評価期間（投与 48 ～ 52 週後）における 300 IR 群の平均調整鼻症状スコア[#]はプラセボ群に比べ有意に低下した。



MMRM 法：観測時点，投与群，投与群と観測時点の交互作用，ベースライン値，年齢，春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし，被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル^{*}

※：主要評価項目の主要解析

図 V-21 投与 48 ～ 52 週後の平均調整鼻症状スコア

#：平均調整鼻症状スコア

鼻アレルギー診療ガイドライン（2013 年版）症状の基準を一部改変したものに基づき，患者（保護者等）^{注1}が毎日の日中の各鼻症状（起床から就寝まで：くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉，鼻内そう痒感）の程度について，くしゃみ発作，鼻汁及び鼻閉は 5 段階（0 ～ 4 点），鼻内そう痒感^{注2}は 4 段階（0 ～ 3 点）で評価し，鼻アレルギー日記に入力した。このスコア値の合計を日中鼻症状スコアとし，下記のレスキュー薬[†]の使用の使用状況に基づき調整したものが調整鼻症状スコアとした。平均調整鼻症状スコアは評価期間における調整鼻症状スコアの平均値である。

注 1：原則として 5 ～ 11 歳は保護者等が，12 ～ 16 歳は患者本人が評価し，評価期間中は評価者を変更しないこととした。

注 2：鼻内そう痒感についてはガイドラインに示されていないことから，過去の点鼻副腎皮質ステロイド剤（モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液）の臨床試験で用いられた基準に基づいて評価した。

[平均調整鼻症状スコアの算出法]

- 1) レスキュー薬が使用されなかった場合
 - ・調整鼻症状スコアは日中鼻症状スコアと同じ値
- 2) レスキュー薬が使用された場合
 - ・レスキュー薬使用当日の調整鼻症状スコア：前日の調整鼻症状スコアと当日の日中鼻症状スコアのうちの高い値
 - ・レスキュー薬使用翌日の調整鼻症状スコア：前日の調整鼻症状スコアと当日の日中鼻症状スコアのうちの高い値

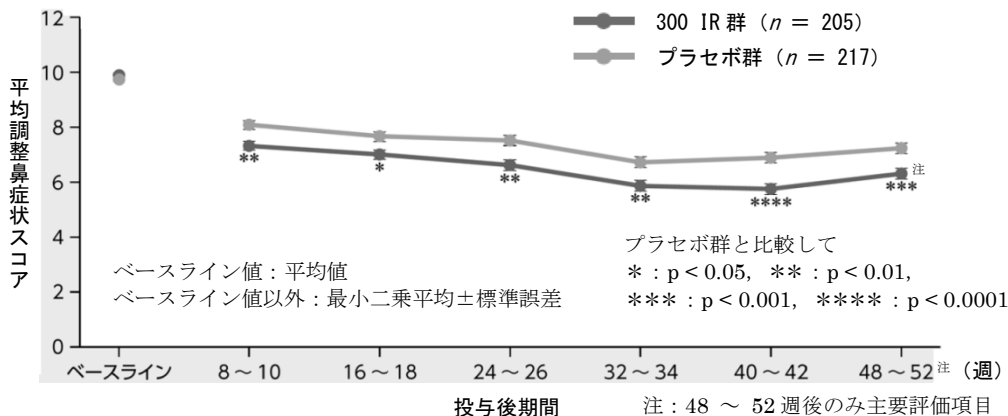
†：レスキュー薬は，目安として，日中鼻症状スコア 9 点/日以上又は日中眼症状スコア 6 点/日以上の場合，抗ヒスタミン薬（フェキソフェナジン塩酸塩製剤，オロパタジン塩酸塩点眼液）が使用可能とされた。抗ヒスタミン薬を使用しても，目安として日中鼻症状スコア 9 点/日以上の場合には，フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液が使用可能とされ，フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液を使用しても，目安として日中鼻症状スコア 9 点/日以上又は日中眼症状スコア 6 点/日以上の場合には，抗ヒスタミン薬及びフルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液の併用が可能と設定された。

結果

副次評価項目

(1) 各時点の平均調整鼻症状スコア

投与 8 ~ 10 週後から 300 IR 群のプラセボ群に対する有意差が認められ、主要評価期間（投与 48 ~ 52 週後）まで継続して有意差が認められた。



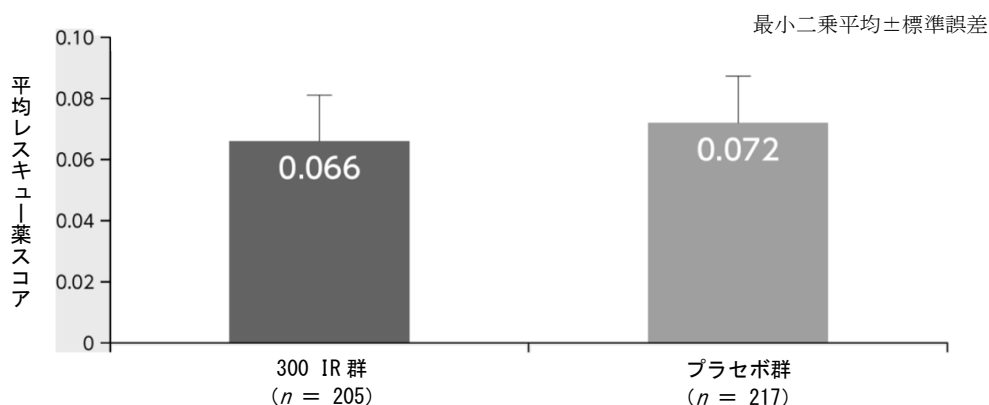
MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図 V-22 平均調整鼻症状スコアの経時的推移

結果

(2) 平均レスキュー薬スコア#

主要評価期間（投与 48 ~ 52 週後）における平均レスキュー薬スコアは 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。



MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図 V-23 投与 48 ~ 52 週後の平均レスキュー薬スコア

#：レスキュー薬スコア；レスキュー薬を使用しなかった = 0，抗ヒスタミン薬の使用 [内服又は点眼] = 1，副腎皮質ステロイド薬（点鼻）の使用 = 2，副腎皮質ステロイド薬（点鼻）と抗ヒスタミン薬（内服又は点眼）の併用 = 2

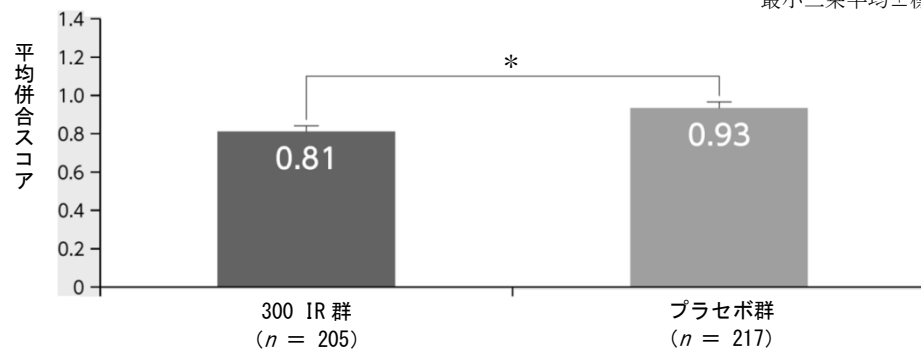
結果

(3) 平均併合スコア#

主要評価期間（投与 48 ～ 52 週後）における平均併合スコア〔（日中鼻症状スコア/4+レスキュー薬スコア）/2〕は 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

* : p = 0.0010

最小二乗平均±標準誤差



MMRM 法：観測時点，投与群，投与群と観測時点の交互作用，ベースライン値，年齢，春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし，被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図 V-24 投与 48 ～ 52 週後の平均併合スコア

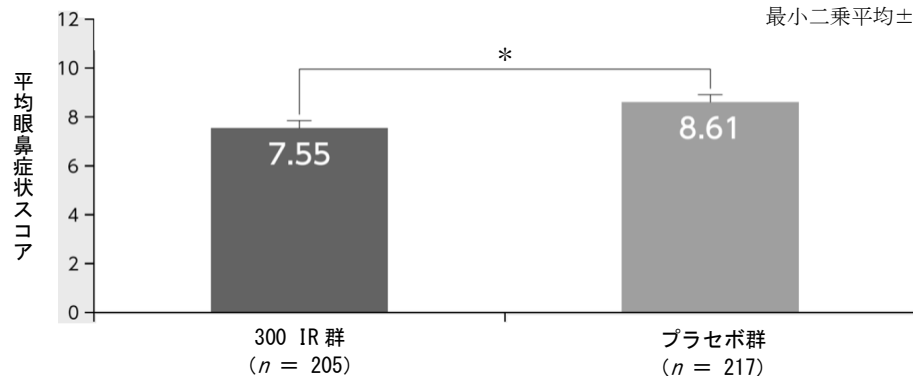
#：併合スコア；被験者毎の日中鼻症状スコアとレスキュー薬スコアを均等に評価する方法で，併合スコア = (日中鼻症状スコア/4 + レスキュー薬スコア) / 2 の計算式により算出。4 鼻症状の各スコアが 0 ～ 4 点（鼻内そう痒感のみ 0 ～ 3 点），レスキュー薬スコアが 0 ～ 2 点であるため，1 日の併合スコアは 0 ～ 2.875 点となる。評価期間における 1 日あたりの平均値を評価に用いる。

(4) 平均眼鼻症状スコア

主要評価期間（投与 48 ～ 52 週後）における平均眼鼻症状スコア（くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉，鼻内そう痒感，眼のかゆみ，流涙）は 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

* : p = 0.0031

最小二乗平均±標準誤差

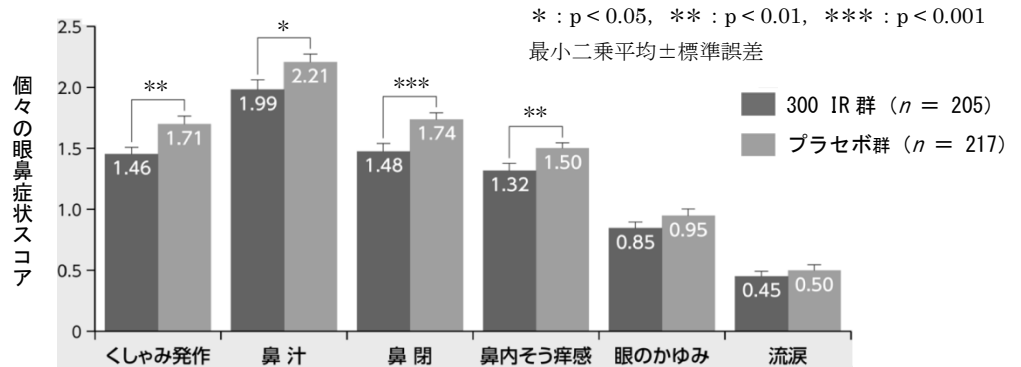


MMRM 法：観測時点，投与群，投与群と観測時点の交互作用，ベースライン値，年齢，春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし，被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図 V-25 投与 48 ～ 52 週後の平均眼鼻症状スコア

(5) 個々の眼鼻症状スコア

主要評価期間（投与 48 ～ 52 週後）における個々の眼鼻症状スコアのうち、すべての鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）について 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

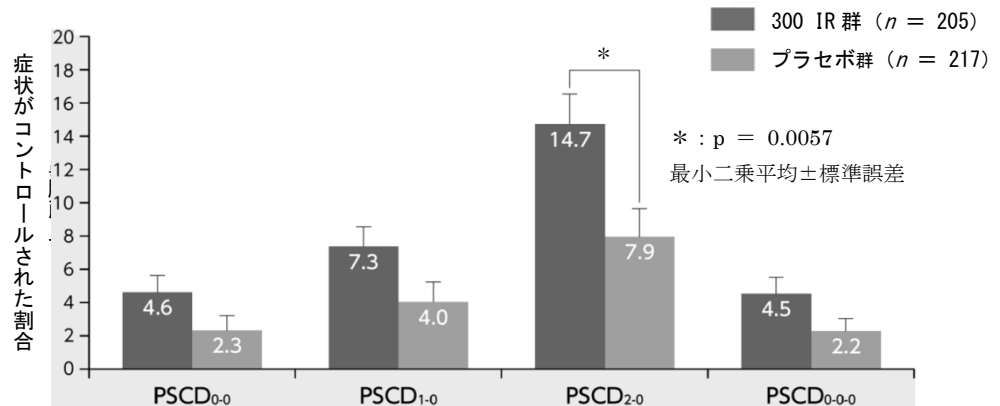


MMRM 法：観測時点，投与群，投与群と観測時点の交互作用，ベースライン値，年齢，春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし，被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図 V-26 投与 48 ～ 52 週後の個々の眼鼻症状スコア

(6) 症状がコントロールされた割合[#]

主要評価期間（投与 48 ～ 52 週後）における症状がコントロールされた割合は，PSCD₂₋₀について 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



MMRM 法：観測時点，投与群，投与群と観測時点の交互作用，ベースライン値，年齢，春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし，被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図 V-27 投与 48 ～ 52 週後の症状がコントロールされた割合

[#]：症状がコントロールされた割合（PSCD）は， $PSCD = (\text{各評価期間の症状がコントロールされた日数} / \text{各評価日数}) \times 100$ の計算式により算出

PSCD₀₋₀：日中鼻症状スコア及びレスキュー薬スコアが「0」の日数の割合

PSCD₁₋₀：日中鼻症状スコアが「1」未満並びにレスキュー薬スコアが「0」の日数の割合

PSCD₂₋₀：日中鼻症状スコアが「2」未満並びにレスキュー薬スコアが「0」であった日数の割合

PSCD₀₋₀₋₀：投与日の調整鼻症状スコア，投与前日及び投与当日のレスキュー薬スコアがいずれも「0」の日数の割合

(7) 全般改善度（医師による評価）[#]

投与 52 週後に「軽度以上の改善」と評価された被験者の割合は、300 IR 群 67.5%（137 例/203 例），プラセボ群 57.4%（124 例/216 例）で，両群の間に有意差が認められた。

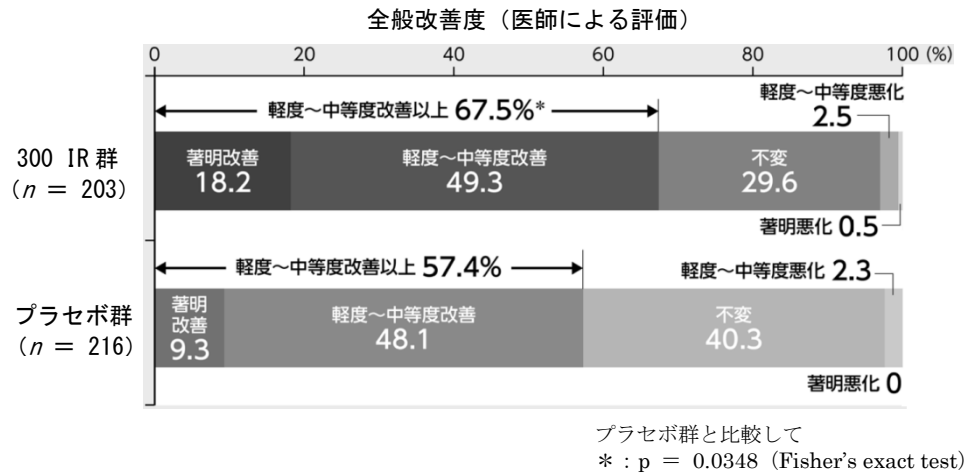


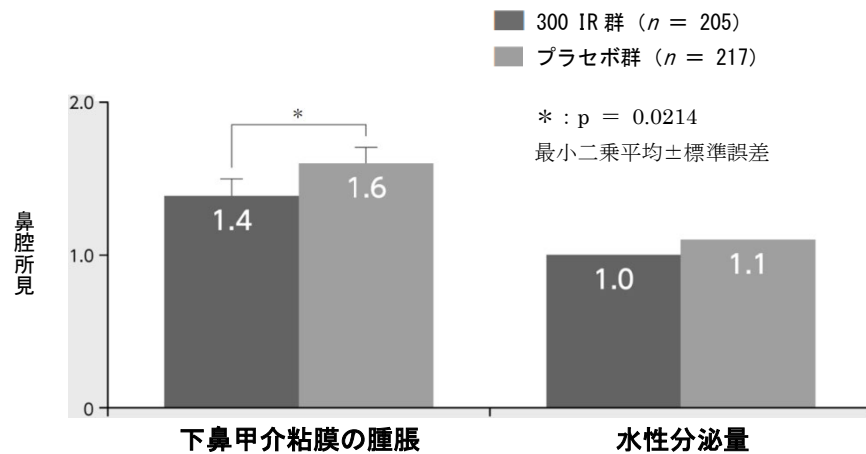
図 V-28 投与 52 週後の全般改善度（医師による評価）

: 投与 52 週後の来院時又は治療期中止時に，投与開始前と比較した治療効果を治験責任（分担）医師が評価し，「著明悪化」「軽度～中等度悪化」「不変」「軽度～中等度改善」「著明改善」に区分した。

結果

(8) 鼻腔所見

投与 52 週後の鼻腔所見のスコアは，下鼻甲介粘膜の腫脹で 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



下鼻甲介粘膜の腫脹，水性分泌量について，鼻アレルギー診療ガイドライン(2013年版)に基づき，それぞれ下記の4段階でスコア化して評価					
種類	程度	3	2	1	0
下鼻甲介粘膜の腫脹		中鼻甲介見えず	3と1の間	中鼻甲介中央まで見える	なし
水性分泌量		充満	3と1の間	付着程度	なし

MMRM 法：観測時点，投与群，投与群と観測時点の交互作用，ベースライン値，年齢，春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし，被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図 V-29 投与 52 週後の鼻腔所見

(9) 被験者（保護者等）による総合評価#

投与 52 週後に「軽度以上の改善」と評価した被験者（保護者等）の割合（改善率）は、300 IR 群 78.8%（160 例/203 例），プラセボ群 58.3%（126 例/216 例）であり，両群の間に有意差が認められた。

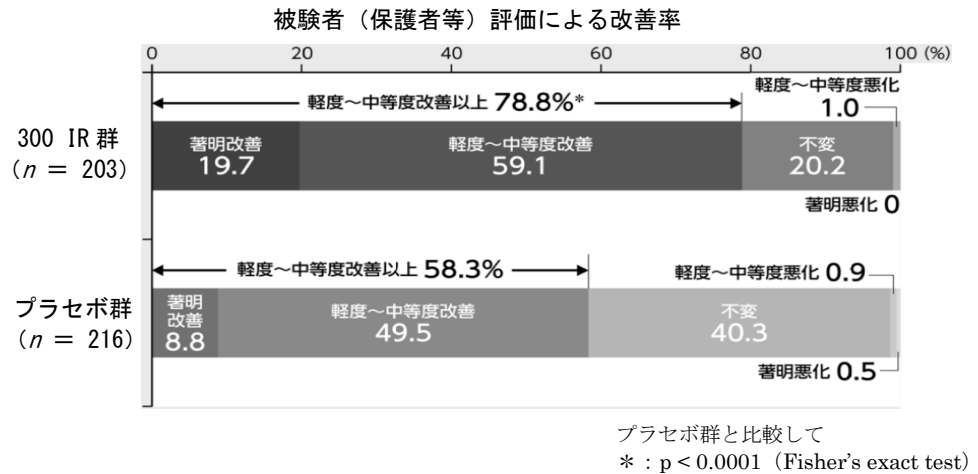


図 V-30 投与 52 週後の被験者（保護者等）による総合評価

: 投与 52 週後の来院時又は中止時に，投与開始前と比較した治療効果を被験者（保護者等）が評価し，「著明悪化（とても悪くなった）」「軽度～中等度悪化（少し～やや悪くなった）」「不変（変わらない）」「軽度～中等度改善（少し～やや良くなった）」「著明改善（とても良くなった）」に区分した。

結果

安全性

副作用は，300 IR 群では 219 例中 147 例（67.1%）に認められ，主なものは口腔そう痒症 47 例（21.5%），口腔浮腫 36 例（16.4%），咽喉刺激感 33 例（15.1%），耳そう痒症 27 例（12.3%），口腔腫脹 22 例（10.0%）であった。プラセボ群では 219 例中 40 例（18.3%）に認められ，主なものは口内炎 6 例（2.7%），そう痒症 5 例（2.3%），咽喉刺激感，口腔そう痒症，蕁麻疹各 4 例（1.8%）であった。重篤な副作用は 300 IR 群で 1 例に仮性クループが認められた。重篤な副作用の症例について下記に示した。

投与群	重篤な副作用	詳細
300 IR 群	仮性クループ	<p>[年齢・性] 5 歳・男子 [病歴] アトピー性皮膚炎 [併用薬・併用療法] なし [経過]</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与 21 日目：16 時頃，自宅にて治験薬を服用。特に気になる症状はなかった。 投与 22 日目：深夜に突然犬吠様咳嗽，呼吸困難あり。3 時頃，自宅にて息苦しさを訴え他院救急外来受診。受診時，酸素化不良はなかったが，犬吠様咳嗽，努力呼吸著明だった。クループ症候群と診断。治療のため，ベタメタゾンシロップ 0.01%25 mL（2.5 mg）服用し，息苦しさは軽快したが経過観察の為，入院した。アドレナリン外用液 0.1%適量・デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液適量の吸入 投与 23 日目：経過良好のため，退院。 投与 26 日目：17 時頃被験者来院（治験実施施設）。口腔内及び喉頭を含め診察するも，特に異常所見は無かった。他院救急外来先からの情報により，仮性クループと診断。安全性を考慮し，治験の中止と判断し中止時検査実施した。

社内資料（通年性アレルギー性鼻炎患者（5 ～ 16 歳）を対象とした国内第Ⅲ相試験）

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）

該当資料なし

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

医薬品リスク管理計画により以下の調査を実施中である。

実施中の特定使用成績調査

【目的】

使用実態下における本剤の安全性、有効性の確認

【実施計画】

実施期間：販売開始後から開始し調査期間は6年間（登録期間は2年間）

観察期間：最長4年間

調査予定例数：500例

実施方法：中央登録方式

重点調査項目：ショック、アナフィラキシー

VI. 薬効薬理に関する項目

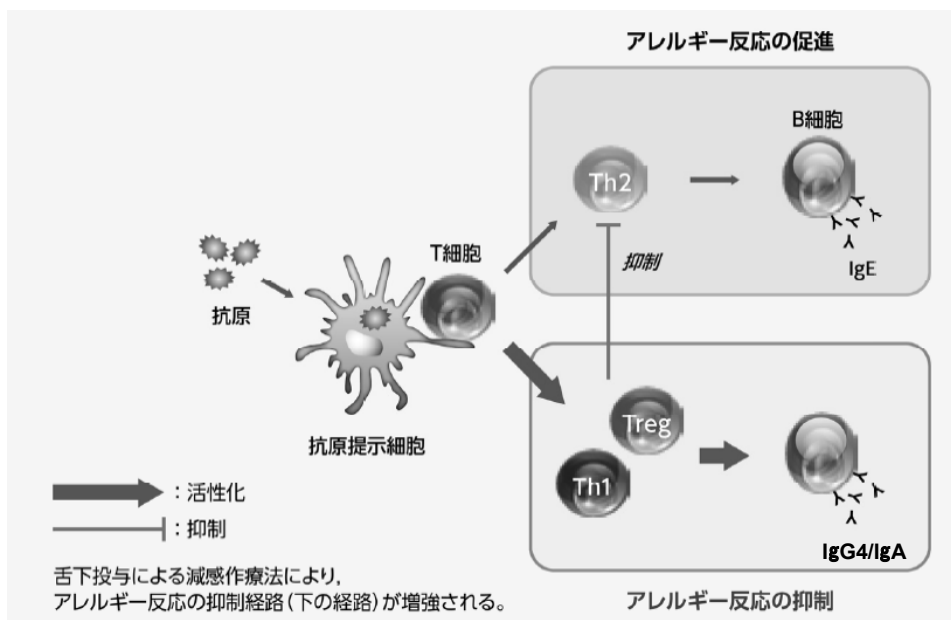
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ハウスダスト抗原, ヤケヒョウヒダニ抗原, コナヒョウヒダニ抗原

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

舌下投与による減感作療法の効果発現機序には未解明な部分が多いものの, 抗原特異的な IgG4 / IgA 抗体産生や I 型ヘルパー T 細胞 (Th1) / 制御性 T 細胞 (Treg) による T 細胞応答の調節等, 免疫学的変化によりアレルギー性鼻炎の症状が抑えられることが知られている^{9,10)}。抗原を舌下投与すると, 抗原は粘膜内のランゲルハンス様細胞や粘膜固有層の骨髄系樹状細胞等の抗原提示細胞に取り込まれ, 小ペプチドにプロセッシングされた後, MHC 分子によって細胞表面に提示される。これらの細胞は, 投与部位近傍の所属リンパ組織に移行後, Th1 や Treg を誘導し, その結果, 抗原特異的な II 型ヘルパー T 細胞 (Th2) の機能を抑制する。ヘルパー T 細胞バランスの変化に起因するサイトカイン産生パターンの変化は, 炎症細胞の活性化や粘膜組織への浸潤, 抗体産生にも影響すると考えられている。



図VI-1 舌下投与による減感作療法の作用機序⁹⁾

(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）

本剤の承認時までの臨床試験ではアナフィラキシーショックとしての報告はないが、製造販売後においてショック、アナフィラキシーの発現が報告されている。（2018年2月改訂）

よって、緊急時に十分に対応できる医療機関^{注1)}に所属し、減感作療法に十分な知識・経験を持ち、本剤に対しても十分な知識を有する医師^{注2)}のもと、本剤の使用が適切と思われる患者に対してのみ投与されるべきと考えられることから設定した。また、薬剤師^{注3)}においては、同様に調剤前に当該医師を確認するべきと考えられることから設定した。

注1)：緊急時対応可能な医療機関、もしくは対応が困難になった場合でも緊急搬送先医療機関に協力要請できる体制が構築されている医療機関を指す。

注2)：事前に関連学会主催の舌下免疫療法（減感作療法）講習会受講、又はアレルゲン免疫療法（減感作療法）eラーニング受講・eテスト合格の上、続いて塩野義製薬が実施する「アシテア®適正使用 eラーニング」を受講し、「アシテア®適正使用 eテスト」に合格した医師を指す。

注3)：本剤を調剤する前に、処方医師がアシテア登録医師（上記注2)で合格するとともに処方医療機関が緊急時対応可能であることを確認した上で「医療機関登録」を行い受講修了医師としてデータベースに登録された医師であること）の確認（医師名又はアシテア受講修了医師番号、処方医療機関名）をアシテア登録医師確認窓口（確認用サイト*1、コールセンター*2）にて必ず行う。

詳細は弊社医薬情報担当者（MR）又は医療者用 Web サイト「アシテア®Web サイト」参照

*1：確認用サイト

http://www.shionogi.co.jp/med/p_actair/pharma_check/

*2：コールセンター

登録医師確認用：0120-310-530

IT ヘルプデスク：0120-310-292（操作等に関するお問い合わせ）

受付時間：平日 9:00 ～ 19:00 土曜日 9:00 ～ 17:30 ※日・祝除く

「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の既往歴のある患者

（解説）

本剤の投与によるショックの既往歴のある患者には、再発のおそれがあることから再投与しないこと。

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）

重症の気管支喘息の患者は、本剤の投与により喘息発作が誘発されるおそれがあるので、このような患者へは投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 本剤の投与、又はアレルゲンエキスによる診断・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。]

（解説）

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とから、本剤の投与、又はアレルゲンエキスによる診断・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は慎重に投与すること。（2016年4月改訂）

なお、本剤の投与によるショックの既往歴のある患者は「禁忌」としている。

- (2) 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）

本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがあることから、気管支喘息患者には慎重に投与すること。（2016年4月改訂）

なお、重症の気管支喘息の患者は「禁忌」としている。

(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)

本剤は，ダニ抗原を含む舌下投与の減感作療法薬のため，免疫系に異常がある患者では，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。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）には慎重に投与すること。（2016年4月改訂）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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，口腔浮腫，咽頭浮腫，悪心，消化不良等の異常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。

(解 説)

本剤の承認時までの臨床試験ではアナフィラキシーショックとしての報告はないが，製造販売後には，ショック，アナフィラキシーの発現が報告されている。減感作療法の性質上，ショック，アナフィラキシーが発現する可能性があることから，発現した際の対処法を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を設定した。

特に，初回投与時は患者の状態を十分に観察する必要があると考えられ，その後も問診等により患者の状態を十分に把握し，口腔浮腫，咽頭浮腫，悪心，消化不良等の異常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の適切な処置を実施すること。（2018年2月改訂）

(2) 本剤服用後 30 分，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よう患者等に指導すること。

(解 説)

「V. 2. <用法・用量に関連する使用上の注意> 1.」の項参照

(3) 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、入浴等を避けるよう、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)

循環動態を亢進することが想定される激しい運動、アルコール摂取等は、本剤服用前、及び服用後 2 時間を行わないことを患者等に指導すること。また、類薬において服薬後 2 時間以上経過したにも関わらず、運動後にアナフィラキシーを発現した症例が報告されていることから、本剤服用後 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よう指導すること。なお、「食物アレルギーの診療の手引き 2014」*で、「原因食物摂取から 2 時間（可能なら 4 時間）運動は控える。」と記載されていることから、2 時間と設定した。

[参 考]

*：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 2014

(4) 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ことを患者等に指導すること。

(解 説)

本剤の承認時までの臨床試験ではアナフィラキシーショックとしての報告はないが、製造販売後にはショック、アナフィラキシーの発現が報告されている。（2018 年 2 月改訂）
減感作療法の性質上、ショック、アナフィラキシーが発現する可能性があるため、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を患者等に指導すること。

(5) 急性気道感染症罹患時や気管支喘息の症状が激しいときは本剤の服用の可否について医師に相談するよう患者等に指導すること。

(解 説)

急性気道感染症の罹患時や気管支喘息の症状が激しいときは、気道の過敏性が亢進し、喘息発作等を誘発又は、喘息症状が悪化する可能性があることから、このような症状がみられる場合は服用の可否を相談するよう患者等に指導すること。（2018 年 2 月改訂）

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 禁忌 2.」及び「Ⅷ. 5. 慎重投与内容とその理由 (2)」の項参照

(6) 本剤の臨床試験において、投与初日にダニ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる副作用の発現（主に咽喉刺激感、口腔そう痒感）が多い傾向が認められていることから、症状の発現に注意すること。

(解 説)

青年及び成人のアレルギー性鼻炎患者を対象とした 4 つの臨床試験の 300 IR 群^註における投与初日の副作用発現率は 30.8% (181 例/587 例)、投与 4 日目の副作用発現率は 3.6% (21 例/586 例) であった。また、5 歳以上 16 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験にお

る投与初日の副作用発現率は28.3%（62例/219例）、投与4日目の副作用発現率は7.8%（17例/219例）であった。いずれも投与初日において副作用発現率が高い傾向が認められ、その主な副作用は咽喉刺激感、口腔そう痒症であったことから注意喚起として設定した。（2018年2月改訂）

「V. 2. <用法・用量に関連する使用上の注意> 1.」の項参照

注：評価対象の4つの臨床試験併合データのうち、承認された用法・用量と投与法が同じ300IR群を抽出した。

(7) 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)

口腔内の術後又は口腔内に傷や炎症等がある場合、傷口からの抗原の吸収の増加や血中移行により本剤の安全性及び有効性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。

(8) 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用量では十分発現しないことがある。

(解説)

β遮断薬服用患者においては、アナフィラキシーを誘導しやすいことが報告されており¹¹⁾、本剤投与の際のアレルギー反応が強くあらわれることがある。

また、β遮断薬は、アレルギー反応の処置のために用いられるアドレナリンの作用を弱めると考えられる*ことから、アドレナリンの効果が通常用量では十分発現しないことから設定した。

[参考]

* : Kannan. J. A. et al. : Curr Allergy Asthma Rep., 2013, **13** (4), 381

(9) 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、血圧の異常上昇をきたすことがあることから設定した。

(10) 全身性副腎皮質ホルモン剤投与の患者への注意

全身性副腎皮質ホルモン剤の投与により、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)

全身性副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者では、免疫系が抑制された状態となり、本剤の効果が得られない可能性があることから設定した。

(11) 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ことから設定した。

(12) 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可能性があることから、併用する場合には十分注意すること。

(解 説)

他の減感作療法薬との併用に関する情報は十分に得られていない。複数の減感作療法薬を併用した場合、曝露される抗原の種類と量が増大してアレルギー反応が増強される可能性があることから設定した。

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

12歳以上64歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における安全性評価対象例985例中、副作用は673例(68.3%)に認められた。主なものは咽喉刺激感207例(21.0%)、口腔浮腫197例(20.0%)、口腔そう痒感180例(18.3%)、耳そう痒感102例(10.4%)であった。

5歳以上16歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における安全性評価対象例219例中、副作用は147例(67.1%)に認められた。主なものは口腔そう痒感47例(21.5%)、口腔浮腫36例(16.4%)、咽喉刺激感33例(15.1%)、耳そう痒感27例(12.3%)、口腔腫脹22例(10.0%)であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{※1}）、咽頭浮腫・喉頭浮腫（1～5%未満）：ショック、アナフィラキシー、咽頭浮腫・喉頭浮腫があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、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次のようなものがある。蕁麻疹、そう痒感、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、悪心、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、嘔声、鼻閉塞、くしゃみ、咽頭・喉頭のそう痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳嗽、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ、頻脈、不整脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識の混濁等

※1：承認時までの臨床試験において報告されていないため頻度不明

(解説)

12歳以上64歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験及び5歳以上16歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において、アナフィラキシーショックとしての報告はないが、製造販売後において、ショック、アナフィラキシーの発現が報告されている。減感作療法の性質上、製造販売後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性がある。

また、12歳以上64歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において咽頭浮腫が36例、喉頭浮腫が5例、また、5歳以上16歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において咽頭浮腫が3例認められた。製造販売後においても、同様の症状の発現が報告されている。(2018年2月改訂)

ショック、アナフィラキシー、咽頭浮腫、喉頭浮腫の症状として、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹、喘息等が考えられることから、これら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。ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状にも注意すること。

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
種類 \ 頻度	5%以上	1 ~ 5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		そう痒感	蕁麻疹, 発疹, 湿疹	
口腔内	口腔浮腫, 口腔そう痒感, 口内炎	口腔内不快感, 舌浮腫, 口の錯感覚・感覚鈍麻, 舌炎, 口腔粘膜水疱形成, 口腔内痛, 舌そう痒感	舌痛, 口内乾燥, 口蓋浮腫, 口腔粘膜紅斑	
鼻			鼻部不快感, くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉	
眼			流涙, 眼のそう痒感	
耳	耳そう痒感		耳痛, 耳不快感	
呼吸器	咽喉刺激感	咽頭不快感, 咳嗽, 呼吸困難, 咽頭痛, 喉頭不快感	喘息, 喉頭痛, 咽喉乾燥	
消化器	腹痛	悪心, 消化不良, 下痢, 腹部不快感	胃炎, 嚥下困難, 嘔吐, 食道不快感	好酸球性食道炎
精神神経系			異物感, 頭痛	
その他		口唇浮腫	胸部不快感, 胸痛, 口唇炎, 倦怠感, 味覚異常, 口唇のそう痒感	動悸

(解説)

12歳以上64歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験及び5歳以上16歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況に基づき、記載している。

(2018年2月改訂)

また、アレルギー免疫療法薬は、食道の好酸球増加を誘導し、好酸球性食道炎を引き起こすおそれがある*1, *2。国内において、本剤による好酸球性食道炎の副作用は報告されていないが、本剤の薬理作用から発症の可能性があるため好酸球性食道炎を頻度不明の項に記載している。

(2016年4月改訂)

本剤のCCDS^注が改訂され、新たに「動悸」が追記されたこと、及び国内において本剤との因果関係が否定できない「動悸」の症例が集積されていることから、「その他の副作用」の項の「その他」に「動悸」を追記して注意喚起を図った。

注：CCDS (Company Core Data Sheet：企業中核データシート)

グローバル企業で作成される各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されている。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行われる。

(2020年12月改訂)

[参考]

*1：Antico A. et al. : J Allergy Clin Immunol., 2014, **133** (5), 1482

*2：Miehlke S. et al. : Case Rep Gastroenterol., 2013, **7** (3), 363

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

- 1) 12歳以上64歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況
 12歳以上64歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況は以下のとおりであった。

表Ⅷ-1 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況

安全性評価対象例数	985例
副作用発現例数	673例
副作用発現率	68.3%

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)	副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症	10	1.0	口腔咽頭不快感	38	3.9
鼻咽頭炎	2	0.2	口腔咽頭痛	7	0.7
胃腸炎	4	0.4	咽頭浮腫	36	3.7
急性副鼻腔炎	1	0.1	呼吸困難	12	1.2
鼻炎	1	0.1	喘息	9	0.9
歯肉炎	1	0.1	喉頭痛	7	0.7
喉頭炎	1	0.1	鼻出血	2	0.2
歯周炎	1	0.1	鼻閉	1	0.1
血液およびリンパ系障害	1	0.1	鼻部不快感	3	0.3
鉄欠乏性貧血	1	0.1	くしゃみ	3	0.3
精神障害	1	0.1	咽喉乾燥	3	0.3
不安	1	0.1	喘鳴	3	0.3
神経系障害	14	1.4	鼻漏	2	0.2
頭痛	3	0.3	発声障害	2	0.2
浮動性めまい	2	0.2	喉頭不快感	6	0.6
味覚異常	4	0.4	喉頭浮腫	5	0.5
傾眠	2	0.2	咽喉絞扼感	2	0.2
会話障害	2	0.2	息詰まり感	2	0.2
知覚過敏	1	0.1	呼吸窮迫	1	0.1
感覚鈍麻	1	0.1	咽頭紅斑	1	0.1
眼障害	10	1.0	喉頭刺激感	2	0.2
眼そう痒症	2	0.2	咽頭感覚鈍麻	1	0.1
結膜炎	2	0.2	気管支反応性亢進	1	0.1
流涙増加	3	0.3	上気道咳症候群	1	0.1
眼瞼浮腫	2	0.2	気管支閉塞	1	0.1
眼精疲労	1	0.1	鼻閉塞	1	0.1
眼瞼痙攣	1	0.1	通年性鼻炎	1	0.1
耳および迷路障害	111	11.3	アレルギー性咳嗽	1	0.1
耳そう痒症	102	10.4	咽頭知覚不全	1	0.1
耳痛	6	0.6	胃腸障害	518	52.6
耳不快感	3	0.3	口腔そう痒症	180	18.3
内耳障害	1	0.1	口腔浮腫	197	20.0
心臓障害	6	0.6	口内炎	53	5.4
動悸	3	0.3	悪心	23	2.3
不整脈	1	0.1	下痢	14	1.4
頻脈	2	0.2	口腔内不快感	42	4.3
狭心症	1	0.1	消化不良	18	1.8
血管障害	3	0.3	腹痛	24	2.4
低血圧	1	0.1	口唇浮腫	21	2.1
リンパ浮腫	1	0.1	舌浮腫	20	2.0
ほてり	1	0.1	上腹部痛	19	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	306	31.1	口の錯感覚	17	1.7
咽喉刺激感	207	21.0	口感覚鈍麻	14	1.4
咳嗽	12	1.2	腹部不快感	12	1.2

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
アフタ性口内炎	3	0.3
舌炎	20	2.0
舌腫脹	21	2.1
嘔吐	4	0.4
胃炎	8	0.8
口唇腫脹	16	1.6
口腔内痛	9	0.9
口唇そう痒症	3	0.3
口内乾燥	5	0.5
口腔粘膜水疱形成	13	1.3
口唇炎	4	0.4
嚥下障害	5	0.5
舌痛	6	0.6
口蓋浮腫	5	0.5
舌そう痒症	5	0.5
食道不快感	4	0.4
腹部膨満	2	0.2
胃腸障害	4	0.4
歯肉痛	1	0.1
過敏性腸症候群	1	0.1
歯肉浮腫	3	0.3
胃ポリープ	1	0.1
嚥下痛	2	0.2
食道痛	1	0.1
流涎過多	1	0.1
口唇のひび割れ	1	0.1
歯肉そう痒症	1	0.1
口腔粘膜紅斑	1	0.1
呼気臭	1	0.1
鼓腸	1	0.1
排便回数増加	1	0.1
びらん性胃炎	1	0.1
胃酸過多	1	0.1
口腔内潰瘍形成	1	0.1
口腔粘膜疹	1	0.1
唾液腺腫大	1	0.1
頬粘膜のあれ	1	0.1
排便回数減少	1	0.1
便通不規則	1	0.1
口腔粘膜びらん	1	0.1
食道刺激症状	1	0.1
肝胆道系障害	1	0.1
肝機能異常	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	41	4.2
湿疹	8	0.8
そう痒症	11	1.1
蕁麻疹	7	0.7
発疹	7	0.7
全身性そう痒症	1	0.1
アトピー性皮膚炎	2	0.2
接触性皮膚炎	1	0.1
紅斑	2	0.2
血管浮腫	1	0.1
水疱	1	0.1
多形紅斑	1	0.1

副作用の種類	発現例数	発現率 (%)
痒疹	1	0.1
毛孔性皮疹	1	0.1
皮膚亀裂	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	1	0.1
筋痙攣	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	27	2.7
胸部不快感	6	0.6
疲労	4	0.4
発熱	1	0.1
胸痛	5	0.5
異物感	5	0.5
疼痛	1	0.1
口渇	2	0.2
無力症	1	0.1
倦怠感	1	0.1
局所腫脹	1	0.1
臨床検査	19	1.9
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	0.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	0.5
血中尿酸増加	1	0.1
尿中ブドウ糖陽性	2	0.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.2
血中ビリルビン増加	3	0.3
肝機能検査異常	2	0.2
尿中血陽性	1	0.1
好塩基球数増加	1	0.1
血中尿素増加	1	0.1
リンパ球形態異常	1	0.1

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver. 16.1 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計

2) 5歳以上16歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況
 5歳以上16歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における副作用(臨床検査値の異常変動を含む)の発現状況は以下のとおりであった。

表Ⅷ-2 副作用(臨床検査値の異常変動を含む)の発現状況

安全性評価対象例数	219例
副作用発現例数	147例
副作用発現率	67.1%

副作用の種類	発現例数	発現率(%)
感染症および寄生虫症	2	0.9
唾液腺炎	1	0.5
仮性クレーブ	1	0.5
免疫系障害	1	0.5
季節性アレルギー	1	0.5
代謝および栄養障害	1	0.5
食欲減退	1	0.5
神経系障害	3	1.4
頭痛	2	0.9
浮動性めまい	1	0.5
眼障害	5	2.3
眼そう痒症	4	1.8
眼痛	1	0.5
眼充血	1	0.5
結膜充血	1	0.5
耳および迷路障害	27	12.3
耳そう痒症	27	12.3
心臓障害	1	0.5
動悸	1	0.5
呼吸器、胸部および縦隔障害	70	32.0
咽喉刺激感	33	15.1
口腔咽頭不快感	19	8.7
口腔咽頭痛	7	3.2
喉頭不快感	6	2.7
咳嗽	5	2.3
呼吸困難	3	1.4
咽頭浮腫	3	1.4
喉頭刺激感	3	1.4
鼻漏	2	0.9
喘息	1	0.5
咽喉乾燥	1	0.5
鼻閉塞	1	0.5
鼻そう痒症	1	0.5
胃腸障害	124	56.6
口腔そう痒症	47	21.5
口腔浮腫	36	16.4
口腔腫脹	22	10.0
腹痛	17	7.8
口腔内不快感	10	4.6
口唇腫脹	9	4.1
口腔粘膜紅斑	9	4.1
舌そう痒症	9	4.1
悪心	8	3.7
腹部不快感	6	2.7

副作用の種類	発現例数	発現率(%)
嘔吐	6	2.7
上腹部痛	5	2.3
口唇浮腫	5	2.3
口内炎	5	2.3
下痢	3	1.4
口腔内痛	3	1.4
舌腫脹	3	1.4
口の感覚鈍麻	2	0.9
口の錯感覚	2	0.9
口唇そう痒症	2	0.9
下腹部痛	1	0.5
アフタ性口内炎	1	0.5
消化不良	1	0.5
おくび	1	0.5
舌炎	1	0.5
口唇痛	1	0.5
食道痛	1	0.5
口唇水疱	1	0.5
食道不快感	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	7	3.2
蕁麻疹	4	1.8
そう痒症	2	0.9
発疹	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	8	3.7
胸部不快感	4	1.8
胸痛	2	0.9
倦怠感	1	0.5
発熱	1	0.5
苦悶感	1	0.5
臨床検査	3	1.4
白血球数減少	2	0.9
血中ビリルビン増加	1	0.5
好中球数減少	1	0.5

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver. 18.0 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計

(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

【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の既往歴のある患者

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。]

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 [本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。]

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，口腔浮腫，咽頭浮腫，悪心，消化不良等の異常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。

(2) 本剤服用後 30 分，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よう患者等に指導すること。

(3) 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，入浴等を避けるよう，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。]

(4) 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ことを患者等に指導すること。

(6) 本剤の臨床試験において、投与初日にダニ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる副作用の発現（主に咽喉刺激感、口腔そう痒感）が多い傾向が認められていることから、症状の発現に注意すること。

(8) 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。

(9) 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。

(11) 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。

(12) 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可能性があることから、併用する場合には十分注意すること。

副作用

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{※1}）、咽頭浮腫・喉頭浮腫（1～5%未満）：
ショック、アナフィラキシー、咽頭浮腫・喉頭浮腫があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、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次のようなものがある。

蕁麻疹、そう痒感、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、悪心、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、嘔声、鼻閉塞、くしゃみ、咽頭・喉頭のそう痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳嗽、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼ、頻脈、不整脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識の混濁等

※1：承認時までの臨床試験において報告されていないため頻度不明

その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
種類 \ 頻度	5%以上	1 ~ 5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		そう痒感	蕁麻疹, 発疹, 湿疹	
口腔内	口腔浮腫, 口腔そう痒感, 口内炎	口腔内不快感, 舌浮腫, 口の錯感覚・感覚鈍麻, 舌炎, 口腔粘膜水疱形成, 口腔内痛, 舌そう痒感	舌痛, 口内乾燥, 口蓋浮腫, 口腔粘膜紅斑	
鼻			鼻部不快感, くしゃみ, 鼻汁, 鼻閉	
眼			流涙, 眼のそう痒感	
耳	耳そう痒感		耳痛, 耳不快感	
呼吸器	咽喉刺激感	咽頭不快感, 咳嗽, 呼吸困難, 咽頭痛, 喉頭不快感	喘息, 喉頭痛, 咽喉乾燥	
消化器	腹痛	悪心, 消化不良, 下痢, 腹部不快感	胃炎, 嚥下困難, 嘔吐, 食道不快感	好酸球性食道炎
精神神経系			異物感, 頭痛	
その他		口唇浮腫	胸部不快感, 胸痛, 口唇炎, 倦怠感, 味覚異常, 口唇のそう痒感	動悸

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)

承認時までの臨床試験において、65歳以上の高齢者への使用経験はないが、一般的に高齢者では免疫機能及びその他の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を設定した。

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)

本剤の妊娠中の使用の安全性を検討する臨床試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、アレルギー反応が誘発され、遊離されたヒスタミンが子宮筋収縮を惹起することが報告されている¹²⁾ことから、注意喚起として設定した。

(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)

低出生体重児，新生児，乳児又は 5 歳未満の幼児への使用経験はなく，安全性は確立していない。(2018 年 2 月改訂)

(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)

小児等については，患者自身による舌下投与が適切に実施できない可能性があるため，適切に舌下投与できると判断した場合にのみ投与すること。また，保護者等へも本剤の適切な投与方法を指導すること。(2018 年 2 月改訂)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
(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。)

(解 説)

PTP 包装の薬剤に共通の注意で，PTP シートの誤飲対策として記載した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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

ダニ抗原誘発喘息モデルマウスへの影響

ダニエキス原末混合物を BALB/c マウスの腹腔内に投与することにより作成した喘息モデルマウスに、ダニエキス原末混合物を 2500 単位 (IR)/kg/日及び 20000 単位 (IR)/kg/日の用量で 8 週間（週 2 回）舌下投与した（ $n =$ 雌各 7 ～ 8 例/群）。その結果、いずれの投与量においても、対照群と比較して、呼吸機能（Mann-Whitney U 検定、それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$ ）、気道炎症の指標である気管支肺胞洗浄液中の好酸球数（Mann-Whitney U 検定、それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.01$ ）、肺組織中のインターロイキン-5 (IL-5) 産生（Mann-Whitney U 検定、それぞれ $p < 0.01$ ）並びに IL-13 産生（Mann-Whitney U 検定、それぞれ $p < 0.01$ ）への有意な影響がみられた¹³⁾。

(3) 安全性薬理試験

ダニエキス原末混合物中に含まれるたん白質や糖たん白質は、舌下あるいは経口投与したとき、未分解のままでは吸収されないか、吸収されてもごくわずかであると考えられることから、独立した安全性薬理試験は実施しなかった。なお、ラットにおける 26 週間反復皮下投与毒性試験の中で、ダニエキス原末混合物の神経行動学的及び機能学的試験（体温測定含む）を Irwin スクリーン試験に基づいて実施したところ、ダニエキス原末混合物を最高用量 2500 単位 (IR)/kg/日まで投与しても、影響は認められなかった¹⁴⁾。

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける 26 週間反復皮下投与毒性試験

ダニエキス原末混合物をラット（SD 系、 $n =$ 雌雄各 10 例/群）に 500, 1500 及び 2500 単位 (IR)/kg/日の用量で 26 週間反復皮下投与し、毒性を評価した。その結果、特記すべき全身性の毒性はみられなかった。投与局所に炎症性変化を認めたが、臨床投与経路が舌下であることを考慮すると外挿性に乏しく、毒性学的意義は低いと考え、無毒性量は 2500 単位 (IR)/kg/日と判断した。また、投与期間終了時に、ダニ抗原特異的 IgG がすべてのダニエキス原末混合物投与群の血清中で認められ、ダニエキス原末混合物投与に対する特異的な免疫反応が確認された¹⁴⁾。

2) ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験

ダニエキス原末混合物をラット (SD 系, $n =$ 雌雄各 20 例/群) に 500, 1500 及び 2500 単位 (IR)/kg/日の用量で 26 週間強制経口投与し, 毒性を検討した。その結果, いずれの用量でもダニエキス原末混合物の投与に起因した変化は認められず, 無毒性量は 2500 単位 (IR)/kg/日であった。また, すべてのダニエキス原末混合物投与群で, 投与 13 週目及び 26 週目に, ダニ抗原特異的 IgG が認められ, ダニエキス原末混合物投与に対する特異的な免疫反応が確認された¹⁴⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 胚・胎児発生に関する試験

ダニエキス原末混合物をラット (SD 系) の母動物 ($n =$ 24 例/群) に妊娠 6 ~ 17 日まで 300, 1500 及び 2500 単位 (IR)/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した。その結果, いずれの用量でも母動物及び胚・胎児に投与に起因した影響は認められず, 母動物の無毒性量及び胚・胎児の無影響量は 2500 単位 (IR)/kg/日であった¹⁵⁾。

ダニエキス原末混合物をニュージーランド白色種ウサギの母動物 ($n =$ 22 例/群) に妊娠 6 ~ 18 日まで 300, 1500 及び 2500 単位 (IR)/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した。投与期間を通じて 2500 単位 (IR)/kg 投与群で母動物の平均体重増加量が対照群と比較して低値を示した。この変化は本群の妊娠 6 日の平均体重が低いことが要因の 1 つとして考えられたが, 摂餌量との間に相関はみられず, 毒性学的意義は低いと判断した。母動物及び胚・胎児に投与に起因した影響は認められず, 母動物の無毒性量及び胚・胎児の無影響量は 2500 単位 (IR)/kg/日であった¹⁵⁾。

2) 新生児を用いた試験

ダニエキス原末混合物をラット (SD 系, $n =$ 雌雄各 14 例/群) に 300, 1500 及び 2500 単位 (IR)/kg/日の用量で生後 10 日から生後 80 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。投与期間終了後に雌雄を同居させて交配させた後, 母動物の妊娠 15 日目に帝王切開を行い母動物及び胎児に対する影響を検討した。1500 及び 2500 単位 (IR)/kg/日投与群の雌雄で眼瞼開裂の遅延が認められたが, 離乳時には全動物で眼瞼開裂が確認され, 離乳後の発育にも投与に起因した影響は認められなかった。交尾及び受胎能及び帝王切開時のパラメータにも投与に起因した変化は認められず, 無毒性量は 2500 単位 (IR)/kg/日と判断した¹⁵⁾。

ラットで眼瞼開裂の遅延が認められたことから, 動物種を変えて精査する目的でダニエキス原末混合物をビーグルイヌ ($n =$ 雌雄各 10 例/群) に 300, 1500 及び 2500 単位 (IR)/kg/日の用量で生後 1 日から生後 28 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。その結果, 体重と体長を指標とした成長率及び眼瞼開裂に投与に起因した影響は認められなかった¹⁵⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験 (*in vitro*)

ヤケヒョウヒダニエキス原末及びコナヒョウヒダニエキス原末は, 細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験で, いずれも陰性であった¹⁶⁾。

2) がん原性試験

以下の理由からダニエキス原末混合物はがん原性の懸念がないと判断し, がん原性試験は実施しなかった。

・ダニエキス原末混合物のラットにおける 26 週間反復皮下投与及び経口投与毒性試験¹⁴⁾で, 投与局所の変化を除き, いずれの組織にも病理組織学的傷害は認められなかった。

- ・ヤケヒョウヒダニエキス原末及びコナヒョウヒダニエキス原末の *in vitro* 遺伝毒性試験¹⁶⁾において、遺伝毒性は認められなかった。
- ・舌下あるいは経口投与ではヤケヒョウヒダニエキス原末及びコナヒョウヒダニエキス原末に含まれるたん白質や糖たん白質は、未分解のままでは吸収されないか、吸収されてもごくわずかであると考えられる。

3) 局所刺激性試験 (ハムスター)

シリアンハムスター (12 週齢, $n =$ 雌雄各 5 例/群) の頬袋に 100, 300 及び 500 単位 (IR) の用量で 1 日 1 回 1 錠, 4 週間反復投与した。その結果, いずれの用量でも局所及び全身共に良好な耐容性を示し, 頬袋の病理組織学的検査でも錠剤投与に起因した所見は認められなかった¹⁷⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アシテアダニ舌下錠 100 単位 (IR) 処方箋医薬品^{注1)}

アシテアダニ舌下錠 300 単位 (IR) 処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分

(1) ヤケヒョウヒダニエキス原末 該当しない

(2) コナヒョウヒダニエキス原末 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間 3 年）

3. 貯法・保存条件

気密容器・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(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）

「V. 2. <用法・用量に関連する使用上の注意>」の項参照

2. アレルギー反応等への対応

「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

(2) アナフィラキシー等の発現への対応

(3) 激しい運動，アルコール摂取，入浴等への対応

(4) アナフィラキシー等が発現した場合への対応

(5) 急性気道感染症罹患時や気管支喘息の症状への対応

「VIII. 11. 小児等への投与」の項参照

(2) 小児等に対する投与への対応

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照

・アシテア患者携帯カード

・アシテアダニ舌下錠の治療を受けられる患者さんへ

・アシテアを服用される患者さんと保護者の方へ

(3) 調剤時の留意点について

1) 薬剤師は本剤の調剤前に、以下を確認すること。

- ・処方医師がアシテア登録医師としてデータベースに登録された医師であるか否かの確認（医師名又はアシテア受講修了医師番号^{注1}、処方医療機関名）をアシテア登録医師確認窓口（確認用サイト*¹、コールセンター*²）にて必ず行うこと。
- ・アシテア登録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使い、服薬指導を行う。
- ・アシテア登録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）。上記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^{注2}。
なお、確認用サイト*¹を通じて登録医師でないことが判明した場合、コールセンター*²に連絡すること。

注1：アシテア登録医師を識別するアシテア受講修了医師番号

関連学会主催の舌下免疫療法（減感作療法）講習会受講、又はアレルゲン免疫療法（減感作療法）eラーニング受講・eテスト合格の受講修了番号（7桁数字）とは異なり、「アシテア®適正使用 eラーニング」を受講し、「アシテア®適正使用 eテスト」に合格（受講修了）したアシテア登録医師に付される番号である。本番号は、アシテア登録医師名と同じ扱い（氏名変更時等の担保）で、アシテア登録医師確認窓口（確認用サイト*¹、コールセンター*²）でアシテア登録医師を識別するコードとして使用される。

注2：平成27年3月26日付薬食審査発0326第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「舌下投与用ダニエキス原末製剤の使用に当たっての留意事項について」（「XIII. その他の関連資料（1）」の項参照）

*1：確認用サイト

http://www.shionogi.co.jp/med/p_actair/pharma_check/

*2：コールセンター

登録医師確認用：0120-310-530

ITヘルプデスク：0120-310-292（操作等に関するお問い合わせ）

受付時間：平日9:00～19:00 土曜日9:00～17:30 ※日・祝除く

2) 本剤交付時の注意点：「アシテア®患者携帯カード」（「XIII. その他の関連資料（2）」の項参照）について

① 目的：医療者、患者及びその家族双方における安全対策の体制構築

患者及びその家族に、アナフィラキシーの前兆症状について周知させ、症状発現時には直ちに医療機関を受診するよう注意を促す。

② 医師への配布

「アシテア®適正使用 eテスト」合格後の受講修了登録情報に基づき、弊社MRがアシテア登録医師を訪問し、本カードの目的・記載事項・使用方法等を説明する。

③ 本カード記入方法

- ・患者情報（氏名、生年月日）は本剤を処方された患者やその保護者が記入する。

- ・かかりつけ医療機関に関する情報（医療機関名／連絡先，医師名，アシテア受講修了医師番号）及び時間外連絡先^注は医療機関が記入する。

注：時間外連絡先は，患者がかかりつけ医療機関の診療時間外に連絡がとれる連絡先又は連絡がとれる医療機関連絡先

④ 患者への指導

- ・本カードは本剤の初回処方時，処方医師から患者やその保護者に交付される。本カードの記載内容（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ように指導すること。
- ・患者やその保護者に本カードを常時携帯するよう指導すること。
- ・服薬指導用資材等を用いて，患者やその保護者の本剤に関する適正使用（服用方法，副作用及びその対処方法等）の理解度を確認し，服薬指導を行った上で本剤を交付すること。

詳細は弊社 MR 又は医療者用 Web サイト「アシテア®Web サイト」参照

5. 承認条件等

[承認条件]

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，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，医療従事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。

リスク管理計画対象医薬品である。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 HP

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

6. 包装

アシテアダニ舌下錠 100 単位 (IR) : PTP 1 錠 (1 錠× 1)

PTP 2 錠 (2 錠× 1)

アシテアダニ舌下錠 300 単位 (IR) : PTP 30 錠 (10 錠× 3)

7. 容器の材質

PTP : アルミニウム

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「トリイ」，ミティキュアダニ舌下錠

同効薬：ハウスダスト抗原，ヤケヒョウヒダニ抗原，コナヒョウヒダニ抗原

9. 国際誕生年月日

2015年3月26日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-1 承認年月日及び承認番号

	アシテアダニ舌下錠100単位(IR)	アシテアダニ舌下錠300単位(IR)
承認年月日	2015年3月26日	2015年3月26日
承認番号	22700AMX00638000	22700AMX00639000

11. 薬価基準収載年月日

2015年5月20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

一部変更承認年月日：2018年2月16日

追加承認された内容

用法及び用量の一部変更（対象年齢の変更）

「V. 2. 用法及び用量」の項参照

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

14. 再審査期間

(1) 承認時

2015年3月26日～2023年3月25日（8年）

(2) 用法及び用量の一部変更（対象年齢の変更）

2018年2月16日～2023年3月25日（承認時の再審査期間の残余期間）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
アシテアダニ舌下錠100単位(IR)	124246101	4490030F1024	622424601
アシテアダニ舌下錠300単位(IR)	124247801	4490030F2020	622424701

17. 保険給付上の注意

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

- 1) Arlian, L. G. et al. : Curr. Allergy Asthma Rep., 2002, **2** (5), 401 201500350
- 2) Okamoto, Y. et al. : Allergy, 2017, **72**, 435 201700090
- 3) 社内資料 (通年性アレルギー性鼻炎患者 (5 ~ 16 歳) を対象とした国内第Ⅲ相試験) 201700540
- 4) 社内資料 (成人鼻炎患者を対象とした国内第Ⅰ相試験) 201500385
- 5) 社内資料 (青年及び成人鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験) 201500126
- 6) Bergmann, K. C. et al. : J. Allergy Clin. Immunol., 2014, **133** (6), 1608 201500360
- 7) 社内資料 (成人鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相試験) 201700541
- 8) 社内資料 (成人鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ相曝露室試験) 201500361
- 9) Moingeon, P. et al. : Clin. Dev. Immunol., 2012 (doi:10. 1155/2012/623474) 201500127
- 10) Moingeon, P. : J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 2013, **1**, 228 201500128
- 11) Toogood, J. H. et al. : CMAJ, 1987, **136**, 929 201500247
- 12) Rudolph, M. I. et al. : Br J Obstet Gynaecol., 1993, **100** (12), 1125 201500249
- 13) 社内資料 (ダニ抗原誘発喘息モデルマウスへの影響) 201500362
- 14) 社内資料 (反復投与毒性試験) 201500363
- 15) 社内資料 (生殖発生毒性試験) 201500368
- 16) 社内資料 (遺伝毒性試験) 201500364
- 17) 社内資料 (局所刺激性試験) 201500365

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

効能・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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤の投与開始に際し，特異的 IgE 抗体検査又は皮膚反応テストを行い，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。また，本剤を1年以上投与しても効果がみ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について慎重に判断すること。
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 抗体値が高い）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。〕

用法・用量

通常，1回100単位（IR）を1日1回舌下投与から開始し，1回投与量は100単位（IR）ずつ，300単位（IR）まで増量する。なお，漸増期間は，原則として3日間とするが，患者の状態に応じて適宜延長する。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後，飲み込む。その後5分間は，うがいや飲食を控える。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 初回投与は医療機関で実施し，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。〔本剤はダニ抗原由来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。〕
2. 漸増期において医療機関外での投与時にアレルギー反応等が認められた場合には，増量の可否について医師に相談するよう患者等に指導すること。

表XII-1 外国での発売状況

国名	オーストラリア																		
会社名	Stallergenes Australia Pty Ltd																		
販売名	ACTAIR																		
剤形・規格	100 IR and 300 IR sublingual tablets																		
承認年月日	2016年4月15日																		
効能・効果	Treatment of house dust mite allergic rhinitis with or without conjunctivitis in adults and adolescents over 12 years diagnosed with house dust mite allergy.																		
用法・用量	<p>Treatment with ACTAIR should only be prescribed and initiated by physicians with adequate training and experience in the treatment of allergic diseases. In the case of treatment of adolescent patients over 12 years, the physicians should have the corresponding training and experience in patients in this age group. It is recommended that the first tablet of ACTAIR is taken under medical supervision and that the patient is monitored for 30 minutes.</p> <p><i>Method of administration</i> On the first day, one 100 IR tablet should be taken. Tablets must be placed under the tongue until complete disintegration and then swallowed. On the second day of treatment, two 100 IR tablets must be placed under the tongue simultaneously and then swallowed. It is recommended that the tablets be taken during the day in an empty mouth.</p> <p><i>Dose regimen in adults and adolescents over 12 years.</i> The therapy is composed of an initiation treatment (including a 3-day dose escalation) and a continuation treatment.</p> <p>The initiation treatment pack corresponds to the first month of treatment with ACTAIR 100 IR & 300 IR sublingual tablets :</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td rowspan="5" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Small blister</td> <td rowspan="5" style="font-size: 2em; padding: 0 10px;">{</td> <td>Day 1</td> <td>1 x 100 IR tablet</td> </tr> <tr> <td>Day 2</td> <td>2 x 100 IR tablets</td> </tr> <tr> <td>Day 3</td> <td>1 x 300 IR tablet</td> </tr> <tr> <td>Day 4</td> <td>1 x 300 IR tablet</td> </tr> <tr> <td>Day 5</td> <td>1 x 300 IR tablet</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Large blister</td> <td rowspan="2" style="font-size: 2em; padding: 0 10px;">{</td> <td>.</td> <td>.</td> </tr> <tr> <td>Day 30</td> <td>1 x 300 IR tablet</td> </tr> </table> <p>From the 2nd month onwards, treatment must be continued with the continuation treatment packs, with one ACTAIR 300 IR sublingual tablet per day until the end of treatment.</p> <p>Study 1 has shown that, after one year of treatment in adults, efficacy is demonstrated during the subsequent treatment free year.</p> <p><i>Duration of treatment</i> Efficacy has been demonstrated for one year of treatment with additional clinical data available for one year post-treatment.</p> <p><i>Special Population :</i> Clinical experience on immunotherapy with ACTAIR in patients older than 65 years is lacking.</p> <p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of ACTAIR in children below the age of 5 years is lacking.</p>	Small blister	{	Day 1	1 x 100 IR tablet	Day 2	2 x 100 IR tablets	Day 3	1 x 300 IR tablet	Day 4	1 x 300 IR tablet	Day 5	1 x 300 IR tablet	Large blister	{	.	.	Day 30	1 x 300 IR tablet
Small blister	{			Day 1	1 x 100 IR tablet														
				Day 2	2 x 100 IR tablets														
				Day 3	1 x 300 IR tablet														
				Day 4	1 x 300 IR tablet														
		Day 5	1 x 300 IR tablet																
Large blister	{	.	.																
		Day 30	1 x 300 IR tablet																

上記のほか、韓国、ニュージーランドで承認されている（2017年11月現在）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

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，オーストラリア分類とは異なる。

【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。
- (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
オーストラリアの分類： An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy	B2（2016年4月）

〔分類の概要〕

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

XIII. 備考

その他の関連資料

- (1) 平成 27 年 3 月 26 日付薬食審査発 0326 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「舌下投与用ダニエクス原末製剤の使用に当たっての留意事項について」

薬食審査発 0326 第 1 号
平成 27 年 3 月 26 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)

舌下投与用ダニエクス原末製剤の使用に当たっての留意事項について

舌下投与用ダニエクス原末製剤（販売名：アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR）、同舌下錠 300 単位（IR））（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。

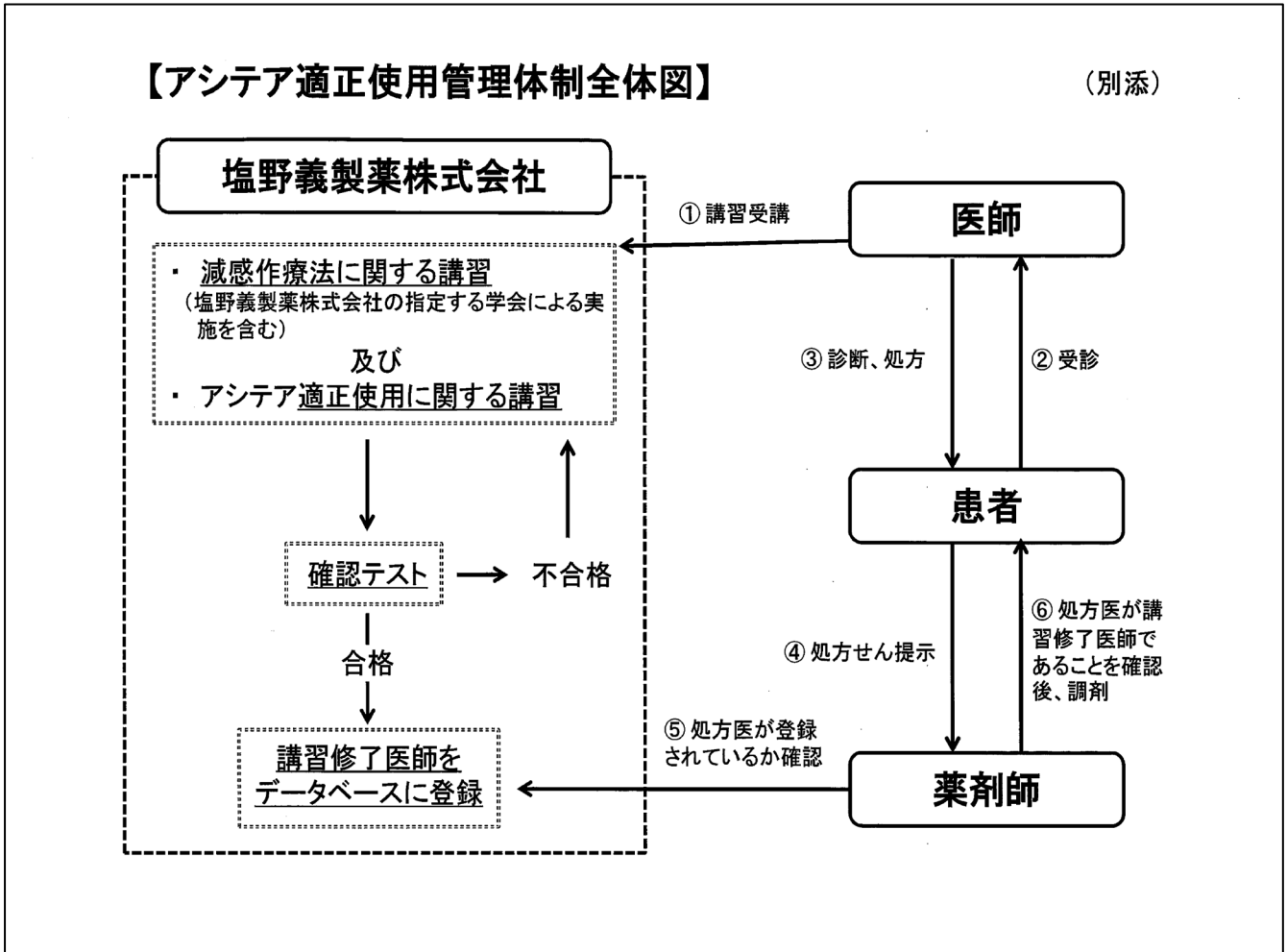
- (3) 本剤の使用に当たっては、あらかじめ、最新の添付文書の内容を理解し、その注意を遵守すること。
- (4) 本剤の流通管理の基本は別添「アシテア適正使用管理体制全体図」のとおりであり、その概要は以下のとおりであること。
本剤の処方・使用に当たっては、
 - ① 医師は減感作療法及び本剤の適正使用に関する講習を受講
 - ② 製造販売業者は講習を修了した医師をデータベースに登録
 - ③ 薬剤師は処方医が講習を修了した医師であることを確認した上で調剤

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。

【アシテア適正使用管理体制全体図】

(別添)



(2) アシテア患者携帯カード

本剤はヤケヒョウヒダニ，コナヒョウヒダニの抗原エキスを含む舌下錠であり，アナフィラキシー等の副作用発現の可能性があることから，医療者，患者及びその家族が，本剤の安全対策に正しく取り組むためにも，本剤を服用する患者には，本カードを常時携帯するよう指導すること。

▼表面：アナフィラキシーの前兆症状について

▼裏面：患者情報及びかかりつけ医療機関，時間外連絡先に関する情報

アシテア®を服用される患者さんや保護者の方へ

本剤の調剤を受ける際には，薬剤師に本カードをご提示ください。本剤服用後30分間および治療開始初期は，次のような症状に特に注意してください。
▶ 症状があらわれた場合，直ちに医療機関を受診してください。◀

アナフィラキシーの前兆症状（薬を服用して数分から30分以内にあらわれることが多い）

- 皮膚の症状** 皮膚のかゆみ，じんま疹，紅斑・皮膚の発赤等
- 消化器の症状** 胃痛，吐き気，嘔吐，下痢等
- 眼の症状** 視覚の異常，視野が狭くなる等
- 呼吸器の症状** 咳，声のかすれ，鼻がつまる，くしゃみ，のどのかゆみ，胸のしめつけ感，息苦しさ，喘鳴（ゼーゼー，ヒューヒューという呼吸音），チアノーゼ（皮膚や粘膜が青紫色になる）等
- 循環器の症状** 脈が速くなる，不整脈，血圧が下がる等
- その他の症状** 不安，恐怖感，意識がぼんやりする等

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(平成22年6月一部改訂)より

私はアレルギー免疫療法を行っています。

フリガナ	生年月日	
氏名	大・昭・平 年 月 日生	
医療機関 かかりつけ	医療機関名/連絡先:	電話()
	医師名:	-
	アシテア®受講修了医師番号	
時間外連絡先:	電話()	

本カードは必ず携帯してください

シオノギ製薬

RMP

ACT-C-0005(V01) 2018年2月作成

図XIII-1 アシテア患者携帯カード

(3) 患者向け説明資料

- ・アシテアダニ舌下錠の治療を受けられる患者さんへ
- ・アシテアを服用される患者さんの保護者の方へ

参照：塩野義製薬株式会社

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

®：登録商標

提携

STALLERGENES  GREER

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号