治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL、100,000JAU/mL に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に関する権利及び内容についての責任は、鳥居薬品株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

鳥居薬品株式会社

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL、100,000JAU/mL に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL、100,000JAU/mL	有効成分	コナヒョウヒダニ及びヤケヒョウヒダニから抽出したエキス
承認取得者名	鳥居薬品株式会社	薬効分類	87449
提出年月	平成28年10月		

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
ショック，アナフィラキシー	6	なし	7	なし	7
喘息増悪	7				

1.2. 有効性に関する検討事項	
使用実態下での長期使用における有効性	8頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画	頁
通常の医薬品安全性監視活動	8
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用）	8
3. 有効性に関する調査・試験	**頁**
特定使用成績調査（長期使用）	9

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画	頁
通常のリスク最小化活動	10
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成，配布	10
患者向け資材の作成，配布	10

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

（別紙様式）

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 10 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長　殿

住所：東京都中央区日本橋本町三丁目 4 番 1 号
氏名：　鳥居薬品株式会社
代表取締役社長 髙木　正一郎　　印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2014 年 12 月 26 日	薬効分類	87449
再審査期間	8 年	承認番号	10,000JAU/mL：22600AMX01394000 100,000JAU/mL : 22600AMX01395000
国際誕生日	1991 年 7 月 8 日		
販売名	1. 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 2. 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL		
有効成分	コナヒョウヒダニ及びヤケヒョウヒダニから抽出したエキス		
含量及び剤型	1. 1 バイアル（2mL）中にコナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL 0.1mL 及びヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL 0.1mL を含有する注射剤 2. 1 バイアル（2mL）中にコナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL 1mL 及びヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL 1mL を含有する注射剤		
用法及び用量	減感作療法の実施に際し，ダニアレルゲンに陽性の患者に皮内反応テストを行い，皮内反応閾値を求める。その閾値及びその時々の患者の症状に応じ，初回投与濃度及び量，初回後の投与濃度又は量，投与回数，投与間隔並びに維持量は適宜定める。 1. 閾値の求め方 本剤を診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」で，1,000，100，		

	10，1，0.1 及び 0.01JAU/mL に用時希釈し，さらに患者の症状に応じて低濃度に順次希釈する。最も低濃度の液から 0.02mL ずつ皮内に注射し，その反応を皮内反応判定基準に従って判定する。陽性反応を呈した最低濃度（最大希釈度）をもってその患者のアレルゲンに対する閾値とする。 2. 初回投与濃度 患者のアレルゲンに対する閾値の濃度，若しくは患者の症状の程度によってさらにこの濃度の 1/10 又は 1/100 の濃度を初回投与濃度とする。 3. 投与法 通常，初回投与量として 0.02～0.05mL を皮下に注射する。初回後の投与量は 1 週 1～2 回約 50%ずつ増量し, 0.5mL に至れば 10 倍濃度の液 0.05mL にかえて同様に増量しながら投与を続け次第に高濃度の液に移り，維持量に達したら 2 週に 1 回の注射を数回行い，その後は 1 ヵ月に 1 回とする。 4. 増量及び投与回数 各回の投与後の患者の状態を問診し，その結果に応じて次回投与量を増減する。 例えば前回の注射により，喘息発作，全身性蕁麻疹及び鼻症状・眼症状を主とした臨床症状の増悪を起こし，また過大な局所反応を生じたときには増量を見合わせる。 また，増量期間中の投与間隔は通常 1 週 1～2 回であるが，間隔が長引いた場合には増量せずに直前の投与濃度の 1/10 又は 1/100 の濃度の液を投与する。 5. 維持量 患者において投与可能な最高用量をもって維持量とするが，患者のその時々の症状に応じて減量する等適宜投与量を定める。
効能又は効果	ダニ抗原による下記アレルギー性疾患に対する減感作療法 　アレルギー性鼻炎，気管支喘息
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	

変更の履歴
前回提出日 2015 年 12 月 9 日
変更内容の概要： 医薬品安全性監視計画一覧及び有効性に関する調査・試験の計画の一覧の特定使用成績調査(長期使用)の実施状況を変更。
変更理由： 特定使用成績調査(長期使用)の実施状況を反映したため。

１．医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

<table>
<tr><td colspan="2">重要な特定されたリスク</td></tr>
<tr><td colspan="2">ショック，アナフィラキシー</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>重要な特定されたリスクとした理由：
1. 本剤は皮下注射によるアレルゲン免疫療法（Subcutaneous immunotherapy：SCIT）に使用する減感作療法（アレルゲン免疫療法）薬であり，本剤の投与により，重篤な全身性のアレルギー反応であるショック，アナフィラキシーを誘発するおそれがあるため。
2. 国内第 III 相臨床試験において，本剤でアナフィラキシー反応が 4 例認められており，国内第 III 相臨床試験の 52 週以降においても本剤でアナフィラキシーショックが 2 例認められている。また，国外の製造販売後において，ダニアレルゲンを用いた皮下注射によるアレルゲン免疫療法（HDM SCIT）用製剤で，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー反応が報告されているため。</td></tr>
<tr><td>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
【内容】
• 通常の医薬品安全性監視活動
• 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
1. 特定使用成績調査（長期使用）
【選択理由】
製造販売後において，広く情報を収集し，ショック，アナフィラキシーの発現状況をより詳細に把握し，必要な安全対策を実施するため。</td></tr>
<tr><td>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
【内容】
• 通常のリスク最小化活動として，添付文書及び患者向医薬品ガイドに，患者選択，投与前，投与期間中，当該事象発現時及び過量投与時の注意について記載して注意喚起する。
• 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
1. 医療従事者向け資材の作成，配布
2. 患者向け資材の作成，配布
【選択理由】
臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し，適正な使用に関する理解を促すとともに，ショック，アナフィラキシーの発現に対する注意やその初期症状，早期発見のポイント，初期症状が発現した際の対応（直ちに医師に相談する等）等について，患者へ十分に説明し，理解を得る必要があるため。</td></tr>
</table>

喘息増悪	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 本剤は SCIT に使用するアレルゲン免疫療法薬であり，本剤の投与により，ダニアレルギー性気管支喘息患者において喘息増悪を誘発するおそれがあるため。 2. 国内第 III 相臨床試験（52 週間）において，本剤で喘息増悪の重篤な副作用は認められていないが，国外の製造販売後において，HDM SCIT 用製剤で，重篤な喘息が報告されているため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（長期使用） 【選択理由】 製造販売後において，広く情報を収集し，喘息増悪の発現状況をより詳細に把握し，必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，添付文書及び患者向医薬品ガイドに，患者選択，投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況に関する情報, 喘息増悪の発現に対する注意を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し，適正な使用に関する理解を促し，安全性の確保を図るため。
重要な潜在的リスク	
該当なし	
重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での長期使用における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を調査するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 長期の特定使用成績調査
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において，長期使用時の安全性に関する評価を行うとともに，有効性に関する情報も収集する。

２．医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，製造販売後調査，外国措置報告等より報告される有害事象症例の評価及び報告	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期使用）	
	【安全性検討事項】 ショック，アナフィラキシー，喘息増悪 【目的】 2 年以上の長期投与における安全性及び有効性の確認 （安全性検討事項に加え，過敏症関連事象の好発時期，リスク要因等の特定） 【実施計画案】 実施期間：2016 年 1 月～2020 年 12 月（登録期間は 2016 年 1 月～2018 年 12 月） 目標症例数：100 例 実施方法：中央登録方式および連続調査方式にて調査を実施する。観察期間は 2 年間 重点調査項目：ショック，アナフィラキシー，喘息増悪 【実施計画の根拠】 重点調査項目に該当する事象に加え，本剤の過敏症関連事象の好発時期やリスク要因について検討を行うとともに，長期投与時の情報を収集し，長期投与に伴い注意すべきリスクの特定等を行う。 目標症例数の設定根拠は，既承認のハウスダスト SCIT 用製剤の採用施設数から，想定される本剤の採用施設数，使用患者数等を考慮し，登録期間 3 年間で収集可能な症例数を 100 例と設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】

	• 集計可能な例数（目標：50 例）のデータ固定が終わった段階で調査開始 3 年後を目途に中間解析を実施し，報告書を作成する。また，調査対象全症例数のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。 • 安全性定期報告書提出時。安全情報について包括的な検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に，以下の内容を含めた，医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 • 過敏症関連事象について，好発時期やリスク要因が明確になった場合には，資材の改訂要否を検討する。 • 新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 また，安全性検討事項のうち，小児，高齢者については，本調査における副作用の発現状況を確認し，必要に応じて新たな対応を検討する。

３．有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査(長期使用)	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（長期使用）を参照。

４．リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成，配布	
	【安全性検討事項】 ショック，アナフィラキシー，喘息増悪 【目的】 本剤の有効性及び安全性の包括的な情報，安全性検討事項の発現状況，早期検出と適切な診断・治療のための情報，患者選択における注意点等提供する。 【具体的な方法】 • 納入時に医薬情報担当者が提供，説明し，注意喚起する。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書，再審査申請作成時において，資材配布状況，安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には，資材の改訂，配布方法等の実施方法の変更，追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，再審査申請時
患者向け資材の作成，配布	
	【安全性検討事項】 ショック，アナフィラキシー，喘息増悪 【目的】 本剤は SCIT に使用するアレルゲン免疫療法薬であり，本剤の投与により，重篤な全身性のアレルギー反応であるショック，アナフィラキシーやダニアレルギー性気管支喘息患者において喘息増悪を誘発するおそれがあり，安全性検討事項の発現に対する注意やその初期症状，早期発見のポイント，初期症状が発現した際の対応（直ちに医師に相談する等）等について，患者へ十分に説明し，理解を得る必要があるため。 【具体的な方法】 • 納入時に医薬情報担当者が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書，再審査申請作成時において，資材配布状況，安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には，資材の改訂，配布方法等の実施方法の変更，追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，再審査申請時

5．医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，製造販売後臨床試験，製造販売後調査，外国措置報告等より報告される有害事象症例の評価及び報告				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済み（2015年12月提出）
特定使用成績調査（長期使用）	50例/100例	・安全性定期報告提出時 ・開始後3年目（中間報告書作成時） ・開始後6年目（最終報告書作成時）	2016年1月より実施中	・開始後3年目（中間報告書作成時） ・開始後6年目（最終報告書作成時）
ダニアレルギー性鼻炎患者及びダニアレルギー性気管支喘息患者における製造販売後臨床試験	第III相臨床試験 長期投与試験に組み入れられた患者のうち，製造販売後臨床試験への参加に同意が得られ，製造販売後臨床試験移行後一度でも本剤が投与された例数	・製造販売後臨床試験終了後	終了	作成済み（2015年9月提出）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査（長期使用）	50 例/100 例	・安全性定期報告提出時 ・開始後 3 年目（中間報告書作成時） ・開始後 6 年目（最終報告書作成時）	2016 年 1 月より実施中	・開始後 3 年目（中間報告書作成時） ・開始後 6 年目（最終報告書作成時）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	販売開始 6 ヵ月後	終了
医療従事者向け資材の作成，配布	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
患者向け資材の作成，配布	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中