

審査報告書

平成 30 年 1 月 16 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] 鳥居薬品株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 3 月 24 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 及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 1,650 JAU 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 及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 5,000 JAU を含有する舌下錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、12 歳未満の小児における本品目のダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法

(変更なし)

[用法及び用量]

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。

(取消線部削除)

[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 29 年 11 月 29 日

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

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] 鳥居薬品株式会社
- [申請年月日] 平成 29 年 3 月 24 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 及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 1,650 JAU 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 及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 5,000 JAU を含有する舌下錠

[申請時の効能又は効果] ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法

(変更なし)

[申請時の用法及び用量] 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。

(取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 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	11
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	11
10. その他	11

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU 及び同ダニ舌下錠 10,000 JAU は、デンマークの ALK-Abelló 社で創製された、室内塵ダニであるコナヒョウヒダニ *Dermatophagoides farinae* 及びヤケヒョウヒダニ *Dermatophagoides pteronyssinus* から抽出、調製されたそれぞれのエキスを抗原活性比 1:1 の割合で含有する錠剤である。本邦において、本剤は、「ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法」を効能・効果として、「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。」の用法・用量にて 2015 年 9 月に承認されている。

本邦における 12 歳未満の小児患者を対象とした臨床開発は 2015 年 12 月より開始され、今般、国内臨床試験の成績に基づき用法・用量の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外では、本剤は室内塵ダニによるアレルギー性鼻炎に係る効能・効果で、成人に対して、2017 年 11 月現在、米国及び EU 諸国を含む 17 カ国で承認されており、そのうち欧州の 12 カ国においては 12 歳以上の小児に対しても承認されている。

なお、本剤の活性単位 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、コナヒョウヒダニより抽出された主要アレルゲン Der f 1 及びヤケヒョウヒダニより抽出された主要アレルゲン Der p 1 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. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

なお、申請者は、本剤の成熟動物を用いた毒性試験（2015 年 8 月 18 日付け審査報告書「ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU 他」参照）において特段の安全性上の懸念はないこと、12 歳以上の小児及び成人患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2 試験）において、年齢区分による安全性プロファイルに違いがないことから、幼若動物を用いた毒性試験の実施は不要と判断した旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、小児のアレルギー性鼻炎患者における本剤の安全性は、臨床試験成績も踏まえて検討する必要がある（7.R.2 の項参照）。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	割付例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	203-3-3	III	5～17 歳のダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者	①227 例 ②231 例	①本剤（投与 1 週目 3,300 JAU、2 週目以降 10,000 JAU）、 ②プラセボを 1 日 1 回 52 週間舌下投与する。	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：203-3-3 試験〔20 年 月～20 年 月〕）

5～17 歳のダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者¹⁾（目標例数 400 例〔各群 200 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するための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（投与 1 週目は 3,300 JAU、2 週目以降は 10,000 JAU〔既承認用量と同じ〕）又はプラセボを 1 日 1 回 52 週間舌下投与²⁾することと設定された。事前に規定した鼻症状又は眼症状³⁾が発現した場合、レスキュー薬（鼻閉：フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液、眼症状：オロパタジン塩酸塩点眼液、これらを使用しても症状が耐え難い場合：ロラタジン製剤）が使用可能とされた。

無作為化⁴⁾された 458 例（本剤群 227 例、プラセボ群 231 例）全例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。このうち患者日誌が一度も記録されなかった 6 例を除く 452 例（本剤群 221 例、プラセボ群 231 例）が ITT 集団とされた。ITT 集団のうち投与 44 週以前に治験薬投与を中止した 24 例及び投与 44～52 週の患者日誌入力率が 80%未満であった 1 例を除く 427 例（本剤群 209 例、プラセボ群 218 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 7.9%（18/227 例）、プラセボ群 6.1%（14/231 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象以外による同意撤回（本剤群 6 例、プラセボ群 8 例）、有害事象による同意撤回（本剤群 6 例、プラセボ群 1 例）等であった。

主要評価項目は、投与 44～52 週におけるアレルギー性鼻炎の 1 日鼻症状スコアと 1 日薬物スコアの合計である総合鼻症状薬物スコアと設定された（表 2 及び表 3）。

¹⁾ ①ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニに対する特異的 IgE 抗体が Class3 以上、②室内塵ダニ又はハウスダストによる鼻誘発試験が陽性、③1 年以上前より通年性アレルギー性鼻炎に対して薬物治療を施行。

²⁾ 舌下に 1 分間保持した後に嚥下し、その後 5 分間はうがい及び飲食を控えることとされた。

³⁾ 原則、鼻症状（鼻汁、鼻閉、くしゃみ、そう痒感）又は眼症状（眼の異物感／充血／そう痒感、流涙）のいずれかが耐え難い場合。

⁴⁾ 無作為化前の観察期間（14 日間）において、1 日鼻症状スコアが 7 以上の日が 7 日間以上認められる患者が無作為化された。

表 2 鼻症状スコア及び鼻症状に対する薬物スコアの算出基準

鼻症状スコアの算出基準（症状の程度を判断する目安）				
種類	症状なし：0	軽度：1	中等度：2	重度：3
鼻汁	症状なし	鼻をすする（鼻汁が流れ出ることはない） 目安：1日に擤鼻回数 1～4 回	鼻をすすり、時々鼻をかまないと鼻汁が流れ出る 目安：1日に擤鼻回数 5～14 回	常時鼻をかまないと、頻繁に鼻汁が流れ出る 目安：1日に擤鼻回数 15 回以上
鼻閉	症状なし	鼻呼吸がしづらいが、口呼吸は全くない	鼻呼吸をするのが困難であり、口呼吸をすることがある	鼻呼吸が完全にできない
くしゃみ	症状なし	1日に 1～4 回	1日に 5～14 回	1日に 15 回以上
そう痒感	症状なし	1日のうち時々（1～4 回）鼻を掻いたりこすったりする	1日のうち何回（5～14 回）も鼻を掻いたりこすったりする	頻繁に鼻を掻いたりこすったりするため赤くなっている 目安：1日に 15 回以上
鼻症状に対する薬物スコアの算出基準				
ロラタジン：1 回使用につき 4（スコアの上限なし）				
フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液：1 回使用につき 4（スコアの上限なし）				

表 3 各スコアの計算方法及びスコア範囲

スコア名	スコア範囲
総合鼻症状薬物スコア＝1 日鼻症状スコア＋1 日薬物スコア	0～上限なし
1 日鼻症状スコア＝評価日における各症状（鼻汁、鼻閉、くしゃみ、そう痒感）スコアの合計	0～12
1 日薬物スコア＝評価日における薬物スコア（鼻症状）の合計	0～上限なし

有効性について、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、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.0001$ 、有意水準両側 5%、線形混合効果モデル）。

表 4 総合鼻症状薬物スコア（FAS、OC）

	本剤群 (209 例)	プラセボ群 (218 例)
ベースライン ^{a)}	8.53 ± 1.41	8.57 ± 1.38
投与 44～52 週	4.53 ± 2.67	5.70 ± 2.70
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} p 値 ^{b)c)}	-1.22 [-1.74, -0.69] $p < 0.0001$	

平均値±標準偏差

a) 1 日鼻症状スコアのベースライン値

b) 投与群及びベースライン値を平方根変換した値を固定効果、実施医療機関を変量効果とした線形混合効果モデル

c) 有意水準両側 5%

有害事象は、本剤群 95.2%（216/227 例）、プラセボ群 87.9%（203/231 例）に認められ、主な事象は表 5 のとおりであった。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 0.4%（1/227 例、顔面骨骨折／気腫）、プラセボ群 1.3%（3/231 例、急性副鼻腔炎、橈骨骨折及び脾臓損傷／腎損傷／挫傷が各 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、本剤群 4.0%（9/227 例、悪心、口腔腫脹、口腔浮腫、頭痛、線維筋痛、注意欠陥多動性障害、発疹、咽喉刺激感／咽頭浮腫及び口腔そう痒症／口腔粘膜紅斑／口唇腫脹／口腔腫脹が各 1 例）、プラセボ群 2.2%（5/231 例、蕁麻疹が 2 例、気分変調性障害、創傷／脳振盪及び急性副鼻腔炎が各 1 例）に認められた。このうち、本剤群 7 例（悪心、口腔腫脹、口腔浮腫、頭痛、発疹、咽喉刺激感／咽頭浮腫及び口腔そう痒症／口腔粘膜紅斑／口唇腫脹／口腔腫脹が各 1 例）、プラセボ群 2 例（いずれも蕁麻疹）は治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも軽度から中等度であり、転帰は回復又は軽快であった。

副作用は、本剤群 66.1%（150/227 例）、プラセボ群 19.0%（44/231 例）に認められた。

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

	本剤群 (227 例)	プラセボ群 (231 例)
鼻咽頭炎	75 (33.0)	85 (36.8)
インフルエンザ	62 (27.3)	60 (26.0)
口腔そう痒症	51 (22.5)	4 (1.7)
咽頭炎	46 (20.3)	48 (20.8)
急性副鼻腔炎	31 (13.7)	26 (11.3)
口腔浮腫	29 (12.8)	0
咽喉刺激感	27 (11.9)	5 (2.2)
上気道の炎症	24 (10.6)	23 (10.0)
口腔腫脹	22 (9.7)	1 (0.4)
口内炎	21 (9.3)	16 (6.9)
口腔内不快感	20 (8.8)	4 (1.7)
胃腸炎	16 (7.0)	18 (7.8)
湿疹	15 (6.6)	6 (2.6)
耳そう痒症	15 (6.6)	1 (0.4)
気管支炎	14 (6.2)	16 (6.9)
口唇腫脹	13 (5.7)	0
鼻炎	12 (5.3)	9 (3.9)
口腔咽頭不快感	12 (5.3)	1 (0.4)
蕁麻疹	7 (3.1)	12 (5.2)
中耳炎	4 (1.8)	12 (5.2)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、小児患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

5～17 歳のダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（203-3-3 試験）では、FAS を有効性解析対象集団とした主要解析においてプラセボ群と本剤群の間に統計学的な有意差が認められた（表 4）。また、ITT 集団を対象とした解析でも同様の傾向が認められた（表 6）。

表 6 総合鼻症状薬物スコア（203-3-3 試験、ITT 集団、OC）

	本剤群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	8.55 ± 1.40 (221)	8.59 ± 1.38 (231)
投与 44～52 週	4.53 ± 2.67 (209)	5.71 ± 2.71 (219)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	−1.30 [−1.82, −0.78]	

平均値±標準偏差（例数）

a) 1 日鼻症状スコアのベースライン値

b) 投与群及びベースライン値を平方根変換した値を固定効果、実施医療機関を変量効果とした反復測定混合モデル

レスキュー薬は、全期間において本剤群の 49.3%（103/209 例）、プラセボ群の 62.8%（137/218 例）で使用され、投与 44～52 週においては本剤群の 26.8%（56/209 例）、プラセボ群の 43.6%（95/218 例）で使用された。レスキュー薬の使用は使用当日及び翌日の鼻症状スコアに影響する可能性があることから、レスキュー薬を使用した当日及び翌日の 1 日鼻症状スコアをレスキュー薬使用前日の 1 日鼻症状スコアで代替した解析（Clin Exp Allergy 2011; 41: 1282-8）を、FAS を対象に行った。その結果、投与 44～52 週の当該スコアの本剤群とプラセボ群の差の調整済み平均値⁵⁾とその 95%信頼区間は−1.18 [−1.68, −0.69]であり、主要評価項目である総合鼻症状薬物スコアと同様の結果であった。

203-3-3 試験の年齢区分別の部分集団解析の結果は、表 7 のとおりであり、12 歳未満の部分集団におい

⁵⁾ 投与群及びベースライン値を平方根変換した値を固定効果、実施医療機関を変量効果とした線形混合効果モデル

ても全体集団（表 4）と同様の傾向が示唆された。なお、12 歳未満の部分集団のうち、5～8 歳の集団における本剤群（53 例）とプラセボ群（60 例）の差は－0.55、9～11 歳の集団における本剤群（65 例）とプラセボ群（69 例）の差は－1.54 であった。

表 7 年齢区分別総合鼻症状薬物スコア（203-3-3 試験、FAS、OC）

年齢区分	5～11 歳		12～17 歳	
投与群	本剤群 (118 例)	プラセボ群 (129 例)	本剤群 (91 例)	プラセボ群 (89 例)
ベースライン ^{a)}	8.56 ± 1.44	8.43 ± 1.26	8.49 ± 1.37	8.78 ± 1.53
投与 44～52 週	4.72 ± 2.71	5.67 ± 2.59	4.29 ± 2.62	5.74 ± 2.87
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	－1.11 [－1.80, －0.41]		－1.36 [－2.19, －0.54]	

平均値±標準偏差

a) 1 日症状スコアのベースライン値

b) 投与群及びベースライン値を平方根変換した値を固定効果とした線形モデル

203-3-3 試験の投与期間別の主な有効性評価項目の推移は、表 8 のとおりであった。投与期間を通して、総合鼻症状薬物スコア、1 日鼻症状スコア及び 1 日薬物スコアについて、本剤群のスコアはプラセボ群を下回る傾向が示唆された。さらに、12 歳未満の部分集団においても全体集団と概ね同様の傾向が示唆された。

表 8 主な有効性評価項目の推移（203-3-3 試験、ITT 集団、OC）

		本剤群とプラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}					
		投与 4～6 週	投与 12～14 週	投与 20～22 週	投与 28～30 週	投与 36～38 週	投与 44～52 週
全体集団	例数 ^{b)}	221/231	219/229	218/229	215/224	210/220	209/219
	総合鼻症状薬物スコア	－0.49 [－0.91, －0.07]	－0.81 [－1.31, －0.30]	－0.94 [－1.51, －0.38]	－0.99 [－1.58, －0.41]	－0.97 [－1.55, －0.39]	－1.23 [－1.76, －0.70]
	1 日鼻症状スコア	－0.37 [－0.73, －0.02]	－0.63 [－1.07, －0.19]	－0.78 [－1.25, －0.32]	－0.85 [－1.36, －0.34]	－0.92 [－1.45, －0.39]	－1.17 [－1.65, －0.68]
	1 日薬物スコア	－0.04 [－0.09, 0.01]	－0.04 [－0.08, 0.00]	－0.07 [－0.13, 0.00]	－0.05 [－0.11, 0.00]	－0.02 [－0.05, 0.01]	－0.03 [－0.07, 0.00]
5～11 歳	例数 ^{b)}	123/133	121/133	121/133	120/131	118/129	118/129
	総合鼻症状薬物スコア	0.03 [－0.54, 0.59]	－0.58 [－1.30, 0.14]	－0.70 [－1.48, 0.09]	－0.89 [－1.64, －0.14]	－0.87 [－1.63, －0.11]	－1.11 [－1.80, －0.41]
	1 日鼻症状スコア	0.01 [－0.45, 0.46]	－0.50 [－1.11, 0.11]	－0.68 [－1.30, －0.06]	－0.77 [－1.41, －0.13]	－0.89 [－1.58, －0.21]	－1.08 [－1.73, －0.43]
	1 日薬物スコア	－0.01 [－0.10, 0.08]	－0.02 [－0.09, 0.05]	－0.03 [－0.14, 0.09]	－0.07 [－0.17, 0.03]	－0.01 [－0.06, 0.05]	－0.02 [－0.07, 0.03]
12～17 歳	例数 ^{b)}	98/98	98/96	97/96	95/93	92/91	91/90
	総合鼻症状薬物スコア	－1.19 [－1.89, －0.50]	－1.11 [－1.86, －0.36]	－1.28 [－2.12, －0.44]	－1.12 [－2.06, －0.19]	－1.11 [－2.02, －0.19]	－1.40 [－2.23, －0.58]
	1 日鼻症状スコア	－0.89 [－1.47, －0.32]	－0.81 [－1.47, －0.16]	－0.94 [－1.67, －0.22]	－0.97 [－1.80, －0.13]	－0.95 [－1.78, －0.11]	－1.29 [－2.05, －0.53]
	1 日薬物スコア	－0.05 [－0.11, 0.01]	－0.06 [－0.11, 0.00]	－0.08 [－0.15, －0.01]	－0.03 [－0.08, 0.02]	－0.03 [－0.07, 0.01]	－0.05 [－0.10, 0.00]

a) 全体集団：投与群及びベースライン値を平方根変換した値を固定効果、実施医療機関を変量効果とした線形混合効果モデル

5～11 歳及び 12～17 歳：投与群及びベースライン値を平方根変換した値を固定効果とした線形モデル

b) 本剤群/プラセボ群

以上より、小児患者において、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

203-3-3 試験の総合鼻症状薬物スコア及びレスキュー薬の使用を考慮した解析結果等から、5～17 歳の

小児患者において、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性は示されている。また、年齢別の部分集団解析において、低年齢層の小児患者（12 歳未満）では全体集団と同様の有効性が示唆されており、既に承認されている 12 歳以上の小児患者と同様、12 歳未満の小児患者においても本剤の有効性は期待できると判断する。

7.R.2 安全性について

申請者は、小児患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

203-3-3 試験において、死亡例、並びにアナフィラキシー又は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。

本剤群で認められた有害事象の多くは軽度であり、発現後早期に回復している。また、本剤群において高度の事象は認められておらず、主な中等度の事象としてはインフルエンザ（本剤群 7.9% [18/227 例]、プラセボ群 9.5% [22/231 例]）が認められたが、転帰は回復又は軽快であった。

年齢区分別の有害事象の発現状況及び主な有害事象は、表 9 及び表 10 のとおりであり、12 歳未満の部分集団において、全体集団と明確な差異は認められなかった（表 5）。

表 9 年齢区分別の有害事象発現状況（203-3-3 試験、安全性解析対象集団）

年齢区分	全体集団		5～11 歳		12～17 歳	
投与群	本剤群 (227 例)	プラセボ群 (231 例)	本剤群 (126 例)	プラセボ群 (133 例)	本剤群 (101 例)	プラセボ群 (98 例)
有害事象の概要						
全有害事象	216 (95.2)	203 (87.9)	121 (96.0)	125 (94.0)	95 (94.1)	78 (79.6)
重篤な有害事象	1 (0.4)	3 (1.3)	0	2 (1.5)	1 (1.0)	1 (1.0)
死亡	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	9 (4.0)	5 (2.2)	6 (4.8)	1 (0.8)	3 (3.0)	4 (4.1)
副作用	150 (66.1)	44 (19.0)	77 (61.1)	28 (21.1)	73 (72.3)	16 (16.3)
注目すべき有害事象						
アナフィラキシー	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー関連症状 ^{a)}	59 (26.0)	31 (13.4)	33 (26.2)	23 (17.3)	26 (25.7)	8 (8.2)
アレルギー関連反応 ^{a)}	157 (69.2)	68 (29.4)	82 (65.1)	43 (32.3)	75 (74.3)	25 (25.5)

年齢区分	5～8 歳		9～11 歳	
投与群	本剤群 (54 例)	プラセボ群 (63 例)	本剤群 (72 例)	プラセボ群 (70 例)
有害事象の概要				
全有害事象	52 (96.3)	60 (95.2)	69 (95.8)	65 (92.9)
重篤な有害事象	0	1 (1.6)	0	1 (1.4)
死亡	0	0	0	0
中止に至った有害事象	1 (1.9)	1 (1.6)	5 (6.9)	0
副作用	31 (57.4)	13 (20.6)	46 (63.9)	15 (21.4)
注目すべき有害事象				
アナフィラキシー	0	0	0	0
アナフィラキシー関連症状 ^{a)}	10 (18.5)	9 (14.3)	23 (31.9)	14 (20.0)
アレルギー関連反応 ^{a)}	31 (57.4)	19 (30.2)	51 (70.8)	24 (34.3)

例数 (%)

a) 定義は「10. その他」の項参照

表 10 12 歳未満のいずれかの群で 5%以上に発現が認められた有害事象（203-3-3 試験、安全性解析対象集団）

年齢区分	5～11 歳		12～17 歳	
投与群	本剤群 (126 例)	プラセボ群 (133 例)	本剤群 (101 例)	プラセボ群 (98 例)
鼻咽頭炎	48 (38.1)	52 (39.1)	27 (26.7)	33 (33.7)
インフルエンザ	44 (34.9)	44 (33.1)	18 (17.8)	16 (16.3)
口腔そう痒症	27 (21.4)	2 (1.5)	24 (23.8)	2 (2.0)
咽頭炎	26 (20.6)	31 (23.3)	20 (19.8)	17 (17.3)
急性副鼻腔炎	21 (16.7)	13 (9.8)	10 (9.9)	13 (13.3)
口腔浮腫	15 (11.9)	0	14 (13.9)	0
口内炎	15 (11.9)	6 (4.5)	6 (5.9)	10 (10.2)
上気道の炎症	13 (10.3)	16 (12.0)	11 (10.9)	7 (7.1)
鼻炎	12 (9.5)	6 (4.5)	0	3 (3.1)
胃腸炎	12 (9.5)	12 (9.0)	4 (4.0)	6 (6.1)
咽喉刺激感	12 (9.5)	3 (2.3)	15 (14.9)	2 (2.0)
口腔腫脹	12 (9.5)	1 (0.8)	10 (9.9)	0
口腔内不快感	10 (7.9)	3 (2.3)	10 (9.9)	1 (1.0)
咳嗽	9 (7.1)	8 (6.0)	2 (2.0)	0
気管支炎	9 (7.1)	11 (8.3)	5 (5.0)	5 (5.1)
舌そう痒症	8 (6.3)	1 (0.8)	2 (2.0)	0
口唇腫脹	8 (6.3)	0	5 (5.0)	0
急性扁桃炎	7 (5.6)	7 (5.3)	4 (4.0)	2 (2.0)
頭痛	7 (5.6)	5 (3.8)	1 (1.0)	5 (5.1)
節足動物刺傷	7 (5.6)	4 (3.0)	0	3 (3.1)
急性中耳炎	6 (4.8)	8 (6.0)	4 (4.0)	3 (3.1)
副鼻腔炎	6 (4.8)	8 (6.0)	1 (1.0)	0
蕁麻疹	5 (4.0)	9 (6.8)	2 (2.0)	3 (3.1)
鼻出血	3 (2.4)	8 (6.0)	5 (5.0)	3 (3.1)
中耳炎	2 (1.6)	10 (7.5)	2 (2.0)	2 (2.0)

例数 (%)

12 歳以上の小児及び成人患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（203-3-2 試験）と比較した結果は、表 11 のとおりであった。なお、203-3-2 試験において、18 歳以上と 12～17 歳の被験者で本剤投与時の安全性に相違ない旨は初回承認時に評価済みである（2015 年 8 月 18 日付け審査報告書「ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU 他」参照）。

表 11 のとおり、5～17 歳の患者を対象とした 203-3-3 試験において安全性上の新たな懸念は示唆されなかった。また、203-3-3 試験において本剤の投与開始初期に副作用の発現率が高い傾向が認められる点（投与開始 2 週間以内の副作用件数〔件数／総副作用件数〕：本剤群 221/351 件、プラセボ群 27/69 件）は、203-3-2 試験と同様であった（2015 年 8 月 18 日付け審査報告書「ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU 他」参照）。

表 11 203-3-3 試験及び 203-3-2 試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

試験	203-3-3 試験（5～17 歳）		203-3-2 試験（12～64 歳）		
投与群	本剤群 [10,000 JAU] (227 例)	プラセボ群 (231 例)	本剤 10,000 JAU 群 (313 例)	本剤 20,000 JAU 群 (314 例)	プラセボ群 (319 例)
総曝露期間（人・年）	215.5	225.3	294.7	290.4	300.3
有害事象の概略					
全有害事象	216 (95.2) 100.2	203 (87.9) 90.1	280 (89.5) 95.0	284 (90.4) 97.8	256 (80.3) 85.3
重篤な有害事象	1 (0.4) 0.5	3 (1.3) 1.3	5 (1.6) 1.7	5 (1.6) 1.7	3 (0.9) 1.0
死亡	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象 ^{a)}	9 (4.0) 4.2	5 (2.2) 2.2	13 (4.2) 4.4	13 (4.1) 4.5	13 (4.1) 4.3
副作用	150 (66.1) 69.6	44 (19.0) 19.5	199 (63.6) 67.5	200 (63.7) 68.9	54 (16.9) 18.0
注目すべき有害事象					
アナフィラキシー	0	0	0	0	0
アナフィラキシー関連症状 ^{b)}	59 (26.0) 27.4	31 (13.4) 13.8	73 (23.3) 24.8	64 (20.4) 22.0	22 (6.9) 7.3
アレルギー関連反応 ^{b)}	157 (69.2) 72.9	68 (29.4) 30.2	216 (69.0) 73.3	216 (68.8) 74.4	80 (25.1) 26.6

上段：例数（%）

下段：総曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現例数（例/100 人・年）

- a) 203-3-3 試験：中止理由として「有害事象の発現（医師判断）」及び「有害事象を理由とした被験者又は代諾者による中止の申出」が選択された被験者の合計
203-3-2 試験：中止理由として「被験者による中止の申出」を選択した被験者のうち、有害事象に起因すると考えられる被験者及び「有害事象の発現（医師判断）」が選択された被験者の合計
- b) 定義は「10. その他」の項参照

以上より、小児患者における本剤の安全性について、特段の問題は認められていないと考える。したがって、現在実施されている安全対策を引き続き実施することにより、本剤のリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

現時点で、12 歳未満の小児アレルギー性鼻炎患者における本剤の安全性について、12 歳以上の小児及び成人における安全性データと比較して、臨床上懸念される新たな事象は認められていない。しかしながら、本剤はダニ抗原を投与する治療法であること及び臨床試験で検討された症例数は限られていることから、臨床使用においてアナフィラキシーが発現する可能性は否定できない。そのため、既に承認されている 12 歳以上の小児及び成人での使用に関する注意と同様、医療関係者及び患者に対して、本剤投与に伴う局所性及び全身性のアレルギー症状の発現について十分に注意喚起する必要がある。また、本剤の投与開始初期に口腔浮腫、咽喉刺激感等の有害事象の発現が多く認められることから、本剤の投与開始初期には有害事象の発現に特に注意するよう、注意喚起する必要がある。

7.R.3 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.1 及び 7.R.2 の項における検討より、12 歳未満の小児患者についても、既承認の用法・用量と同じく、申請のとおり、投与開始 1 週間は本剤 3,300 JAU を 1 日 1 回投与し、投与開始 2 週目以降は本剤 10,000 JAU を 1 日 1 回投与すると設定することは可能と判断する。

また、本剤の投与対象は年齢により一律に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、医師が患者毎に本剤適用の可否を判断することが重要であると考えことから、用法・用量において年齢下限を規定しないことが適当と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論することとしたい。

8. 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

8.1 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。

8.2 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（CTD 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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、12 歳未満の小児における本品目のダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。臨床試験成績等より、12 歳未満の小児における本剤の安全性について新たな懸念は示唆されておらず、現行の安全対策を引き続き継続することが適切であると判断する。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

臨床試験における「注目すべき有害事象」の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
アナフィラキシー関連症状	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、喉頭閉塞
アレルギー関連反応	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、口唇痛、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、薬疹、そう痒症、発疹、蕁麻疹、全身性そう痒症、ほてり、口腔腫脹、口腔粘膜疹、歯肉痛、結膜浮腫、眼そう痒症、アレルギー性結膜炎、喉頭不快感、呼吸困難、喉頭閉塞、アレルギー性咳嗽、顔面腫脹

以上

審査報告（2）

平成 30 年 1 月 16 日

申請品目

[販 売 名] ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU、同ダニ舌下錠 10,000 JAU
[一 般 名] なし
[申 請 者] 鳥居薬品株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 3 月 24 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、安全性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、低年齢の小児患者に対する減感作療法に関する知識や経験を有する医師による管理のもとで、適切な患者選択がなされるとともに、患者及び保護者等に対して本剤投与時のリスクに関する注意喚起が行われることが重要との意見が出された。

機構は、申請者に製造販売後の資材において対応するよう指示し、申請者は適切に対応した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した製造販売後の安全対策に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、本申請に係る本剤の医薬品リスク管理計画の変更は不要と判断した。なお、初回承認に伴う医薬品リスク管理計画に関する内容は、表 12 及び表 13 のとおりである。

表 12 医薬品リスク管理計画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
・ショック、アナフィラキシー	・該当なし	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・長期投与時並びに投与終了後の有効性		

表 13 医薬品リスク管理計画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
・ 特定使用成績調査（長期投与） ^{a)}	・ 医療関係者向け資材の作成、配布 ・ 患者向け資材の作成、配付 ・ 適正使用管理体制の構築

a) 成人及び 12 歳以上の小児のダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者を対象として実施中

2. 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。なお、再審査期間は残余期間（平成 35 年 9 月 27 日まで）と設定する。

〔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、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ってのみ処方・使用されるときに、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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
ITT	Intention-to-treat	－
JAU	Japan allergy unit	日本アレルギー学会により設定されたアレルゲン活性単位
OC	Observed cases	実観測値による解析
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－	ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU、同ダニ舌下錠 10,000 JAU