

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ミティキュアダニ舌下錠3,300JAU、同ダニ舌下錠10,000JAU
[一 般 名] なし
[申 請 者 名] 鳥居薬品株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 1 月 26 日

[審 議 結 果]

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

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によってのみ処方・使用されるとともに、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。

審査報告書

平成 27 年 8 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	① ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU、② 同ダニ舌下錠 10,000 JAU
[一 般 名]	なし
[申 請 者 名]	鳥居薬品株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 1 月 26 日
[剤形・含量]	① 1 錠中にコナヒョウヒダニ抽出エキス 1,650 JAU (1 DU) 及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 1,650 JAU (1 DU) を含有する舌下錠 ② 1 錠中にコナヒョウヒダニ抽出エキス 5,000 JAU (3 DU) 及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 5,000 JAU (3 DU) を含有する舌下錠
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特 記 事 項]	医薬品事前評価相談実施品目
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 8 月 18 日

[販 売 名] ① ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU、② 同ダニ舌下錠 10,000 JAU
[一 般 名] なし
[申 請 者 名] 鳥居薬品株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 1 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法における本剤の有効性は示されているものと判断する。本剤の安全性について、減感作療法は感作されている患者に対してアレルギーを投与する治療法であり、アナフィラキシーが発現する可能性があることから、本剤に関する十分な知識及び減感作療法に関する十分な知識・経験を有する医師のみによって本剤が使用される必要があり、アナフィラキシーに対する安全対策が徹底されるよう、医療関係者及び患者等に対する啓発、指導を行う等の措置を講じる必要があると考える。また、製造販売後調査等を実施し、長期投与時の有効性及び安全性等について更に検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法
[用法・用量] 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、投与開始後 1 週間は、ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU を 1 日 1 回 1 錠、投与 2 週目以降は、ミティキュアダニ舌下錠 10,000 JAU を 1 日 1 回 1 錠、舌下にて 1 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがいや飲食を控える。

[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・経験をもつ医師によるのみ処方・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。

審査報告 (1)

平成 27 年 7 月 16 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU、② 同ダニ舌下錠 10,000 JAU、③ 同ダニ舌下錠 20,000 JAU
- [一 般 名] なし
- [申 請 者 名] 鳥居薬品株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 1 月 26 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中にコナヒョウヒダニ抽出エキス 1,650 JAU (1 DU) 及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 1,650 JAU (1 DU) を含有する舌下錠
② 1 錠中にコナヒョウヒダニ抽出エキス 5,000 JAU (3 DU) 及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 5,000 JAU (3 DU) を含有する舌下錠
③ 1 錠中にコナヒョウヒダニ抽出エキス 10,000 JAU (6 DU) 及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 10,000 JAU (6 DU) を含有する舌下錠
- [申請時効能・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
- [申請時用法・用量] 1. 増量期 (1 週目)
通常、増量期として投与開始後 1 週間、1 日 1 回 3,300 JAU を舌下にて 1 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがい・飲食を控える。
2. 維持期 (2 週目以降)
増量期終了後、維持期として、1 日 1 回 10,000 JAU を舌下にて 1 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがい・飲食を控える。
症状に応じて、1 日 1 回 20,000 JAU へ増量することができる。なお、20,000 JAU への増量は、10,000 JAU の投与を 1 週間以上行った後とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

減感作療法は、国内外診療ガイドライン等において、適量の原因アレルゲンを継続して投与することにより、アレルゲンに対する免疫学的な耐性の増強を獲得することを目的とした治療法であり、減感作療法を長期に実施することにより患者の免疫学的な異常反応の改善が期待できるため、アレルギー性疾患を根治又は長期寛解させることが可能な治療法とされている (鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版、WHO position paper: *Allergy*. 53: 1-42, 1998、以下、「WHO position paper 1997」)。

「ミティキュアダニ舌下錠」 (以下、「本剤」) は、室内塵ダニ (House dust mite、以下「HDM」) であるコナヒョウヒダニ *Dermatophagoides farinae* (以下、「*Der far*」) 及びヤケヒョウヒダニ *Dermatophagoides pteronyssinus* (以下、「*Der pte*」) からそれぞれ抽出・調製した、コナヒョウヒダニ抽出エキス及びヤケヒョウヒダニ抽出エキスを抗原活性比として 1 : 1 の割合で含有する錠剤であり、デンマークの ALK-

Abelló 社で創製された、ダニを原因アレルゲンとするアレルギー性鼻炎に対する舌下投与による減感作療法 (Sublingual immunotherapy、以下「SLIT」) 用製剤である。

本邦では、ダニ抗原を含有する減感作療法用製剤として、SLIT に使用するヤケヒョウヒダニ及びコナヒョウヒダニエキス製剤 (「アシテアダニ舌下錠 100 単位 (IR)」他)、並びに皮下投与による減感作療法 (Subcutaneous immunotherapy、以下「SCIT」) に使用するコナヒョウヒダニ及びヤケヒョウヒダニエキス製剤 (「治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000 JAU/mL」他) が承認されており、SLIT に使用する製剤を新たに提供することを目的として、本剤の開発が進められた。

海外においては、本剤の臨床開発は 20 年 月より開始され、2015 年 7 月現在、本剤が承認されている国又は地域はなく、において審査中である。

本邦における本剤の臨床開発は、申請者である鳥居薬品株式会社により 20 年 月より開始され、今般、国内臨床試験成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。なお、承認審査の過程において、申請用法・用量が変更されたことから、20,000 JAU 製剤については取下げ願いが提出された (「4. 臨床に関する資料 (i) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 用法・用量について」の項参照)。

また、本剤の活性単位として、開発単位 (Development Unit、以下「DU」) 及び表示単位 (Japanese Allergy Units、以下「JAU」) が使用され、1 DU は 1,650 JAU に相当する。1 DU-F (*Der far* 抽出エキス由来の活性) 及び 1 DU-P (*Der pte* 抽出エキス由来の活性) は標準物質の *Der far* 由来抽出エキス及び *Der pte* 由来抽出エキスにおける 1 DU 活性と同一であり、 $1 \text{ DU} = 0.5 \text{ DU-F} + 0.5 \text{ DU-P}$ と定義されている。JAU は、アレルギー性疾患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本邦独自のアレルゲン活性単位であり、*Der f 1¹* 及び *Der p 1²* の合計濃度として 22.2~66.7 µg/mL を含有するエキスが 100,000 JAU/mL と表示できるとされている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬であるコナヒョウヒダニ抽出エキス及びヤケヒョウヒダニ抽出エキスは、培養したコナヒョウヒダニ *Dermatophagoides farinae* (以下、「*Der far*」) を で抽出した *Der f 1¹*、*Der f 2³*等、及び培養したヤケヒョウヒダニ *Dermatophagoides pteronyssinus* (以下、「*Der pte*」) を で抽出した *Der p 1²*、*Der p 2⁴*等のアレルゲンを含有する凍結した液滴である。各抽出エキスはそれぞれ、性状、*Der f 1* 及び *Der f 2* 又は *Der p 1* 及び *Der p 2* ()、 ()、 ()、 ()、タンパク質プロファイル ()、 ()、タンパク質含量 ()、 ()、微生物限度、総アレルゲン活性 () について検討されている。

¹ *Der far* より抽出した糞由来の主要アレルゲンの一つ。

² *Der pte* より抽出した糞由来の主要アレルゲンの一つ。

³ *Der far* より抽出した虫体由来の主要アレルゲンの一つ。

⁴ *Der pte* より抽出した虫体由来の主要アレルゲンの一つ。

2) 製造方法

原薬は、種毎に、培養された *Derfar* 及び *Derpte* を [REDACTED] [REDACTED] を出発物質とし、[REDACTED] 抽出、分離、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、清澄ろ過及び [REDACTED] 工程により製造される。[REDACTED] 工程において、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、精製水が用いられている。重要工程として、抽出、分離、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程が設定されている。なお、[REDACTED] 工程において、[REDACTED] [REDACTED]。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、[REDACTED]（[REDACTED]）、タンパク質プロファイル（[REDACTED]）、タンパク質含量（[REDACTED]）、[REDACTED]、微生物限度、主要アレルゲン含量（*Derf1* 及び *Derf2* 又は *Derp1* 及び *Derp2* 含量 [REDACTED]）、定量法（総アレルゲン活性 [REDACTED]）が設定されている。

4) 原薬の安定性

コナヒョウヒダニ抽出エキス及びヤケヒョウヒダニ抽出エキスについて、それぞれ実施された原薬の安定性試験は表1のとおりである。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	-20±5℃	[REDACTED] 容器	■カ月

以上より、各原薬の有効期間は、[REDACTED] 容器に入れ-20±5℃で保存するとき、■カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は、1錠中に活性単位として 3,300 JAU（原薬各 1 DU）、又は 10,000 JAU（原薬各 3 DU）を含有する錠剤である。製剤にはゼラチン、D-マンニトール及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]、薬液調製、充てん、凍結・[REDACTED]、凍結乾燥工程より製造される。重要工程として、薬液調製、充てん、凍結・[REDACTED] 及び凍結乾燥工程が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（[REDACTED]⁵⁾、

⁵⁾ [REDACTED]

水分、製剤均一性 ()、微生物限度、崩壊性、Der f1、Der p1 及び 含量 ()、定量法 () が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	3,300 JAU	パイロット 3 バッチ	25℃	60%RH	アルミニウムブリス ターパック	24 ヶ月
加速試験			40℃	75%RH		6 ヶ月
長期保存試験	10,000 JAU	パイロット 3 バッチ	25℃	60%RH	アルミニウムブリス ターパック	24 ヶ月
加速試験			40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、アルミニウムブリスターパックに包装し、室温保存するとき 24 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

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

製剤の規格及び試験方法 (タンパク質プロファイル) について

申請者は、製剤の規格及び試験方法としてタンパク質プロファイル () を設定しない理由について、以下のように説明している。

10,000 JAU 製剤では、ゼラチン由来のバンドの中に、本剤の主要アレルゲンである Der f1 及び Der p1 とほぼ同位置に強く検出されているバンドが存在すること、また 3,300 JAU 製剤では、10,000 JAU 製剤と比較して、1 製剤中に含まれる活性単位 (JAU) 当たりのゼラチンの量が多いことから、ゼラチンの影響により による測定が困難である。以上のことから、タンパク質プロファイルを確認試験に設定することは適切ではないと考える。なお、含有するタンパク質のプロファイルについては個々の原薬にて確認されており、確認試験として を確認することとしている。

機構は、原薬のみならず、製剤においても含有する主要アレルゲンを管理することが適切と考えることから、確認試験として、 に加え、 を確認することについても承認申請書に追記することを指示し、申請者は了解した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

「ミティキュアダニ舌下錠」(以下、「本剤」)の申請に当たり、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

<審査の概略>

申請者は、非臨床薬理試験を実施していない理由について、以下のように説明している。

効力を裏付ける試験については、①海外において、本剤と同一有効成分を含有する室内塵ダニ（House dust mite、以下「HDM」）アレルギーエキスを製剤を用いた舌下投与又は皮下投与による減感作療法が、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎及び気管支喘息に対して有効であることが報告されていること（Eifan AO et al. *Expert Opin Biol Ther.* 13: 1543-1556, 2013、Canonica GW et al. *WAO Journal.* November: 233-281, 2009、Abramson MJ et al. *Cochrane Database Syst Rev.* CD001186, 2010）、②減感作療法の詳細な作用機序は明確になっておらず、また有効性を適切に評価できるモデル動物が現時点において確立されていないことから、実施していない。

副次的薬理試験及び安全性薬理試験については、コナヒョウヒダニ抽出エキス及びヤケヒョウヒダニ抽出エキスを抗原活性比として1:1の割合で含有する混合物（以下、「本薬」）を用いた反復舌下投与毒性試験（「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）及び既承認のHDMアレルギーエキスを製剤を用いた一般薬理試験（「アレルギースクラッチエキス「トリイ」ダニ」申請資料参照）において、安全性に懸念を及ぼす作用の徴候は認められていないことから、新たに実施していない。

薬力学的薬物相互作用試験については、β遮断薬の併用により、アレルギー反応が強く現れることが報告されているが（Bousquet J et al. *Allergy.* 53: 1-42, 1998）、これ以外にはアレルギーエキスを製剤が併用される可能性のあるアレルギー用薬の作用に影響を及ぼすとの報告はなく、薬力学的相互作用に関する特段の懸念はないと考えることから、実施していない。

機構は、以上の説明を了承し、効力を裏付ける試験等を含む非臨床薬理試験が実施されていないことについて受け入れ可能と判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の申請に当たり、吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施されていない。

<審査の概略>

申請者は、非臨床薬物動態試験を実施していない理由について、以下のように説明している。

本剤は臨床使用時には、舌下で保持した後に飲み込むことを予定している。一般に、タンパク質及びペプチドの口腔粘膜からの吸収は、分子量及び荷電状態に依存した受動拡散によるとされており（Rojanasakul Y et al. *Pharm Res.* 9: 1029-1034, 1992）、吸収可能な分子量の閾値は0.5~1.0 kDaと考えられている（Merkle HP et al. *J Control Release* 21: 155-164, 1992）。Der p 2⁶（15 kDa）の¹²⁵I標識体をヒトに舌下投与した場合、血漿中からDer p 2の未変化体は検出されなかったと報告されていること（Bagnasco

⁶ Der p 2 より抽出した虫体由来の主要アレルギー原の一つ。

M et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 138: 197-202, 2005)、スギ花粉の主要アレルゲンである Cry j 1 (41 kDa 及び 46 kDa) の ¹²⁵I 標識体をラットに舌下投与した場合、血漿中のトリクロロ酢酸 (TCA) 不溶性画分⁷から放射能は検出されなかったこと (平成 25 年 9 月 24 日付け「シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル」他審査報告書参照) を踏まえると、Der f 1⁸及び Der p 1⁹ (25 kDa) 並びに Der f 2¹⁰ (15 kDa) の未変化体についても、舌下から血中に移行する可能性は低いと考える。また、血液中又は組織中に吸収されたタンパク質はペプチダーゼ等の酵素により速やかに分解され、舌下投与後に飲み込まれた Der f 1、Der f 2、Der p 1 及び Der p 2 は胃液等の消化液により速やかに分解されると考える。

また、舌下投与されたアレルゲンは、一般に、口腔内粘膜に存在する粘膜上皮細胞に接着し、抗原提示細胞 (粘膜のランゲルハンス細胞又は粘膜固有層の骨髄系樹状細胞) に取り込まれると考えられている (Moingeon P et al. *Allergy.* 61: 151-165, 2006)。その後、アレルゲンは、抗原提示細胞内でプロセッシングを受け、ペプチドとして細胞表面に提示され、抗原提示細胞は、舌下の近傍に位置するリンパ節 (顎下リンパ節等) に移動し、ナイーブ T 細胞に抗原提示することにより、免疫反応を引き起こすと考えられている (Calderon MA et al. *Allergy,* 67: 302-311, 2012)。Cry j 1 の ¹²⁵I 標識体をラットに舌下投与した場合、顎下リンパ節に放射能が多く分布したこと (平成 25 年 9 月 24 日付け「シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル」他審査報告書参照) から、舌下投与されたアレルゲンは頸部リンパ節 (顎下リンパ節) に移行することが示唆されている。

以上より、Der f 1、Der f 2、Der p 1 及び Der p 2 の体内動態は公表文献等から考察可能であることから、非臨床薬物動態試験は実施していない。

機構は、本剤舌下投与時の主要アレルゲンの血中への移行は非常に限られると推察されること等を踏まえ、非臨床薬物動態試験が実施されていないことについて受け入れ可能と判断した。また、本剤の臨床使用に当たり、非臨床薬物動態の観点からは特段の問題は認められないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験が新たに実施された。なお、反復投与毒性試験及びラット *in vivo* 小核・コメットコンビネーション試験では急性毒性についても評価された。本薬と同一有効成分を含有する HDM アレルゲンエキスの皮下投与による減感作療法 (Subcutaneous immunotherapy、以下「SCIT」) 製剤は既に海外で承認されており、ヒトにおける安全性プロファイルは概ね明らかにされているとの理由から、非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験は実施されていない。また、本薬の遺伝毒性の懸念は極めて低く、ヒトは常時 HDM アレルゲンに暴露されており、国内外の HDM 製剤を用いた臨床試験や治療においてがん原性が示唆される副作用は報告されていないとの理由から、がん原性試験は実施されていない。

⁷ 生体に投与された ¹²⁵I 標識体のうち、未変化体等のタンパク質は不溶性画分中に含まれ、低分子物質及びヨウ素イオン等は可溶性画分中に含まれる。

⁸ *Der far* より抽出した糞由来の主要アレルゲンの一つ。

⁹ *Der pte* より抽出した糞由来の主要アレルゲンの一つ。

¹⁰ *Der far* より抽出した虫体由来の主要アレルゲンの一つ。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.2.1、4.2.3.3.2.1)

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0 (精製水)、0.9、3.5 又は 14 開発単位 (以下、「DU」) /body が単回舌下投与¹¹された。死亡及び本薬投与に起因した変化は認められなかった。概略の致死量は 14 DU/body (467 DU/kg¹²) 超と判断されている。

雄性 Wistar ラットに本薬 0 (精製水)、250、500 及び 1,002 mg/kg/日 が 3 日間経口投与された。死亡及び本薬投与に起因した変化は認められなかった。概略の致死量は 1,002 mg/kg/日 (19,539 DU/kg/日¹³) 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

マウスにおける 26 週間舌下投与試験 (4.2.3.2.1)

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0 (精製水)、0.9、3.5 又は 14 DU/body/日 が 26 週間舌下投与¹¹された。死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査値、生殖器を含む病理学的検査等において、本薬投与による影響は認められなかった。以上より、本試験の無毒性量は 14 DU/body/日 (467 DU/kg/日¹²) と判断されており、第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で設定された最高用量の 12 DU/body/日 (0.24~0.4 DU/kg/日¹⁴) の 1,100~1,900 倍超と推定されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1~3、4.2.3.3.2.1)

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラット *in vivo* 小核・コメットコンビネーション試験が実施された。復帰突然変異試験及びラット *in vivo* 小核・コメットコンビネーション試験の結果は陰性であった。染色体異常試験において陽性結果が認められたが、異なる 3 ロットを用いた追加試験では全て陰性であったことから、初回に認められた陽性結果の原因は不明であるものの、本薬の物性等を踏まえて染色体異常誘発性はないと判断されている。以上より、申請者は本薬がヒトにおいて遺伝毒性を示す可能性は極めて低いと考える旨を説明している。

(4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については、マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された。受胎能及び着床までの初期胚発生については、マウス 26 週間舌下投与毒性試験において生殖器の病理組織学的変化は認められなかったとの理由から、試験は実施されていない。出生前及び出生後の発生並びに母体機能については、減感作療法が施行された妊婦及びその出生児に関する疫学的情報 (Metzger WJ et al. *J Allergy Clin Immunol.* 61: 268-272, 1978、Shaikh WA. *Clin Exp Allergy.* 23: 857-860, 1993、Shaikh WA. *Allergy.* 67: 741-743, 2012)、HDM SCIT 製剤の海外製造販売後安全性情報から、HDM アレルゲン暴露及び減感作療法により妊娠に関連した有害事象発生の増加は報告されていないとの理由から、試験は実施されていない。また、非げっ歯類を用いた胚・胎児発生については、上記ヒトの情報に加え、マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験において胚・胎児毒性が認められなかったとの理由から、試験は実施されていない。

¹¹ マウスの舌下における最大投与可能量は 5 µL/body であり、本薬の最大調製可能濃度は 1,400 DU/mL であることから、14 DU/body/日 は、5~20 分間隔で 2 回に分けて投与された。

¹² マウス体重を 30 g として換算。

¹³ 本試験に用いた本薬の [] 当たりの力価 [] = [] DU を用いて換算された。

¹⁴ ヒト体重を 30~50 kg として換算。

マウスにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠 CD-1 マウスに、本薬 0 (精製水)、450、900 又は 1,800 DU/kg/日が、妊娠 6 日から 17 日まで反復皮下投与された。母動物に死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、剖検所見、妊娠黄体数及び着床数に関して本薬投与による影響は認められなかった。胚・胎児において、450 及び 900 DU/kg 群で後期胚吸収発現率の高値が、900 DU/kg 群で胎児体重の低値が認められたが、1,800 DU/kg 群ではいずれの変化も認められず、用量依存性のない変化であったことから、偶発的な変化と判断されている。生存胎児数、性比、胎盤所見、外表、内臓及び骨格観察結果において本薬投与の影響は認められなかった。骨化進行度において、1,800 DU/kg 群で仙尾椎数 (平均値: 11.86) の低値が認められたが、試験実施施設の背景値の範囲内 (下限値: 11.61) であることから、本薬投与による影響ではないと判断されている。以上より、母動物及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 1,800 DU/kg/日と判断されており、第 II/III 相臨床試験で設定された最高用量 (0.24 DU/kg/日) の約 7,500 倍と推定されている。

(5) 局所刺激性試験

ウサギにおける口腔内粘膜刺激性試験 (4.2.3.6.2)

雄性 NZW ウサギに本薬 0 (プラセボ錠¹⁵)、12 又は 24 DU/body/日が 7 日間舌下投与¹⁶された。全投与群において舌下粘膜に刺激性は認められず、肉眼的観察及び病理組織学的検査においても異常は認められなかった。以上より、本薬は口腔内粘膜刺激性を示さないと判断されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より、本剤の臨床使用に当たり、毒性学的観点から特段の問題は認められていないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

「ミティキュアダニ舌下錠」(以下、「本剤」)の有効性及び安全性の評価資料として、室内塵ダニ(以下、「HDM」)アレルギー性喘息患者を対象とした国内第 I 相試験(203-1-1 試験<5.3.3.2-1>)及び HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第 II/III 相試験(203-3-2 試験<5.3.5.1-1>)の成績が提出された。

(1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : 203-1-1 試験<20■■年■■月〜■■月>)

軽症又は中等症¹⁷の成人 HDM アレルギー性喘息患者¹⁸(目標例数 48 例<各コホート 12 例:実薬 9 例、プラセボ 3 例>)を対象に、本剤の安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実

¹⁵ ゼラチン、マンニトール及び水酸化ナトリウムを含有する錠剤。

¹⁶ 吸入麻酔下で、プラセボ、6 DU 又は 12 DU の「ミティキュアダニ舌下錠 10,000 JAU、同ダニ舌下錠 20,000 JAU」(本剤)をそれぞれ 2 錠ずつ、舌下面に 10 分間保持させた。

¹⁷ 喘息重症度の分類(アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2010)において、軽症間欠型、軽症持続型又は中等症持続型に属する患者。各コホートにおいて、軽症と中等症の割合が可能な限り均等になるよう割り付けられた。

¹⁸ ①血清 HDM 特異的 IgE 抗体 (Der far 又は Der pte) が Class 3 以上、②HDM アレルゲンスクラッチテストが陽性、を満たす被験者。

施された。

用法・用量は、本剤3開発単位（以下、「DU」）、6 DU、12 DU若しくはプラセボを1日1回14日間、又は投与1～3日目に3DU、4～7日目に6DU、8～14日目に12DUを1日1回（以下、「漸増群」）、舌下投与することと設定され、本剤又はプラセボは1分間舌下に保持した後飲み込むこと、その後5分間は含嗽及び飲食を控えることと設定された。

無作為化された48例（本剤3DU群9例、6DU群9例、12DU群9例、漸増群9例、プラセボ群12例）全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有害事象は、3DU群77.8%（7/9例）、6DU群88.9%（8/9例）、12DU群66.7%（6/9例）、漸増群88.9%（8/9例）、プラセボ群25.0%（3/12例）に認められ、主な事象は表3のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」）は、3DU群55.6%（5/9例）、6DU群88.9%（8/9例）、12DU群66.7%（6/9例）、漸増群88.9%（8/9例）、プラセボ群16.7%（2/12例）に認められた。

表3 いずれかの群で2例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	3DU群 (9例)	6DU群 (9例)	12DU群 (9例)	漸増群 (9例)	プラセボ群 (12例)
咽喉刺激感	2 (22.2)	6 (66.7)	3 (33.3)	6 (66.7)	1 (8.3)
耳そう痒症	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	0
上気道の炎症	2 (22.2)	0	0	0	0
口腔浮腫	1 (11.1)	4 (44.4)	1 (11.1)	4 (44.4)	0
口腔咽頭不快感	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (33.3)	0
口腔そう痒症	1 (11.1)	0	1 (11.1)	7 (77.8)	0
口の錯感覚	0	3 (33.3)	6 (66.7)	3 (33.3)	1 (8.3)
腹部不快感	0	2 (22.2)	0	0	0
口唇そう痒症	0	1 (11.1)	0	3 (33.3)	0

例数 (%)

申請者は、上記の国内第I相試験（203-1-1試験）において、漸増群と3DU、6DU及び12DUの固定用量群とで安全性プロファイルに違いは認められず、海外臨床試験¹⁹においても、治験期間をとおして固定用量で実施されているが、本邦で既承認のSLIT用製剤では、アナフィラキシー等のアレルギー症状の発現頻度及び重症度を低減させるために漸増法が用いられていること等を踏まえ、国内第II/III相試験（203-3-2試験）においても、安全性の観点から増量期を設定することが適切と判断した旨を説明している。また、国内第I相試験（203-1-1試験）において12DUまでの忍容性が確認され、海外第I相試験（MT-01試験）²⁰においても16DUまでの忍容性が確認されていること、HDMアレルギー性喘息患者を対象に、本剤1、3、6DUの有効性を検討した海外臨床試験（MT-02試験）²¹において、主要評価項目である[]について、本剤6DU群のみでプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められたこと等から、国内第II/III相試験（203-3-2試験）において、本剤の維持期の用量として6DU及び12DUを設定したことを説明している。

¹⁹ MT-02試験、MT-04試験及びMT-06試験。

²⁰ HDMアレルギー性喘息患者（71例）を対象に、本剤1、2、4、8、16、32DU又はプラセボを1日1回28日間反復舌下投与した海外プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験（5.3.3.2-2）

²¹ HDMアレルギー性喘息患者（604例）を対象に、本剤1、3、6DU又はプラセボを1日1回52週間反復舌下投与した海外プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（5.3.5.4-3）

(2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : 203-3-2 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

12歳以上のHDMアレルギー性鼻炎患者²² (目標例数900例<各群300例>)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤6DU (投与1週目に2DU、2週目以降は6DU)、12DU (投与1週目に2DU、2週目に6DU、3週目以降に12DU) 又はプラセボを、1日1回52週間舌下投与し、舌下に1分間保持した後飲み込み、その後5分間は含嗽及び飲食を控えることと設定された。レスキュー薬は、投与開始日から治験終了時まで耐え難い症状 (原則として鼻症状²³のいずれかが重症、又は眼症状²⁴のいずれかが重症) が発現した場合、鼻閉に対してはフルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液、眼症状に対してはオロパタジン塩酸塩点眼液を、これら薬剤を使用しても症状が耐え難い場合、又はくしゃみ・鼻汁・そう痒感が耐え難い場合はロラタジンを使用することが可能と設定された。

無作為化された946例 (6DU群313例、12DU群314例、プラセボ群319例) 全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち95例²⁵を除く851例 (6DU群285例、12DU群281例、プラセボ群285例) がFAS (Full analysis set) ²⁶及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、6DU群8.6% (27/313例)、12DU群10.5% (33/314例)、プラセボ群10.7% (34/319例) に認められた。

有効性の主要評価項目は、アレルギー性鼻炎の1日症状スコア²⁷と1日投薬スコア²⁸の合計である総合鼻症状薬物スコアと設定された。

有効性の主要評価項目である投与44~52週の総合鼻症状薬物スコアは表4のとおりであり、6DU群及び12DU群とプラセボ群との各対比較において、いずれも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤6DU及び12DUの優越性が検証された。

表4 投与44~52週における総合鼻症状薬物スコア (FAS、OC)

	6DU群	12DU群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	8.53 ± 1.27 (285)	8.49 ± 1.27 (281)	8.42 ± 1.32 (285)
投与44~52週	4.64 ± 3.22 (285)	4.73 ± 3.04 (281)	5.52 ± 3.07 (285)
変化量	-3.89 ± 3.11 (285)	-3.75 ± 2.99 (281)	-2.90 ± 3.02 (285)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} 、p値 ^{b),c)}	-1.15 [-1.65, -0.64] p<0.0001	-0.99 [-1.50, -0.48] p=0.0001	
6DU群との差 [95%信頼区間] ^{b)} 、p値 ^{b),c)}		0.16 [-0.32, 0.63] p=0.5179	

平均値±標準偏差 (例数)

a) アレルギー性鼻炎の1日症状スコアのベースライン値 (Visit 1 から14日間の平均値)

b) 投与44~52週の総合鼻症状薬物スコアの平方根を結果変数、投与群及びベースライン値の平方根を固定効果、実施医療機関を変量効果とした線形混合効果モデル

c) Fisherの最小有意差法に基づき多重性を調整 (包括的帰無仮説: p<0.0001)

²²①血清HDM特異的IgE抗体 (Der far 又は Der pte) がClass 3以上、②HDM又はハウスダストによる鼻誘発試験が陽性、③観察開始日以降14日間において、アレルギー性鼻炎の1日症状スコアが7点以上の日が7日間以上認められる、を満たすHDMアレルギー性鼻炎患者。なお、気管支喘息を合併している患者、観察開始日前2年以内に気管支喘息の治療歴のある患者又は発作が認められた患者は除外された。

²³ 鼻汁、鼻閉、くしゃみ、そう痒感。

²⁴ 眼の痒み、涙目。

²⁵ 治験薬投与4、12、20、28及び36週後観察日から各14日間、並びに投与44~52週を除く期間中に中止、又は治験薬投与44~52週以前に中止、若しくは電子患者日誌の入力率が80%未満の被験者 (6DU群28例、12DU群33例、プラセボ群34例)。

²⁶ 治験薬が投与され、治験実施計画書への適合は問わず、治験薬投与44~52週において80%以上 (45日以上) の症状スコア及び薬物スコアが記録された被験者。

²⁷ 鼻症状 (鼻汁、鼻閉、くしゃみ、そう痒感) の程度を各項目0~3点で評価した合計点とされた。

²⁸ 1回当たりのスコア及び1日の最高スコアを、ロラタジン: 4及び4、フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液: 4及び8としたときの合計点とされた。

また、有効性の副次評価項目の結果は表 5 のとおりであり、治験期間中にレスキュー薬を使用した患者の割合は、6 DU 群 66.8% (209/313 例)、12 DU 群 67.8% (213/314 例)、プラセボ群 72.1% (230/319 例) であった。

表 5 投与 44～52 週における副次評価項目 (FAS、OC)

	6 DU 群 (285 例)	12 DU 群 (281 例)	プラセボ群 (285 例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	
				6 DU 群	12 DU 群
アレルギー性鼻炎の 1 日症状スコアの ベースラインからの変化量	-4.27 ± 2.60	-4.09 ± 2.55	-3.36 ± 2.40	-1.05 [-1.49, -0.61]	-0.87 [-1.32, -0.43]
アレルギー性鼻炎の 1 日投薬スコア	0.38 ± 1.15	0.34 ± 0.96	0.46 ± 1.24	-0.04 [-0.10, 0.02]	-0.05 [-0.11, 0.01]
アレルギー性結膜炎の 1 日症状スコアの ベースラインからの変化量	-1.43 ± 1.53	-1.36 ± 1.40	-1.10 ± 1.41	-0.30 [-0.48, -0.12]	-0.29 [-0.47, -0.10]
アレルギー性結膜炎の 1 日投薬スコア	0.14 ± 0.51	0.14 ± 0.41	0.21 ± 0.51	-0.03 [-0.06, -0.01]	-0.03 [-0.05, 0.00]
鼻炎無症状日数が 1 日以上 の被験者の割合 (%)	38.9	34.2	26.7	12.3 [3.9, 20.5]	7.5 [-0.7, 15.8]
結膜炎無症状日数が 1 日以上 の被験者の割合 (%)	72.3	72.6	64.2	8.1 [-0.3, 16.4]	8.4 [0.1, 16.5]

平均値又は平均値±標準偏差

有害事象は、6 DU 群 89.5% (280/313 例)、12 DU 群 90.4% (284/314 例)、プラセボ群 80.3% (256/319 例) に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	6 DU 群 (313 例)	12 DU 群 (314 例)	プラセボ群 (319 例)
鼻咽頭炎	112 (35.8)	102 (32.5)	107 (33.5)
咽頭炎	62 (19.8)	91 (29.0)	62 (19.4)
口腔浮腫	50 (16.0)	57 (18.2)	0
咽喉刺激感	44 (14.1)	37 (11.8)	3 (0.9)
口腔そう痒症	37 (11.8)	55 (17.5)	4 (1.3)
口腔咽頭不快感	35 (11.2)	38 (12.1)	5 (1.6)
口腔内不快感	33 (10.5)	32 (10.2)	3 (0.9)
口の錯感覚	27 (8.6)	33 (10.5)	4 (1.3)
インフルエンザ	25 (8.0)	26 (8.3)	26 (8.2)
上気道の炎症	24 (7.7)	15 (4.8)	19 (6.0)
胃腸炎	20 (6.4)	20 (6.4)	21 (6.6)
口内炎	20 (6.4)	20 (6.4)	17 (5.3)
気管支炎	19 (6.1)	8 (2.5)	14 (4.4)
耳そう痒症	17 (5.4)	28 (8.9)	1 (0.3)
急性副鼻腔炎	16 (5.1)	15 (4.8)	18 (5.6)
頭痛	13 (4.2)	18 (5.7)	20 (6.3)
湿疹	12 (3.8)	13 (4.1)	18 (5.6)

例数 (%)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、6 DU 群 1.6% (5/313 例、歯牙形成不全、尺骨骨折、扁桃炎、痔核手術、虫垂炎各 1 例)、12 DU 群 1.6% (5/314 例、胃腸炎、卵巣新生物、乳癌、突発難聴、瘢痕ヘルニア各 1 例)、プラセボ群 0.9% (3/319 例、挫傷/血腫除去、アナフィラキシー反応、胃癌各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復又は軽快であった。

中止に至った有害事象は、6 DU 群 2.2% (7/313 例)、12 DU 群 1.9% (6/314 例)、プラセボ群 2.8% (9/319 例) に認められ、このうち 6 DU 群 5 例 (口唇浮腫、口腔浮腫、喘息、異物感/頭痛、悪心各 1 例)、

12 DU 群 4 例（薬疹、胸部不快感、舌そう痒症/悪心、消化不良/異常感各 1 例）、プラセボ群 4 例（蕁麻疹 2 例、光線過敏性反応、アトピー性皮膚炎各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかったが、プラセボ群の 1 例（蕁麻疹）を除き、転帰は回復又は軽快であった。

副作用は、6 DU 群 63.6% (199/313 例)、12 DU 群 63.7% (200/314 例)、プラセボ群 16.9% (54/319 例) に認められた。

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

欧州のアレルゲンエキス製剤の臨床開発ガイドラインにおいて、主要評価項目は症状の程度とレスキュー薬の使用の両方を反映したものとすべきとされていること（Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. EMEA CHMP/EWP/18504/2006, London, 20 November 2008）を参考に、国内第 II/III 相試験（203-3-2 試験）における主要評価項目は、アレルギー性鼻炎の 1 日症状スコア及び 1 日投薬スコアの合計である総合鼻症状薬物スコアと設定した。その結果、表 7 のとおり、投与 44～52 週の総合鼻症状薬物スコアにおいて、6 DU 群及び 12 DU 群とプラセボ群の各対比較において統計学的な有意差が認められた。本試験における主要解析は、主要評価変数の正規性の観点から、平方根変換後主要解析を実施することとされたが、未変換のデータについても、表 7 のとおり、主要解析と同様の傾向が認められた。

表 7 投与 44～52 週における総合鼻症状薬物スコア (FAS、OC)

	6 DU 群	12 DU 群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	8.53 ± 1.27 (285)	8.49 ± 1.27 (281)	8.42 ± 1.32 (285)
投与 44～52 週	4.64 ± 3.22 (285)	4.73 ± 3.04 (281)	5.52 ± 3.07 (285)
変化量	-3.89 ± 3.11 (285)	-3.75 ± 2.99 (281)	-2.90 ± 3.02 (285)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} 、p 値 ^{b),c)}	-1.15 [-1.65, -0.64] p<0.0001	-0.99 [-1.50, -0.48] p=0.0001	
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{d)} 、p 値 ^{d)}	-0.94 [-1.42, -0.46] p=0.0001	-0.85 [-1.33, -0.37] p=0.0006	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) アレルギー性鼻炎の 1 日症状スコアのベースライン値 (観察開始日 < Visit 1 > から 14 日間の平均値)

b) 投与 44～52 週の総合鼻症状薬物スコアの平方根を結果変数、投与群及びベースライン値の平方根を固定効果、実施医療機関を変量効果とした線形混合効果モデル

c) Fisher の最小有意差法に基づき多重性を調整 (包括的帰無仮説 : p<0.0001)

d) 投与 44～52 週の総合鼻症状薬物スコアを結果変数、投与群及びベースライン値を固定効果、実施医療機関を変量効果とした線形混合効果モデル

なお、減感作療法における、症状の程度とレスキュー薬の使用の両方を反映した有効性評価方法として、レスキュー薬を使用した日及びその翌日の 1 日症状スコアをレスキュー薬使用前日の 1 日症状スコアで代替して鼻症状スコアを算出する方法 (Grouin JM et.al. *Clin Exp Allergy*. 41: 1282-1288, 2011) も報告されていることから、当該方法による解析も行ったところ、本剤 6 DU 及び 12 DU 群とプラセボ群との差はそれぞれ -1.10 [-1.55, -0.64] 及び -0.91 [-1.37, -0.44] であり、主要評価項目である総合鼻症状薬物スコアと一致する結果であった。

さらに、漸増期の有無等の試験デザインは異なるものの、本剤 6 DU 及び 12 DU の有効性について検討

した海外第Ⅲ相試験（MT-06 試験）²⁹において、主要評価項目の結果は表 8 のとおりであり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2 試験）と同様に、6 DU 群及び 12 DU 群とプラセボ群の各対比較において統計学的な有意差が認められた。

以上より、アレルギー性鼻炎の症状の改善に関する本剤 6 DU 及び 12 DU の有効性は示されていると考える。

表 8 MT-06 試験の投与 44～52 週における総合鼻症状薬物スコア（FAS、MP^{a)}）

	6 DU 群	12 DU 群	プラセボ群
ベースライン ^{b)}	8.03 ± 1.65 (338)	7.95 ± 1.68 (318)	8.00 ± 1.64 (338)
投与 44～52 週	6.76 ± 4.61 (338)	6.68 ± 4.50 (318)	7.81 ± 4.63 (338)
変化量	-1.26 ± 4.66 (338)	-1.28 ± 4.90 (318)	-0.19 ± 4.67 (338)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)} 、p 値 ^{c),d)}	-1.07 [-1.80, -0.34] p=0.004	-1.09 [-1.84, -0.35] p=0.004	
6DU 群との差 [95%信頼区間] ^{c)} 、p 値 ^{c),d)}		-0.03 [-0.76, 0.70] p=0.941	

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) Multiple Imputation（多重補完法）、プラセボ群の観測データに基づく。

b) アレルギー性鼻炎の 1 日症状スコアのベースライン値（観察開始日 < Visit 1 > から 15 日間の平均値）

c) 投与 44～52 週における総合鼻症状薬物スコアの平方根を結果変数、投与群及びベースライン値の平方根を固定効果、国を変量効果とした線形混合効果モデル

d) Fisher の最小有意差法（包括帰無仮説：p=0.003）

また、減感作療法は長期投与により最終的な治療目標であるアレルギー症状の寛解を目指す治療法であり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2 試験）における各評価期間の総合鼻症状薬物スコア及びアレルギー性鼻炎の 1 日症状スコアの結果においても、表 9 のとおり、本剤 6 DU 群及び 12 DU 群とプラセボ群との群間差は、投与期間をとおして大きくなる傾向が認められた。

表 9 各評価期間における本剤群とプラセボ群の差（203-3-2 試験、OC）

評価項目	投与群	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}					
		4～6 週 (304/307/316) ^{b)}	12～14 週 (299/295/307) ^{b)}	20～22 週 (297/291/302) ^{b)}	28～30 週 (294/288/294) ^{b)}	36～38 週 (293/282/293) ^{b)}	44～52 週 (286/281/286) ^{b)}
総合鼻症状薬物スコア	6 DU	-0.33 [-0.76, 0.10]	-0.64 [-1.15, -0.13]	-0.71 [-1.27, -0.16]	-0.78 [-1.33, -0.22]	-1.12 [-1.66, -0.59]	-1.14 [-1.64, -0.64]
	12 DU	-0.42 [-0.84, 0.01]	-0.77 [-1.28, -0.25]	-0.56 [-1.12, 0.00]	-0.54 [-1.10, 0.03]	-0.85 [-1.39, -0.30]	-1.00 [-1.50, -0.49]
アレルギー性鼻炎の 1 日症状スコア	6 DU	-0.26 [-0.58, 0.06]	-0.62 [-1.04, -0.21]	-0.61 [-1.03, -0.18]	-0.74 [-1.19, -0.29]	-0.99 [-1.45, -0.53]	-1.05 [-1.49, -0.61]
	12 DU	-0.28 [-0.60, 0.04]	-0.74 [-1.16, -0.33]	-0.48 [-0.91, -0.05]	-0.53 [-0.98, -0.08]	-0.72 [-1.19, -0.25]	-0.88 [-1.33, -0.44]

a) 投与 44～52 週における総合鼻症状薬物スコアを結果変数、投与群及びベースライン値の平方根を固定効果、実施医療機関を変量効果とした線形混合効果モデル

b) 例数（本剤 6 DU 群 / 12 DU 群 / プラセボ群）

また、長期投与時の有効性については、アレルギー性鼻炎患者を対象に、ダニ抗原による SCIT を実施した 10 年間の臨床研究において、投与期間依存的に鼻炎症状の改善が認められたこと（Ohashi Y et al. *Scand J Immunol.* 47: 167-178, 1998）、成人のダニ抗原によるアレルギー性鼻炎又は喘息患者を対象に、ダニ抗原による SCIT を 3 年間実施した臨床試験において、治療前と比較して経年的に鼻炎症状及び喘息症

²⁹ HDM アレルギー性鼻炎患者（992 例）を対象に、本剤 6、12 DU 又はプラセボを 1 日 1 回 52 週間反復舌下投与した海外プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（5.3.5.1-2）

状の改善が認められたこと（Pichler CE et al. *Allergy*. 52: 274-283, 1997、Pichler CE et al. *Allergy*. 56: 301-306, 2001）等が報告されている。以上を踏まえると、本剤の1年以上の長期投与により、更に効果が大きくなる可能性があると考えられる。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、アレルギー性鼻炎の症状の改善に関する本剤6DU及び12DUの有効性は示されていると判断した。

なお、減感作療法は長期の投与を要する治療法であり、その最終的な治療目標はアレルギー症状の寛解であるが、本剤の臨床試験において1年を超える投与経験はないことから、効果不十分例に対する投与継続時の有効性等も含め、長期投与時の有効性について、製造販売後調査等において更に情報を収集する必要があると考える。

(2) 安全性について

申請者は、本剤の臨床試験における、ダニ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる有害事象の発現状況について、アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2試験）及びアレルギー性喘息患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-1試験）³⁰等に基づき、以下のように説明している。

本剤の国内外臨床試験において、本剤群では死亡例、並びにアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックを発現した症例は認められなかった。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2試験）における重篤な有害事象の発現率に投与群間で大きな差は認められず（＜提出された資料の概略＞の項参照）、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-1試験）においても、重篤な有害事象の発現率は各投与群で類似していた（6DU群2.6%＜7/274例＞、12DU群3.6%＜10/276例＞、プラセボ群4.0%＜11/274例＞）。なお、アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（MT-06試験）において、12DU群の1例で軽度の喉頭浮腫によりアドレナリンが投与されたが、致死的风险はなく、本剤投与は継続された。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2試験）において、アナフィラキシー関連症状³¹及びダニ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる有害事象³²の発現状況は表10、アレルギー関連反応のうち主な事象は表11のとおりであった。アナフィラキシー関連症状及びアレルギー関連反応の発現状況は6DU群と12DU群で概ね同程度であり、いずれの投与群においても、増量期よりも維持期でアレルギー関連反応の発現率が高い傾向が認められた。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-1試験）においても同様の傾向が認められた。

³⁰ HDMアレルギー性喘息患者（826例）を対象に、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2試験）と同一の用法・用量にて、本剤6、12DU又はプラセボを1日1回52週間反復舌下投与した国内プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（5.3.5.4-1）

³¹ 「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月厚生労働省）」を参考に、MedDRAの基本語を用いて定義した以下の有害事象：そう痒症、全身性そう痒症、蕁麻疹、紅斑、多形紅斑、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、悪心、嘔吐、視力障害、視力低下、眼の障害、発声障害、くしゃみ、咽喉刺激感、喉頭刺激感、息詰まり感、呼吸困難。

³² 動悸、頻脈、耳不快感、耳そう痒症、眼瞼浮腫、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、口唇炎、下痢、歯肉炎、舌炎、舌痛、口唇浮腫、口唇腫脹、悪心、嚥下痛、口腔浮腫、食道炎、口腔内不快感、口腔粘膜水疱形成、口腔内痛、口内炎、顎下腺腫大、舌腫脹、舌障害、舌浮腫、嘔吐、口腔そう痒症、口蓋浮腫、口の感覚鈍麻、口の錯感覚、口腔粘膜びらん、口腔粘膜紅斑、歯肉紅斑、舌色素沈着、舌そう痒症、口唇そう痒症、胸部不快感、胸痛、異常感、局所腫脹、口渇、異物感、アナフィラキシー反応、食物アレルギー、浮動性めまい、味覚異常、味覚減退、喘息、息詰まり感、咳嗽、発声障害、咽頭浮腫、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、喘鳴、鼻部不快感、咽頭紅斑、喉頭刺激感、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、蕁麻疹、そう痒症、発疹、蕁麻疹、全身性そう痒症、ほてり。

表 10 時期別アナフィラキシー関連症状及びアレルギー関連反応の発現状況 (203-3-2 試験、安全性解析対象集団)

投与群	本剤 6 DU 群			本剤 12 DU 群			プラセボ群		
	増量期 1 (2 DU)	増量期 2 (6 DU)	維持期 (6 DU)	増量期 1 (2 DU)	増量期 2 (6 DU)	維持期 (12 DU)	増量期 1 (0 DU)	増量期 2 (0 DU)	維持期 (0 DU)
例数	313	311	308	314	313	311	319	319	318
アナフィラキシー関連症状									
全有害事象	26 (8.3)	24 (7.7)	32 (10.4)	24 (7.6)	12 (3.8)	37 (11.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	19 (6.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.6)
副作用	23 (7.3)	22 (7.1)	16 (5.2)	24 (7.6)	12 (3.8)	22 (7.1)	2 (0.6)	0	9 (2.8)
アレルギー関連反応									
全有害事象	90 (28.8)	93 (29.9)	132 (42.9)	92 (29.3)	95 (30.4)	135 (43.4)	16 (5.0)	9 (2.8)	66 (20.8)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
試験中止に至った有害事象	0	2 (0.6)	5 (1.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	4 (1.3)
副作用	85 (27.2)	90 (28.9)	104 (33.8)	91 (29.0)	91 (29.1)	107 (34.4)	14 (4.4)	3 (0.9)	20 (6.3)

例数 (%)

増量期 1：治験薬投与開始日～投与 1 週後の漸増開始日前日、増量期 2：治験薬投与 1 週後～投与 2 週後の維持量開始日前日

表 11 アレルギー関連反応と考えられるいずれかの群又は時期で 5%以上の発現が認められた有害事象の発現状況 (203-3-2 試験、安全性解析対象集団)

投与群	本剤 6 DU 群			本剤 12 DU 群			プラセボ群		
	増量期 1 (2 DU)	増量期 2 (6 DU)	維持期 (6 DU)	増量期 1 (2 DU)	増量期 2 (6 DU)	維持期 (12 DU)	増量期 1 (0 DU)	増量期 2 (0 DU)	維持期 (0 DU)
例数	313	311	308	314	313	311	319	319	318
口腔浮腫	3 (1.0)	21 (6.8)	30 (9.7)	5 (1.6)	28 (8.9)	26 (8.4)	0	0	0
口腔そう痒症	16 (5.1)	12 (3.9)	11 (3.6)	20 (6.4)	16 (5.1)	25 (8.0)	3 (0.9)	0	1 (0.3)
口の錯感覚	12 (3.8)	10 (3.2)	10 (3.2)	18 (5.7)	8 (2.6)	8 (2.6)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
口内炎	2 (0.6)	1 (0.3)	17 (5.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	18 (5.8)	2 (0.6)	3 (0.9)	15 (4.7)
咽喉刺激感	23 (7.3)	18 (5.8)	6 (1.9)	21 (6.7)	10 (3.2)	8 (2.6)	2 (0.6)	0	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	15 (4.8)	9 (2.9)	11 (3.6)	9 (2.9)	9 (2.9)	20 (6.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)

例数 (%)

増量期 1：治験薬投与開始日～投与 1 週後の漸増開始日前日、増量期 2：治験薬投与 1 週後～投与 2 週後の維持量開始日前日

以上より、本剤の投与に際しては、投与部位の局所反応に留意する必要があると考えるが、6 DU、12 DU ともに、忍容性は許容可能と考える。また、SLIT は SCIT と比較して、アナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現リスクが低いとされている治療法であり、本剤の海外臨床試験においても、アナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用は認められていない。しかしながら、アレゲン投与する治療法であることを考慮すると、製造販売後にアナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用が発現するリスクは否定できないと考える。また、SLIT 製剤であり、医療現場では投与の簡便性や SCIT よりも安全性が高いとの期待感があると考えられることから、アナフィラキシーに関する添付文書、資材等での注意喚起、製造販売後の安全管理体制の構築については、既承認の SLIT 製剤である「シダトレンスギ花粉舌下液」と同様に実施する予定である。

機構は、減感作療法は長期の投与を要する治療法であり、休薬後の再投与等も想定されることから、臨床試験における休薬後の再投与時の安全性について、休薬期間、休薬前の投与量、再開時の投与量等により相違が認められないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (203-3-2 試験) の本剤群において、休薬は 6 DU 群 14.7% (46/313 例)、12 DU 群 16.6% (52/314 例) に認められ、このうち有害事象の発現による休薬は、6 DU 群 12.1% (38/313 例)、12 DU 群 13.1% (41/314 例) であった。有害事象の発現により休薬した被験者について、休薬期間別に投与再開後の有害事象の発現状況を検討したところ、投与再開後 1 週間以内に副作用が認められた被験者の

割合は、休薬期間 7 日未満で 6DU 群 13.8% (4/29³³例)、12DU 群 9.7% (3/31³³例)、休薬期間 7 日以上で 6DU 群 9.1% (1/11³³例)、12DU 群 15.4% (2/13³³例) であり、休薬期間と副作用の発現に一定の傾向は認められなかった。また、休薬前の投与量、再開時の投与量等と有害事象の発現との関連も認められなかった。

以上より、休薬後の再投与時の安全性について、休薬期間等の違いにより投与再開後の安全性に相違は認められておらず、再開時の投与量について規定を設ける必要はないと考えるが、製造販売後には更に長期間の休薬後に投与が再開される患者もいると想定されることから、休薬後の再投与に当たっては医師に相談するよう患者を指導する旨を資材等において注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験において、アナフィラキシーの発現は認められていないものの、本剤群において、ダニ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる有害事象の発現率が高いこと、当該事象の中には皮膚症状、呼吸器症状等、アナフィラキシーの前兆症状である可能性が否定できない症状も含まれており、アレルゲンを直接投与するという本剤を用いた治療の特性を考慮すると、申請者の説明のとおり、製造販売後にアナフィラキシーが発現する可能性がある。したがって、本剤においてもアナフィラキシーの発現リスクはあると認識することが安全対策上重要であり、アナフィラキシーの発現リスクについては、既承認の SLIT 製剤と同様に、添付文書、資材等で適切に情報提供し、安全対策を講じることが重要と考える。また、本剤は主に患者の自宅等で投与されることとなるため、医療機関外でアナフィラキシー等が発現する可能性があること、申請者の説明のとおり、医療現場では投与の簡便性等から減感作療法の治療経験のない医師により処方されることが想定されることも踏まえ、本剤の製造販売に当たっては、既承認の SLIT 製剤と同様の安全管理体制を整備しておく必要があると考える。

また、減感作療法は長期の投与を要する治療法であるが、本剤の臨床試験において 1 年を超える投与経験はなく、休薬後の再投与に関する情報も限られていることから、安全性の理由等により休薬した患者における投与再開時の安全性等も含め、長期投与時の有効性及び安全性について、製造販売後調査等において更に情報を収集する必要があると考える。また、投与再開時の用法・用量については、現時点では確立した知見は得られておらず、医師が個々の患者の状態等により判断することが必要になることから、国内外の診療ガイドライン等の情報も参考に、資材等により適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断及び申請者から提示されている製造販売後の具体的な安全対策については、専門協議において議論することとしたい。

(3) 用法・用量について

申請時の用法・用量では、症状に応じて 12 DU に増量可能と設定されていたが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (203-3-2 試験) において、本剤 6 DU と 12 DU の有効性は同程度であり、症状に応じて 12 DU に増量可能と設定することを支持する臨床試験成績は得られていない旨を指摘したところ、12 DU (20,000 JAU) の申請は取下げられた。

³³ 7 日以上と 7 日未満の 2 回の休薬が行われた被験者について、それぞれの休薬期間の区分で集計された。

申請者は、本剤の維持期の用量として、12歳以上の小児も含め一律に6DUと設定することについて、以下のように説明している。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2試験）における12歳以上18歳未満の部分集団について、投与44～52週の総合鼻症状薬物スコアのプラセボ群との差は、6DU群-1.08、12DU群-0.99であり、全体集団（「<提出された資料の概略>（2）国内第Ⅱ/Ⅲ相試験」の項参照）と同様の傾向が認められた。

また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2試験）における年齢別のアレルギー関連反応の発現状況は表12のとおりであり、203-3-2試験では、増量期、維持期のいずれにおいても、18歳以上と比較して12歳以上17歳以下の被験者でアレルギー関連反応が多くなる傾向は認められなかった。以上より、本剤の維持期の用量として、12歳以上の小児も含め一律に6DUと設定することは妥当であると考ええる。

表12 年齢別のアレルギー関連反応の発現状況（203-3-2試験、安全性解析対象集団）

投与群	6 DU 群						12 DU 群					
	増量期1 (2 DU)		増量期2 (6 DU)		維持期 (6 DU)		増量期1 (2 DU)		増量期2 (6 DU)		維持期 (12 DU)	
年齢	12～ 17歳	18歳 以上	12～ 17歳	18歳 以上	12～ 17歳	18歳 以上	12～ 17歳	18歳 以上	12～ 17歳	18歳 以上	12～ 17歳	18歳 以上
例数	96	217	96	215	94	214	107	207	106	207	106	205
全有害事象	23 (24.0)	67 (30.9)	38 (39.6)	55 (25.6)	39 (41.5)	93 (43.5)	27 (25.2)	65 (31.4)	43 (40.6)	52 (25.1)	48 (45.3)	87 (42.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
試験中止に至った有害事象	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.1)	4 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.9)	0	0	1 (0.5)
副作用	20 (20.8)	65 (30.0)	37 (38.5)	53 (24.7)	31 (33.0)	73 (34.1)	27 (25.2)	64 (30.9)	42 (39.6)	49 (23.7)	36 (34.0)	71 (34.6)

例数 (%)

機構は、本剤の用法・用量について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2試験）と同様に、本剤2DU（3,300JAU）を1日1回投与する1週間の増量期を設けること、投与2週目以降は維持用量として6DU（10,000JAU）を1日1回投与と設定することは可能と考える。

また、提示された資料より、12歳以上の小児についても成人と同様に維持期の用量を6DUと設定することについて、特段の問題はないと考えるが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2試験）において12歳未満の小児に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤の適用対象は成人及び12歳以上の小児である旨を用法・用量に記載することが適切であると考ええる。

[用法・用量]

~~1. 増量期（1週目）~~

~~通常、成人及び12歳以上の小児には、増量期として投与開始後1週間は、1日1回ミティキュアダニ舌下錠3,300JAUを1日1回1錠、舌下にて1分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがい・飲食を控える。~~

~~2. 維持期（2週目以降）~~

~~増量期終了後、維持期として投与2週目以降は、1日1回ミティキュアダニ舌下錠10,000JAUを1日1回1錠、舌下にて1分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがい・や飲食を控える。症状に応じて、1日1回20,000JAUへ増量することができる。なお、20,000JAUへの増量は、10,000JAUの投与を1週間以上行った後とする。~~

(申請時用法・用量より、取消線部削除、下線部追記)

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。

国内の診療ガイドライン（鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版、舌下免疫療法の実際と対応. 日本鼻科学会編）において、減感作療法は、原因となる抗原を繰り返し投与することにより、原因抗原に対する感受性を低下させる治療法で、長期寛解と治癒が期待できる方法とされている。また、当該ガイドラインにおいて、SLIT は、新規アレルギー感作の予防作用等も考慮し、基礎治療としてアレルギー性鼻炎の重症度にかかわらず適用可能とされている。以上を踏まえると、本剤の適用対象はアレルギー性鼻炎患者全般と想定され、抗ヒスタミン薬等の一般的な薬物治療等の有無にかかわらず使用されると想定される。しかしながら、SLIT はアナフィラキシーの発現リスクを伴う治療法であることから、患者の症状、治療歴等を踏まえ、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旨を添付文書等において注意喚起することが適切と考える。なお、本剤は既承認の SLIT 製剤と同様の位置付けと考えられるが、既承認の SLIT 製剤との有効性及び安全性の差異については現時点では不明であると考える。

(5) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(4) 臨床的位置付けについて」の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果について、以下のように整備することが適切であると判断した。

[効能・効果] ダニ抗原による下記アレルギー性鼻炎疾患に対する減感作療法
アレルギー性鼻炎

(申請時効能・効果より取消線部削除、下線部追記)

また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2 試験）において、ダニ抗原以外の抗原に対する特異的 IgE 抗体価が高い患者における本剤の有効性及び安全性情報は限られることから、当該患者において本剤の有効性及び安全性は確認されていない旨を添付文書等で情報提供する必要があると考える。

(6) 製造販売後調査等について

機構は、「(1) 有効性について」の項及び「(2) 安全性について」の項における検討のとおり、効果不十分例に対する投与継続時の有効性、安全性の理由等により休薬した患者における投与再開時の安全性等も含め、1 年を超える長期投与時の有効性及び安全性について、製造販売後調査等において更に情報を収集する必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法における本剤の有効性は示されているものと判断する。本剤の安全性については、他の減感作療法用製剤と同様に、アナフィラキシー等の重篤な全身性反応が発現する可能性があることから、安全対策を徹底する必要があるとあり、そのための医療関係者及び患者等に対する啓発、指導が必須と考える。また、製造販売後には、効果不十分の判断時期、再投与時の安全性及び有効性等についても検討可能な長期の調査等を実施し、得られた情報を逐次医師、患者等に対して適切に提供していく必要があると考える。

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

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU、② 同ダニ舌下錠 10,000 JAU
[一 般 名]	なし
[申 請 者 名]	鳥居薬品株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 1 月 26 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性及び安全性等について

専門協議において、審査報告 (1) に記載したミティキュアダニ舌下錠（以下、「本剤」）の有効性及び安全性に関する機構の判断は支持され、専門委員より以下のような意見が出された。

- 減感作療法の最終的な治療目標はアレルギー症状の寛解であるが、本剤の臨床試験において 1 年を超える投与経験はないことから、長期投与時の有効性については、製造販売後調査等において情報を収集する必要があると考える。
- 本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2 試験）には、主要評価変数の個体間変動が大きいことを踏まえると、本剤への反応性が低い患者が含まれていた可能性がある。本剤を含む減感作療法は、長期の投与を要し、かつアナフィラキシーに対する安全対策等を含めて患者やその家族及び医療関係者への負担も大きい治療法である一方で、反応性の低い患者が存在する可能性もあることから、本剤効果不十分例に対して漫然と投与が継続されることのないよう、治療効果を判断するタイミングについては、製造販売後調査等においても十分に検討すべきと考える。
- アレルゲンを直接投与するという本剤を含む減感作療法の特性、及び舌下投与による減感作療法（Sublingual immunotherapy、以下「SLIT」）用製剤である本剤は医療機関外で投与される機会が多いことを考慮すると、本剤においても既承認の SLIT 用製剤と同様に、アナフィラキシーが発現する可能性があることを念頭に置き、万全の安全管理体制を整備することが不可欠である。
- 特に患者向け情報提供用資材を用いた医療関係者による注意喚起を徹底し、アナフィラキシー等が発現する可能性も含めたリスク・ベネフィットに関する情報を患者やその家族が理解した上で、本剤を使用することが重要である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本剤投与によるアレルギー症状の寛解効果及び、本剤の投与継続の可否を判断するタイミングについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2 試験）の投与 44～52 週における「症状がコントロールされた患者」の割合は表 13 のとおりであり、症状のコントロールに関する定義をより保守的に設定した場合においても、プラセボ群と比較し、本剤群では鼻炎無症状日数が多い傾向が認められたこと、表 14 に示す症状がコントロールされた日数（総合鼻症状薬物スコアが 0 の日数）の経時推移より、投与期間をとおして本剤群とプラセボ群との群間差が大きくなる傾向が認められた。

表 13 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2 試験）の投与 44～52 週における症状がコントロールされた日数（FAS）

症状コントロールの定義	6 DU (313 例)	12 DU (314 例)	プラセボ (319 例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	
				6 DU 群	12 DU 群
総合鼻症状薬物スコアが 0 の日数 (鼻炎無症状日数)	8.3 ± 15.8 (285)	6.5 ± 14.3 (281)	3.8 ± 10.4 (285)	4.5 [2.3, 6.7]	2.7 [0.7, 4.8]
アレルギー性鼻炎の 1 日症状スコアが 1 以下かつ 1 日投薬スコアが 0 の日数	12.2 ± 18.3 (285)	10.9 ± 17.4 (281)	6.6 ± 13.1 (285)	5.6 [3.0, 8.2]	4.3 [1.7, 6.8]
アレルギー性鼻炎の 1 日症状スコアが 2 以下かつ 1 日投薬スコアが 0 の日数	16.6 ± 20.5 (285)	15.6 ± 19.9 (281)	10.8 ± 16.4 (285)	5.8 [2.8, 8.9]	4.8 [1.8, 7.8]

平均値 ± 標準偏差（例数）

表 14 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2 試験）における総合鼻症状薬物スコアが 0 の日数の経時推移（FAS）

投与開始後の時点	6 DU (313 例)	12 DU (314 例)	プラセボ (319 例)	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	
				6 DU 群	12 DU 群
ベースライン	0.0 ± 0.2 (285)	0.0 ± 0.1 (281)	0.0 ± 0.1 (285)	0.0 [−0.0, 0.0]	0.0 [−0.0, 0.0]
12～14 週	0.5 ± 2.1 (284)	0.7 ± 2.5 (281)	0.3 ± 1.5 (283)	0.2 [−0.1, 0.5]	0.4 [0.1, 0.7]
20～22 週	0.6 ± 2.0 (285)	0.7 ± 2.3 (281)	0.4 ± 1.9 (285)	0.2 [−0.1, 0.5]	0.3 [−0.1, 0.6]
28～30 週	0.9 ± 2.9 (285)	0.8 ± 2.5 (281)	0.5 ± 2.0 (285)	0.4 [0.0, 0.8]	0.3 [−0.1, 0.7]
36～38 週	1.8 ± 3.8 (285)	1.3 ± 3.3 (281)	0.8 ± 2.6 (285)	0.9 [0.4, 1.4]	0.5 [0.0, 1.0]
44～52 週	8.3 ± 15.8 (285)	6.5 ± 14.3 (281)	3.8 ± 10.4 (285)	4.5 [2.3, 6.7]	2.7 [0.7, 4.8]

平均値 ± 標準偏差（例数）

一般的に、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎の症状には季節変動があることが知られていること（Bousquet J et al. *J Allergy Clin Immunol.* 108: S147-334, 2001）に加えて、花粉等のダニ抗原以外のアレルゲンに重複感作している患者では、本剤の治療効果はより季節的な影響を受ける可能性が高いことから、治療効果をより正確に判定するには同じ季節に評価することが適切であると考え。したがって、本剤の投与開始後は 1 年後を目安に有効性を評価し、十分な効果が認められない場合は、原因となっている抗原の再検討や、他の治療薬の併用の可能性も検討した上で、投与中止も考慮すべきと考える。以上より、本剤を 1 年以上投与しても効果が認められなかった患者に対する投与継続については慎重に判断するよう注意喚起する予定である。

機構は、本剤の効果不十分例における投与継続の可否を判断するタイミングに関する情報は、本剤による治療を実施する上で重要な情報であると考え。しかしながら、現時点では本剤を含む減感作療法の治療効果を判断するタイミングに関して確立した知見は得られていない。したがって、国内外の診療ガイドライン等の情報も参考に、本剤効果不十分例に対して漫然と投与が継続されないよう、情報提供用資材等により投与継続の可否を判断するタイミングの目安を医療現場に情報提供することが適切であると考え。また、減感作療法の最終的な治療目標はアレルギー症状の寛解であるが、本剤の臨床試験において 1 年を超える投与経験はないことから、効果不十分例に対する本剤の有効性及び投与継続の可否を判断するタイミングも含め、長期投与時の有効性については、製造販売後調査等において更に情報を収集する必要があると考える（「(2) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項参照）。本剤の安全性については、既承認の SLIT 用製剤と同様に、アナフィラキシー等の重篤な全身性反応に対する安全対策を徹底す

る必要があると考える。

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「II. 4. 臨床に関する資料（i）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（2）安全性について」の項における検討及び「（1）有効性及び安全性等について」に記載した専門協議における議論も踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・ なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 長期投与時並びに投与終了後の有効性 		

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査（長期投与） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 医療関係者向け資材の作成、配布 ・ 患者向け資材の作成、配布 ・ 適正使用管理体制の構築

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査等を実施するよう指示した。

申請者は、表 17 のとおり、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者 500 例を対象に、観察期間を最長 4 年（投与期間として 3 年）とする特定使用成績調査を実施し、ショック、アナフィラキシー（アナフィラキシー関連症状を含む）を重点調査項目として、使用実態下における本剤の安全性について検討すること、また、長期投与時の有効性について、効果不十分例における投与継続の可否を判断するタイミングも含め検討するとともに、症状改善により投与を中止した場合は、投与中止 1 年後までの有効性についても確認すること等を説明した。

表 17 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	長期使用実態下における本剤の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者
観察期間	最長 4 年（投与期間として 3 年）
予定症例数	500 例
重点調査項目	ショック、アナフィラキシー（アナフィラキシー関連症状を含む）
主な調査項目	患者背景（重症度、罹病期間、既往歴、合併症、アレルギー歴等） 本剤の投与状況 併用薬剤 安全性評価 有効性評価

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

(3) その他

申請者は、悪性腫瘍、免疫系に影響を及ぼす全身性疾患を有する患者について、免疫系に影響を及ぼす可能性のある減感作療法を施行することにより、これらの疾患に悪影響を及ぼす可能性が懸念されていたが、最新の公表文献（Bozek A et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 163: 307-312, 2014、Linneberg A et al. *J Allergy Clin Immunol.* 129: 413-419, 2012、Steiner U et al. *World Allergy Organization Journal.* 2: 57-58, 2009、Randhawa IS et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 98: 495-497, 2007）等においてこれらのリスクに対する否定的な情報が集積されてきた状況等を踏まえ、本剤では禁忌とせず、添付文書の慎重投与の項において注意喚起することが適切であると説明している。

以上の申請者が予定する対応について、機構は最新情報を含む現時点までに得られている情報からは申請者の対応は妥当なものであると判断し、また専門委員からもこの機構の判断は支持された。ただし、当該患者に対する減感作療法の安全性については、製造販売後においても公表文献等を含めて引き続き情報収集する必要があると考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法
[用法・用量]	通常、成人及び 12 歳以上の小児には、投与開始後 1 週間は、ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU を 1 日 1 回 1 錠、投与 2 週目以降は、ミティキュアダニ舌下錠 10,000 JAU を 1 日 1 回 1 錠、舌下にて 1 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがいや飲食を控える。
[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・経験をもつ医師によつての

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。