

表 13 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	100 IR 群 (89 例)	300 IR 群 (86 例)	500 IR 群 (93 例)	プラセボ群 (87 例)
気管支痙攣	30 (33.7)	18 (20.9)	20 (21.5)	26 (29.9)
頭痛	29 (32.6)	22 (25.6)	29 (31.2)	38 (43.7)
咽喉刺激感	28 (31.5)	32 (37.2)	37 (39.8)	12 (13.8)
上気道感染	28 (31.5)	28 (32.6)	26 (28.0)	34 (39.1)
口腔そう痒症	23 (25.8)	30 (34.9)	29 (31.2)	7 (8.0)
耳そう痒症	19 (21.3)	21 (24.4)	23 (24.7)	8 (9.2)
口腔浮腫	16 (18.0)	19 (22.1)	20 (21.5)	0
咳嗽	16 (18.0)	11 (12.8)	7 (7.5)	12 (13.8)
悪心	12 (13.5)	8 (9.3)	7 (7.5)	4 (4.6)
口腔咽頭痛	7 (7.9)	7 (8.1)	8 (8.6)	5 (5.7)
努力呼気量減少	7 (7.9)	7 (8.1)	4 (4.3)	4 (4.6)
眼そう痒症	7 (7.9)	4 (4.7)	6 (6.5)	6 (6.9)
消化不良	7 (7.9)	4 (4.7)	4 (4.3)	0
胸部不快感	7 (7.9)	4 (4.7)	3 (3.2)	3 (3.4)
呼吸困難	6 (6.7)	3 (3.5)	13 (14.0)	7 (8.0)
嘔吐	6 (6.7)	3 (3.5)	3 (3.2)	2 (2.3)
胃食道逆流性疾患	5 (5.6)	3 (3.5)	0	1 (1.1)
発熱	5 (5.6)	1 (1.2)	1 (1.1)	0
口の感覚鈍麻	5 (5.6)	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (2.3)
下痢	4 (4.5)	5 (5.8)	5 (5.4)	1 (1.1)
疲労	4 (4.5)	5 (5.8)	1 (1.1)	3 (3.4)
筋肉痛	4 (4.5)	2 (2.3)	4 (4.3)	5 (5.7)
口内乾燥	3 (3.4)	5 (5.8)	1 (1.1)	2 (2.3)
口唇そう痒症	3 (3.4)	4 (4.7)	5 (5.4)	0
口の錯感覚	3 (3.4)	3 (3.5)	6 (6.5)	1 (1.1)
そう痒症	3 (3.4)	3 (3.5)	2 (2.2)	6 (6.9)
咽頭炎	3 (3.4)	2 (2.3)	9 (9.7)	2 (2.3)
鼻漏	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (1.1)	5 (5.7)
鼻閉	2 (2.2)	6 (7.0)	5 (5.4)	3 (3.4)
全身性そう痒症	2 (2.2)	2 (2.3)	1 (1.1)	5 (5.7)
口唇浮腫	1 (1.1)	3 (3.5)	9 (9.7)	0
アフタ性口内炎	1 (1.1)	3 (3.5)	5 (5.4)	1 (1.1)

例数 (%)

申請者は、本試験において、主要評価項目である投与 6 ヶ月後における総合鼻症状スコアの時間曲線下面積のベースラインからの変化量について、本剤 100 IR 群では本剤 300 IR 群及び 500 IR 群と比較して小さい傾向が認められ、本剤 100 IR 群の症状改善は不十分であると考えられたことから、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (D1731 試験) においては、本剤 300 IR 及び 500 IR の有効性を検討することとした旨を説明している。

#### (5) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-03: VO57 試験<2007 年 月~2010 年 2 月>)

ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者<sup>22</sup> (目標例数 486 例<各群 162 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 300 IR、500 IR 又はプラセボを表 14 に従い、1 日 1 回 12 ヶ月間舌下投与し (投与期)、舌下で完全に溶解するまで保持した後嚥下することと設定された。また、投与終了後の効果の持続を検討するため、最終投与後に盲検下で 12 ヶ月間の後観察期が設定された。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: レボカバスチン塩酸塩) が、第 1 ステップの薬剤のみでは症状

<sup>22</sup> ①18 歳以上 50 歳以下、②罹病期間 1 年以上、③ヤケヒョウヒダニ及び/又はコナヒョウヒダニに対するプリックテストが陽性 (膨疹径 3 mm 超)、④ヤケヒョウヒダニ及び/又はコナヒョウヒダニに対する特異的 IgE 抗体価が 0.7 kU/L 以上、⑤7 日間のベースライン期間の平均総合鼻症状スコアが 5 点以上のいずれも満たす通年性アレルギー性鼻炎患者。

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、プレドニゾロン）がそれぞれ使用可能と設定された。

表 14 VO57 試験の用量

投与群	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目 ～12カ 月
300 IR 群	100	200	300	300	300	300	300	300	300	300
500 IR 群	100	100	200	200	300	300	400	400	500	500
プラセボ群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

単位：IR、1～8日目：漸増期、9日目～12ヶ月：維持期

投与期及び後観察期それぞれに解析対象集団が設定され、無作為化された509例（300 IR 群 170例、500 IR 群 169例、プラセボ群 170例）全例が、投与期の安全性解析対象集団とされ、有害事象等により中止し、投与期の患者日記<sup>23</sup>が全く記録されていない43例を除いた466例（300 IR 群 153例、500 IR 群 150例、プラセボ群 163例）が投与期 FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。また、投与期を完了した427例（300 IR 群 139例、500 IR 群 135例、プラセボ群 153例）全例が後観察期の安全性解析対象集団とされ、後観察期の患者日記の記録が全くない15例を除いた412例（300 IR 群 134例、500 IR 群 132例、プラセボ群 146例）が後観察期 FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。投与期中の中止例は、300 IR 群 18.2%（31/170例）、500 IR 群 20.1%（34/169例）、プラセボ群 10.0%（17/170例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（300 IR 群 10.0%＜17/170例＞、500 IR 群 11.8%＜20/169例＞、プラセボ群 2.9%＜5/170例＞）等であった。後観察期中の中止例は、300 IR 群 4.3%（6/139例）、500 IR 群 8.9%（12/135例）、プラセボ群 7.8%（12/153例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（300 IR 群 0.7%＜1/139例＞、500 IR 群 0.7%＜1/135例＞、プラセボ群 2.6%＜4/153例＞）等であった。

通年性アレルギー性鼻炎の症状は、一般的に秋季に増悪することが知られていることから、主要評価項目は10月1日から12月31日までの3ヵ月間に評価することとされた。

有効性の主要評価項目である投与期の最終3ヵ月間の平均調整鼻症状スコア<sup>17</sup>は表15のとおりであり、300 IR 群、500 IR 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する300 IR 及び500 IR の優越性が検証された。また、後観察期の最終3ヵ月間の平均調整鼻症状スコアは表15のとおりであった。

<sup>23</sup> くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感を4段階（0～3点）で患者が評価し記録することとされた。

表 15 最終3カ月の平均調整鼻症状スコア (FAS、OC)

投与期 FAS (主要評価項目)	300 IR 群 (153 例)	500 IR 群 (150 例)	プラセボ群 (163 例)
ベースライン	6.93 ± 1.51	7.24 ± 1.66	6.79 ± 1.48
最終3カ月間	3.14 ± 2.48	3.21 ± 2.40	3.81 ± 2.68
変化量	-3.79 ± 2.32	-4.03 ± 2.62	-2.97 ± 2.80
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a)b)</sup>	-0.69 [-1.25, -0.14] p=0.0150	-0.78[-1.34, -0.22] p=0.0066	
後観察期 FAS	300 IR 群 (134 例)	500 IR 群 (132 例)	プラセボ群 (146 例)
ベースライン	6.97 ± 1.52	7.23 ± 1.68	6.80 ± 1.50
最終3カ月間	3.15 ± 2.37	3.09 ± 2.49	3.67 ± 2.63
変化量	-3.82 ± 2.37	-4.13 ± 2.67	-3.12 ± 2.80
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	-0.62 [-1.20, -0.05]	-0.70 [-1.29, -0.11]	

平均値±標準偏差

a) 投与群、施設グループ、年齢、性別、ベースライン値、喘息の有無、重複感作の有無を説明変数とした共分散分析モデル

b) 500 IR 群とプラセボ群、300 IR 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された

投与期の有害事象は、300 IR 群 88.2% (150/170 例)、500 IR 群 83.4% (141/169 例)、プラセボ群 80.0% (136/170 例) に認められ、主な事象は表 16 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、300 IR 群 3.5% (6/170 例、不正子宮出血、膣裂傷、咽頭浮腫、湿疹、卵管卵巣膿瘍、損傷/交通事故各 1 例)、500 IR 群 0.6% (1/169 例、呼吸窮迫)、プラセボ群 1.2% (2/170 例、蕁麻疹、下垂体腫瘍各 1 例) に認められ、このうち 300 IR 群 2 例 (湿疹、咽頭浮腫各 1 例)、500 IR 群 1 例 (呼吸窮迫)、プラセボ群 1 例 (蕁麻疹) は治験薬との因果関係が否定されなかった。中止に至った有害事象は、300 IR 群 10.0% (17/170 例)、500 IR 群 11.8% (20/169 例)、プラセボ群 2.9% (5/170 例) に認められ、このうち 300 IR 群 14 例 (悪心、口腔粘膜水疱形成、咽頭浮腫各 2 例、不安、口腔そう痒症、咽喉刺激感、口内炎/口腔浮腫、舌腫脹、消化不良、喉頭痛、口腔浮腫各 1 例)、500 IR 群 18 例 (咽頭浮腫、消化不良各 2 例、腹痛、悪心、舌腫脹、食道不快感、低血圧、喉頭刺激感、口腔浮腫、喘息、発疹、狭心症、呼吸窮迫、胸部不快感、頭痛、急性副鼻腔炎各 1 例)、プラセボ群 2 例 (悪心、蕁麻疹各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与期の副作用は、300 IR 群 65.3% (111/170 例)、500 IR 群 65.1% (110/169 例)、プラセボ群 22.4% (38/170 例) に認められた。

表 16 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象 (投与期安全性解析対象集団)

事象名	300 IR 群 (170 例)	500 IR 群 (169 例)	プラセボ群 (170 例)
口腔そう痒症	51 (30.0)	43 (25.4)	8 (4.7)
咽喉刺激感	42 (24.7)	36 (21.3)	7 (4.1)
鼻咽頭炎	28 (16.5)	23 (13.6)	39 (22.9)
頭痛	23 (13.5)	24 (14.2)	33 (19.4)
口腔浮腫	21 (12.4)	28 (16.6)	1 (0.6)
咽頭炎	17 (10.0)	10 (5.9)	19 (11.2)
インフルエンザ	15 (8.8)	14 (8.3)	16 (9.4)
上気道感染	11 (6.5)	5 (3.0)	9 (5.3)
呼吸困難	9 (5.3)	2 (1.2)	6 (3.5)
咳嗽	7 (4.1)	16 (9.5)	18 (10.6)
咽頭浮腫	6 (3.5)	11 (6.5)	0
咽喉頭疼痛	6 (3.5)	7 (4.1)	12 (7.1)
耳そう痒症	4 (2.4)	13 (7.7)	1 (0.6)
喘息	4 (2.4)	10 (5.9)	10 (5.9)
湿疹	4 (2.4)	3 (1.8)	9 (5.3)
発熱	4 (2.4)	1 (0.6)	10 (5.9)

例数 (%)

申請者は、本試験において、後観察期の最終 3 ヶ月間の平均調整鼻症状スコアについても、本剤 300 IR 群及び 500 IR 群ともにプラセボ群と比較して改善する傾向が認められたことから、本剤 1 年間の投与終了後も 1 年間は効果が持続すると考えられる旨を説明している。

## <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。

アレルギー性鼻炎に対する減感作療法の有効性評価項目として確立した指標はないが、減感作療法の臨床試験は一般にレスキュー薬の使用を許容するものであるため、欧州のアレルゲンエキス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（D1731 試験）における主要評価項目は、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感を指標とする総合鼻症状スコアを、レスキュー薬の使用の有無により調整した調整鼻症状スコアと設定した。レスキュー薬の使用は、その半減期等を踏まえ、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と考え、以下の方法により調整した。また、レスキュー薬の使用判断が被験者間で可能な限り一定となるよう、使用条件も規定した（「<提出された資料の概略>（2）国内第 II/III 相試験」の項参照）。

- 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を採用する。
- レスキュー薬が使用された場合、レスキュー薬が使用された当日の調整鼻症状スコアは、前日の調整鼻症状スコアと当日の総合鼻症状スコアのいずれか高い値を、レスキュー薬が使用された翌日の調整鼻症状スコアは、レスキュー薬が使用された当日の調整鼻症状スコアと翌日の総合鼻症状スコアのいずれか高い値を採用する。

なお、症状の程度とレスキュー薬の使用の両方を反映した評価指標として、症状スコアとレスキュー薬スコアを加算する併合スコアも用いられているが、当該スコアは、症状スコアと薬剤スコアの重み付けに課題があることから、調整鼻症状スコアを用いる方がより適切と考えた。

国内第 II/III 相試験（D1731 試験）における投与 44～52 週の平均調整鼻症状スコアの評価において、本剤 300 IR 群及び 500 IR 群とプラセボ群の各対比較において統計学的に有意な差が認められた。また、海外第 II/III 相試験（VO57 試験）においても、平均調整鼻症状スコアについてプラセボに対する本剤 300 IR 及び 500 IR の優越性が示されたことから、アレルギー性鼻炎の症状の改善に係る本剤 300 IR 及び 500 IR の有効性は示されていると考える。なお、国内外第 II/III 相試験のいずれにおいても、本剤 300 IR 及び 500 IR の有効性は同程度若しくは 300 IR 群の有効性が上回る結果であり、本剤の有効性は 300 IR 以上で概ねプラトーに達するものとする。

機構は、本剤の有効性について、以下のように判断した。

国内第 II/III 相試験（D1731 試験）における主要評価項目として設定された調整鼻症状スコアは、アレルギー性鼻炎に対する減感作療法の有効性評価項目として確立した指標ではないものの、その基盤とされた症状スコアはアレルギー性鼻炎の薬効評価として一般に用いられる指標であること、また、採用さ

れたレスキュー薬の使用の有無の調整方法についても一定の合理性はあると考えられることから、当該主要評価項目に基づき、本剤の有効性を評価することは可能と判断した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（D1731 試験）において、調整鼻症状スコアに基づき、プラセボに対する本剤 300 IR 及び 500 IR の優越性が検証されていること、また、類薬の臨床試験等で主要評価項目として用いられている症状スコアとレスキュー薬スコアの併合スコアも、副次評価項目として設定され、主要評価項目と同様の傾向が示されていること、さらに海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（VO57 試験）においても同様の結果が得られていることを勘案し、アレルギー性鼻炎の症状の改善に係る本剤 300 IR 及び 500 IR の有効性は示されていると評価可能と判断した。

## (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、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（D1731 試験）及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（VO57 試験）の併合データに基づき、以下のように説明している。

本剤の臨床試験において、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。重篤な有害事象の発現率は本剤 300 IR 群 2.4%（12/492 例）、本剤 500 IR 群 1.2%（6/493 例）、プラセボ群 0.8%（4/492 例）であり、本剤群とプラセボ群とで大きな相違は認められなかった。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（D1731 試験）及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（VO57 試験）の併合データにおいて、ダニ抗原によるアレルギー関連反応<sup>24</sup>と考えられる有害事象の発現状況は表 17 のとおりであった。ダニ抗原によるアレルギー関連反応のうち主に認められた事象は、咽喉刺激感（本剤 300 IR 群 22.2%＜109/492 例＞、本剤 500 IR 群 20.7%＜102/493 例＞、プラセボ群 3.9%＜19/492 例＞）、口腔浮腫（本剤 300 IR 群 17.9%＜88/492 例＞、本剤 500 IR 群 22.1%＜109/493 例＞、プラセボ群 0.4%＜2/492 例＞）、口腔そう痒症（本剤 300 IR 群 17.7%＜87/492 例＞、本剤 500 IR 群 19.1%＜94/493 例＞、プラセボ群 3.0%＜15/492 例＞）等の局所の有害事象、及び胃腸炎（本剤 300 IR 群 5.1%＜25/492 例＞、本剤 500 IR 群 5.5%＜27/493 例＞、プラセボ群 4.7%＜23/492 例＞）、悪心（本剤 300 IR 群 3.0%＜15/492 例＞、本剤 500 IR 群 3.0%＜15/493 例＞、プラセボ群 1.4%＜7/492 例＞）等の消化管に関連する有害事象であった。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は、いずれの用量群でも投与 1～2 週目の発現率が投与 3 週以降に比べて高く、また、投与 1～2 週目の中でも投与 1 日目の発現率が高い傾向が認められた。

<sup>24</sup> アトピー性皮膚炎、アフタ性口内炎、アレルギー性咳嗽、くしゃみ、そう痒症、びらん性胃炎、びらん性食道炎、ほてり、リンパ節炎、リンパ浮腫、悪心、異物感、胃炎、胃腸炎、胃腸障害、咽喉乾燥、咽喉絞扼感、咽喉刺激感、咽喉の炎症、咽喉炎、咽喉感覚鈍麻、咽喉紅斑、咽喉知覚不全、咽喉浮腫、下痢、咳嗽、眼そう痒症、眼の異常感、眼部不快感、眼瞼浮腫、顔面浮腫、気管支反応性亢進、気管支閉塞、胸痛、胸部不快感、局所腫脹、血管浮腫、呼吸窮迫、呼吸困難、鼓腸、口の感覚鈍麻、口の錯感覚、口蓋浮腫、口渇、口腔そう痒症、口腔咽頭プラーク、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、口腔内出血、口腔内痛、口腔内潰瘍形成、口腔内不快感、口腔粘膜びらん、口腔粘膜紅斑、口腔粘膜疹、口腔粘膜水疱形成、口腔浮腫、口唇そう痒症、口唇のひび割れ、口唇炎、口唇腫脹、口唇浮腫、口内炎、口内乾燥、喉頭の炎症、喉頭炎、喉頭刺激感、喉頭障害による呼吸困難、喉頭痛、喉頭不快感、喉頭浮腫、紅斑、歯冠周囲炎、歯周炎、歯肉そう痒症、歯肉炎、歯肉痛、歯肉浮腫、耳そう痒症、耳痛、耳不快感、湿疹、十二指腸炎、消化不良、上気道咳症候群、上腹部痛、食道刺激症状、食道痛、食道不快感、食欲減退、水疱、舌そう痒症、舌炎、舌腫脹、舌痛、舌潰瘍、舌浮腫、全身性そう痒症、息詰まり感、多形紅斑、唾液腺炎、唾液腺腫大、知覚過敏、通年性アレルギー、通年性鼻炎、低血圧、動悸、熱感、粘膜浮腫、排便回数減少、排便回数増加、発疹、発声障害、発熱、鼻炎、鼻部不快感、鼻閉、鼻閉塞、鼻漏、頻脈、腹痛、腹部不快感、腹部膨満、便通不規則、頬粘膜のあれ、味覚異常、流涙増加、流涎過多、喘息、喘鳴、嘔吐、嚥下障害、嚥下痛、痒疹、蕁麻疹

表 17 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 (D1731 試験及び VO57 試験の併合データ)

	投与群	1日 目	2日 目	3日 目	4日 目	5日 目	6日 目	7日 目	8日 目	9～14日 目	投与1～ 2週目	投与3 ～4週目	投与3～ 52週目
用量	300 IR 群	100	200	300	300	300	300	300	300	300	100→ 300	300	300
	500 IR 群	100	100	200	200	300	300	400	400	500	100→ 500	500	500
	プラセボ群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
例数	300 IR 群	492	492	492	491	491	491	491	491	489	492	488	488
	500 IR 群	493	492	492	492	491	491	491	491	488	493	481	481
	プラセボ群	492	492	491	491	491	490	490	490	487	492	487	487
有害事象	300 IR 群	145 (29.5)	45 (9.1)	14 (2.8)	15 (3.1)	18 (3.7)	14 (2.9)	17 (3.5)	14 (2.9)	95 (19.4)	277 (56.3)	61 (12.5)	230 (47.1)
	500 IR 群	151 (30.6)	39 (7.9)	9 (1.8)	11 (2.2)	20 (4.1)	16 (3.3)	19 (3.9)	25 (5.1)	106 (21.7)	284 (57.6)	95 (19.8)	257 (53.4)
	プラセボ群	23 (4.7)	9 (1.8)	5 (1.0)	4 (0.8)	7 (1.4)	7 (1.4)	6 (1.2)	4 (0.8)	20 (4.1)	79 (16.1)	32 (6.6)	204 (41.9)
重篤な 有害事象	300 IR 群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
	500 IR 群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
	プラセボ群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
中止に 至った 有害事象	300 IR 群	3 (0.6)	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	3 (0.6)	0	6 (1.2)	14 (2.8)	2 (0.4)	8 (1.6)
	500 IR 群	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	12 (2.5)	19 (3.9)	13 (2.7)	20 (4.2)
	プラセボ群	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	4 (0.8)
副作用	300 IR 群	144 (29.3)	44 (8.9)	12 (2.4)	13 (2.6)	14 (2.9)	12 (2.4)	16 (3.3)	14 (2.9)	89 (18.2)	270 (54.9)	50 (10.2)	128 (26.2)
	500 IR 群	151 (30.6)	39 (7.9)	9 (1.8)	10 (2.0)	17 (3.5)	13 (2.6)	17 (3.5)	23 (4.7)	98 (20.1)	276 (56.0)	81 (16.8)	152 (31.6)
	プラセボ群	21 (4.3)	9 (1.8)	4 (0.8)	3 (0.6)	3 (0.6)	5 (1.0)	5 (1.0)	2 (0.4)	10 (2.1)	58 (11.8)	7 (1.4)	40 (8.2)

例数 (%)

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について、上記の併合データにおける中止に至った有害事象の発現率は本剤 300 IR 群と 500 IR 群で大きな相違は認められなかったが、国内第 II/III 相試験 (D1731 試験) では本剤 300 IR 群に比べ 500 IR 群で発現率が高い傾向が認められた (本剤 300 IR 群 2.5% <8/322 例>、本剤 500 IR 群 7.1% <23/324 例>、プラセボ群 0.9% <3/322 例>)。また、国内第 II/III 相試験 (D1731 試験) において事前に規定されていた、緊急時の対応が必要とされた有害事象<sup>25</sup>の発現率は、本剤 300 IR 群 1.9% (6/322 例)、本剤 500 IR 群 3.7% (12/324 例)、プラセボ群 0.3% (1/322 例) であり、特に投与 1～2 週目に認められた有害事象の発現率は本剤 500 IR 群で高い傾向が認められた (本剤 300 IR 群 0.6% <2/322 例>、本剤 500 IR 群 3.1% <10/324 例>、プラセボ群 0% <0/322 例>)。緊急時の対応が必要とされた有害事象で最も多く認められたのは呼吸困難 (本剤 300 IR 群 0% <0/322 例>、本剤 500 IR 群 1.2% <4/324 例>、プラセボ群 0% <0/322 例>) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

以上より、本剤の忍容性について許容可能と考えるが、国内第 II/III 相試験 (D1731 試験) 成績では本剤 300 IR 群の方が本剤 500 IR 群に比べ安全性に優れる傾向が示唆された。また、本剤投与時には投与局所及び消化管に関連する有害事象が発現する可能性があると考えられることから、これらの症状に対して添付文書上で注意喚起を行う予定である。

<sup>25</sup> 皮膚症状 (全身性の皮膚そう痒感・紅斑・蕁麻疹)、呼吸器症状 (呼吸困難)、眼症状 (視覚異常)、循環器症状 (動悸、冷汗)、神経関連症状 (意識障害)、消化器症状 (高度の腹痛、下痢) 又はこれらに類似の症状が認められた場合、並びに当該事象に対し緊急時薬 (抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド) を使用した症例が集計された。

機構は、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、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と考えます。

機構は、SLITによるアナフィラキシー発現リスクについて文献情報等も踏まえ説明するとともに、アナフィラキシーに対する製造販売後の安全対策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SLITの安全性については、SLITが実施された66試験の調査において、有害事象の発現率は12～21%であったが、全身的な反応の発現率は0.054%（投与回数314,959回中169件）であったこと（Cox LS et al. *J Allergy Clin Immunol.* 117: 1021-1035, 2006）、SLITにより40～75%の患者に口腔粘膜に軽度な局所反応が発現し、11例にアナフィラキシーが発現したこと（Calderon MA et al. *Allergy.* 67: 302-311, 2012）が報告されているものの、これらの文献では死亡例は報告されていない。一方、SCITにおける死亡例は200万～250万回の注射に1例（Reid MJ et al. *J Allergy Clin Immunol.* 92: 6-15, 1993、Bernstein DI et al. *J Allergy Clin Immunol.* 113: 1129-1136, 2004）、アナフィラキシー等の全身性反応の投与回数当たりの発現率は500～1000回の注射に1例（0.1～0.2%）（Rank MA et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2: 131-135, 2014）とそれぞれ推定されており、致死的な副作用の発現の観点からは、SLITとSCITで差異があると考えられる。

アナフィラキシーに対する主な安全対策として、以下のとおり予定している。

- 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及び減感作療法に関する十分な知識・経験を有し、本剤の使用に関して適切かつ十分な患者指導ができる医師のもとで使用すること、また、薬剤師においては、調剤前に当該医師による処方であることを確認した上で調剤することを、添付文書の警告欄において注意喚起する。
- 臨床試験での有害事象の発現は投与初日が最も多かったこと、鼻アレルギー診療ガイドライン2013年版において、SCITでは、投与後20～30分間は患者を監視下におくこととされていることから、本剤の初回投与は医療機関で医師の監視の下実施し、投与後30分は観察を行うこととする。
- 本剤の投与によりショックの既往歴のある患者では、減感作療法の特性上、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、再投与を行わないよう周知する。
- 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及び発現した場合の対処法について患者等に対し適切に情報提供し、理解を得た上で投与を開始する旨を、添付文書において注意喚起する。また、医師向け資材において、アナフィラキシーの前兆症状及びアナフィラキシーへの対応手順に関して情報提供するとともに、患者向け資材において、アナフィラキシーの初期症状及び症状が発現した際には直ちに医療機関を受診する旨の注意喚起を行う。さらに、医療機関の連絡先、アナフィラキシーに対する注意喚起等を記載した患者カードを携帯させる。
- 本剤は患者が在宅投与することが想定されることから、本剤の使用を希望するすべての医師に対して、インターネット上のウェブサイトを紹介した講習（e-learning）等を実施し、SLITに関する知識、アナフィラキシー等の副作用の対処法等について十分な知識を有し、本剤の適正使用の重要性及び副作用発現時の対処法に係わる患者教育の重要性を十分に認識した医師により処方されるよう、さ

らに薬局においても、本剤の使用が可能な医師による処方であることを確認した上で調剤されるよう管理体制を整備する。

- 今後複数の SLIT 用製剤が上市された場合、併用によりアレルギー反応が増強される可能性が否定できないことから、他の SLIT 用製剤との併用時の安全性は確立していない旨を注意喚起する。

機構は、公表文献等に基づけば、SLIT は SCIT に比べてアナフィラキシーの発現頻度が低い可能性はあると考えるものの、SLIT においてもアナフィラキシーの発生が報告されていること、ダニ抗原も含めて SLIT についてのエビデンスの蓄積は少なく、SLIT と SCIT の安全性について比較可能な情報は限られていること等も踏まえると、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と考える。したがって、申請者が予定している上記の安全対策を徹底するとともに、SCIT と比較して SLIT ではアナフィラキシー等の致死的な副作用の発現リスクが低い可能性があるとの情報提供は避け、アナフィラキシーの発現のおそれがあることについては、その前兆症状も含めて添付文書、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、医療現場では投与の簡便性等から、本剤の投与を希望する患者の増加や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、万全の安全管理体制を整備しておく必要があると考えることから、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、専門協議において十分に議論する必要があると考える。

### (3) 用法・用量について

#### 1) 通常用法・用量について

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（D1731 試験）の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第Ⅰ相試験（VO36 試験）成績より、投与初日から試験期間をとおして固定用量を投与した場合には、副作用の発現率が高くなる傾向が認められたこと等から、本剤の投与方法として、漸増投与することが適切と考えた。また、海外第Ⅱ相試験（VO67 試験）成績より、本剤 100 IR 群では 300 IR 群及び 500 IR 群と比較して症状改善が不十分であると考えられた。

本剤の国内第Ⅰ相試験（D1711 試験）及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（VO57 試験）において、2 種のダニ抗原に対する特異的 IgE 抗体価の分布及び有害事象のプロファイルは国内外で大きく異ならなかったこと等から、以上の海外臨床試験での用法・用量の設定根拠を国内臨床試験の計画に当たり利用することは可能と考え、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（D1731 試験）の維持期（投与 15 日目～52 週）の用量は 300 IR 及び 500 IR とし、それぞれ漸増投与することと設定した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（D1731 試験）において、本剤 300 IR 及び 500 IR とともにプラセボに対する優越性が示され、本剤 300 IR 群と 500 IR 群の有効性は同程度であると考えられた。また、両投与群ともに忍容性は許容可能と考えられたが、中止に至った有害事象の発現率が本剤 300 IR 群よりも 500 IR 群で高い傾向が認められ（本剤 300 IR 群 4.3%＜14/322 例＞、本剤 500 IR 群 9.0%＜29/324 例＞、プラセボ群 3.7%＜12/322 例＞）、本剤 500 IR 群では 300 IR 群に比べ緊急時の対応が必要とされた有害事象の発現率も高い傾向が認められた（本剤 300 IR 群 1.9%＜6/322 例＞、本剤 500 IR 群 3.7%＜12/324 例＞、プラセボ群 0.3%＜1/322 例＞）。以上より、維持期の用量として 300 IR が適切と考え、申請用法・用量は、1 日

目 100 IR、2 日目 200 IR、3 日目 300 IR と 100 IR ずつ漸増し、4 日目以降 300 IR を投与することと設定した。

なお、本剤は口腔内で溶解する製剤であり、効果を発揮するためにはダニエキシ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たことから、海外第Ⅱ相試験（VO67 試験）及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（VO57 試験）では、本剤が舌下で完全に溶解するまで保持し、その後嚥下することと設定された。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（D1731 試験）においても同様の用法・用量を設定し、有効性及び安全性が確認されたことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本剤が舌下で完全に溶解するまで保持し、唾液で飲み込むこと、並びに投与後 5 分間はうがい及び飲食を控える旨を注意喚起する予定である。

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（D1731 試験）において、本剤 300 IR 群に比べ 500 IR 群で中止に至った有害事象及び緊急時の対応が必要とされた有害事象の発現率が高い傾向が認められたこと等を踏まえ、低体重患者、小児等も含め維持用量を一律に 300 IR と設定することの妥当性について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（D1731 試験）における体重別の有害事象の発現状況は表 18 のとおりであった。本剤 300 IR 群では、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低体重患者で高い傾向が認められたものの、全体として、投与 1～2 週目、投与 3 週目以降のいずれにおいても、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に体重による大きな違いは認められなかった。また、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（VO57 試験）では、50 kg 未満の被験者が少なく明確な判断は困難であるものの、投与 1～2 週目、投与 3 週目以降のいずれにおいても、有害事象、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等の発現率に体重による違いは認められなかった。

また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（D1731 試験）における年齢別の有害事象の発現状況については、本剤 300 IR 群における有害事象の発現率は、12 歳以上 15 歳未満 94.4%（34/36 例）、15 歳以上 87.4%（250/286 例）、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は、12 歳以上 15 歳未満 80.6%（29/36 例）、15 歳以上 75.2%（215/286 例）であった。本剤 500 IR 群における有害事象の発現率は、12 歳以上 15 歳未満 91.4%（32/35 例）、15 歳以上 90.7%（262/289 例）、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は、12 歳以上 15 歳未満 85.7%（30/35 例）、15 歳以上 79.2%（229/289 例））であった。

以上より、有害事象、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等について、体重、年齢が大きな影響を及ぼす傾向は認められなかったことから、低体重患者、小児等も含め維持用量を 300 IR と設定することは妥当と考える。

表 18 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (D1731 試験) における体重別の有害事象発現状況

		有害事象			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		
		300 IR 群 (322 例)	500 IR 群 (324 例)	プラセボ群 (322 例)	300 IR 群 (322 例)	500 IR 群 (324 例)	プラセボ群 (322 例)
投与 1~2 週目	50 kg 未満	55/84 (65.5)	54/89 (60.7)	18/80 (22.5)	53/84 (63.1)	51/89 (57.3)	14/80 (17.5)
	50 kg 以上 60 kg 未満	80/120 (66.7)	77/120 (64.2)	27/118 (22.9)	74/120 (61.7)	76/120 (63.3)	21/118 (17.8)
	60 kg 以上 70 kg 未満	36/72 (50.0)	41/64 (64.1)	15/72 (20.8)	34/72 (47.2)	37/64 (57.8)	12/72 (16.7)
	70 kg 以上	22/46 (47.8)	26/51 (51.0)	11/52 (21.2)	19/46 (41.3)	25/51 (49.0)	8/52 (15.4)
投与 3 週 目以 降	50 kg 未満	70/84 (83.3)	67/85 (78.8)	60/79 (75.9)	46/84 (54.8)	44/85 (51.8)	36/79 (45.6)
	50 kg 以上 60 kg 未満	89/118 (75.4)	96/117 (82.1)	74/115 (64.3)	51/118 (43.2)	70/117 (59.8)	43/115 (37.4)
	60 kg 以上 70 kg 未満	49/70 (70.0)	52/62 (83.9)	56/72 (77.8)	29/70 (41.4)	30/62 (48.4)	27/72 (37.5)
	70 kg 以上	36/46 (78.3)	44/49 (89.8)	37/51 (72.5)	22/46 (47.8)	33/49 (67.3)	17/51 (33.3)

例数 (%)

機構は、本剤の用法・用量について、以下のように考える。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (D1731 試験) において、本剤 300 IR 群の有効性は 500 IR 群と同程度若しくは 300 IR 群が上回る傾向であったこと、本剤 500 IR 群では中止に至った有害事象及び緊急時の対応が必要とされた有害事象の発現率が 300 IR 群と比較して高い傾向が認められていることを踏まえると、ベネフィット・リスクの観点から、本剤の維持期の用量として 300 IR を選択することは妥当と考える。また、本剤の漸増方法について、治験時と同様に、原則として、開始用量を 100 IR として毎日 100 IR ずつ 300 IR まで漸増投与と設定することは可能と考えるが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (D1731 試験) において、本剤 300 IR 群でも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が特に漸増投与時に高率に認められ、年齢、体重別の部分集団解析結果からは、低体重患者、小児ではより発現率が高くなる可能性も否定できないこと、海外第Ⅰ相試験 (VO36 試験) においても、連日で増量した第 2 群では副作用により中止に至った症例が認められたのに対し、隔日で増量した第 1 群では副作用により中止に至った症例が認められなかったこと等も踏まえると、増量後の患者の状態に応じて漸増期間を適宜延長する旨等を用法・用量に付記し、注意喚起することが適切であると考え。

また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (D1731 試験) においては、緊急対応が必要な副作用が発現した際の対応等を考慮し、本剤の投与時間は朝食前投与と規定されていたが、投与時間が特に規定されていなかった海外臨床試験においても、有効性が認められていること等を踏まえると、患者の生活環境等、個々の患者の状況に応じて本剤の投与時間を選択することが可能となるよう、用法・用量で投与時間について特段の規定を設けないことが適切と考える。ただし、アナフィラキシー等の緊急対応が必要な副作用が発現した際の対応等を考慮し、家族のいる場所や日中の服用が望ましい旨を患者等に注意喚起する必要があると考える。また、本剤が舌下で完全に溶解するまで保持した後飲み込むこと等についても、SLIT の主な投与方法として飲み込み法が記載されている (World Allergy Organization Position Paper 2009. 233-281) ことから、用法・用量の項に設定することが適切と考える。

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。

## 2) 適切な投与期間、効果不十分の判断時期、再投与時の用法・用量等について

機構は、本剤の適切な投与期間、及び効果不十分例に対する本剤の投与継続の可否の判断時期について、申請者の見解を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（D1731 試験）において、平均調整鼻症状スコアの経時推移は表 19 のとおりであり、投与期間をとおして本剤群とプラセボ群の群間差が大きくなる傾向が認められたことから、52 週を超えて投与を継続することで、さらに効果が大きくなる可能性が考えられる。また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（D1731 試験）において、症状がコントロールされた日数の割合は表 20 のとおりであり、特に症状のコントロールに関する定義をより厳しくした場合には、本剤群とプラセボ群との差が小さい傾向が認められたことから、1 年間の投与期間では、減感作療法最終的な治療目標であるアレルギー症状の寛解を得られない可能性があると考えられる。

表 19 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（D1731 試験）における平均調整鼻症状スコアの経時推移（FAS）

投与開始後の時点	300 IR 群 (315 例)	500 IR 群 (296 例)	プラセボ群 (316 例)	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	
				300 IR 群	500 IR 群
ベースライン	9.09 ± 2.04 (315)	9.04 ± 1.94 (296)	9.12 ± 2.02 (316)		
8～10 週	6.49 ± 2.61 (315)	6.67 ± 2.54 (296)	7.09 ± 2.60 (316)	-0.59 [-0.940, 0.231]	-0.37 [-0.730, -0.009]
24～26 週	5.36 ± 2.63 (301)	5.64 ± 2.53 (287)	6.35 ± 2.78 (303)	-0.96 [-1.347, -0.577]	-0.64 [-1.031, -0.251]
44～52 週	4.99 ± 2.42 (288)	5.23 ± 2.69 (276)	6.13 ± 2.77 (297)	-1.11 [-1.504, -0.720]	-0.80 [-1.196, -0.401]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

表 20 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（D1731 試験）における症状がコントロールされた日数の割合（FAS）

症状コントロールの程度	300 IR (315 例)	500 IR (296 例)	プラセボ (316 例)	プラセボ群との差 (95%信頼区間)	
				300 IR 群	500 IR 群
総合鼻症状スコア及びレスキュー薬スコアがいずれも 0 の日数の割合	4.1 ± 11.12 (288)	5.6 ± 18.60 (276)	4.1 ± 14.74 (297)	-0.2 [-2.61, 2.21]	1.3 [-1.13, 3.75]
総合鼻症状スコアが 1 未満かつレスキュー薬スコアが 0 の日数の割合	10.1 ± 20.01 (288)	10.2 ± 22.83 (276)	7.2 ± 18.94 (297)	2.7 [-0.60, 5.99]	2.6 [-0.74, 5.94]
総合鼻症状スコアが 2 未満かつレスキュー薬スコアが 0 の日数の割合	21.2 ± 30.12 (288)	21.0 ± 31.38 (276)	14.5 ± 27.11 (297)	6.6 [1.89, 11.31]	6.3 [1.52, 11.07]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

SLIT の適切な投与期間については、成人アレルギー性鼻炎患者を対象に、ダニ抗原特異的な SLIT を 3～5 年実施した海外試験において、経年的に症状の改善が認められたこと (Marogna M et al. *J Allergy Clin Immunol.* 126: 969-975, 2010) 等が報告されていることを踏まえ、3～5 年間の投与継続が推奨されている (WHO Position Paper. Geneva January 27-29, 1997, Cox L et al. *J Allergy Clin Immunol.* 127: S1-55, 2011, Zuberbier T et al. *Allergy.* 65: 1525-1530, 2010)。また、イネ科花粉抗原特異的 SLIT を 3 年間実施した海外試験において、投与終了後も 2 年間効果が持続することが報告されており (Durham SR et al. *J Allergy Clin Immunol.* 129: 717-725, 2012)、本剤の海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (VO57 試験) においても、1 年間の投与により、投与終了後約 1 年間効果が持続する傾向が認められたこと (「<提出された資料の概略> (5) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験」の項参照) から、本剤の治療を複数年継続することで、治療終了後でも効果が持続する可能性があると考えられる。

以上より、本剤は投与開始後 2～4 ヶ月で効果が発現し、1 年間の投与終了後も有効性の持続はある程度期待できると考えられるものの、公表文献等も踏まえると、3 年以上の投与継続により、更なる効果の持続や増大が期待できると考える。

また、効果不十分例に対する本剤の投与継続の可否の判断時期については、減感作療法施行中は1年毎あるいは6～12ヵ月毎に症状を再評価することが推奨されている（Zuberbier T et al. *Allergy*. 65: 1525-1530, 2010、Cox L et al. *J Allergy Clin Immunol*. 127: S1-55, 2011）。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られる。したがって、本剤の投与後は1年毎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られることから、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本剤投与の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、再投与時の用法・用量について、安全性の理由等による短期休薬後の再投与、寛解後の再発に対する再投与の別に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（D1731試験）において、休薬後投与を再開する場合の用量は、漸増期（投与1～14日目）では休薬を開始した日の服薬予定用量、維持期（投与15日目～52週）では休薬前と同一の用量と規定していた。休薬後投与を再開した被験者のうち、投与再開日に副作用が認められた被験者の割合は、副作用により休薬し投与を再開した被験者で13.0%（3/23例）、副作用以外の理由により休薬し投与を再開した被験者で3.6%（13/361例）であり、例数は少ないものの、副作用により休薬した被験者では投与の再開により副作用が発現しやすい傾向が示唆された。また、休薬期間と副作用の発現との関連については、投与再開日に副作用が認められた被験者の割合は、休薬期間7日未満の被験者で4.1%（15/370例）、休薬期間7日以上 of 被験者で5.9%（1/17例）であり、特段の傾向は認められなかった。本試験において休薬後投与を再開した被験者における休薬期間は1～27日であったが、製造販売後には更に長期の休薬後に投与を再開する症例も想定され、医師が症例毎に、休薬期間の長さや休薬の原因となった有害事象の種類及び重症度等を考慮して再開時の投与量を判断し、必要に応じて初回投与時と同様に医師の管理下で投与を再開することが適切であると考えられる。

また、寛解後の再発に対する再投与について、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者に対し、再発時にSLITを再開した臨床試験において、初回治療時と同様の漸増投与が実施され、有効性が確認されたことが報告されていること（Marogna M et al. *J Allergy Clin Immunol*. 126: 969-975, 2010）から、本剤においても再発時の再投与により有効性が認められる可能性があると考えられる。前述した適切な投与期間、効果不十分の判断時期に関する説明のとおり、本剤の効果は治療終了後も一定期間持続すると推測され、寛解から再発までに長期間経過している可能性も考えられることから、再発時の再投与は、初回治療時と同様に漸増期より開始することが適切と考えられる。

機構は、以下のように考える。

適切な投与期間、効果不十分の判断時期、再投与時の用法・用量等の情報は本剤の治療を実施する上で重要な情報であるが、現時点ではこれらについて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、適切な投与期間、効果不十分の判断時期、再投与時の用法・用量等の情報について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られる。また、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、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。

#### (4) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、国内の診療ガイドライン等の記載に基づき、以下のように考える。

アレルギー性鼻炎の治療の中心はヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、鼻噴霧用ステロイド薬等の薬物療法であるが、これらは対症療法であるため、一時的な症状改善は期待できるものの投与を中止すると短期間で症状が再発する。これに対して減感作療法は、原因となる抗原を繰り返し投与することで、原因抗原に対する感受性を低下させる治療法であり、長期寛解と治癒が期待できる方法と考えられている。現時点で、本邦で承認されているダニ抗原を含有する減感作療法用製剤は SCIT 製剤のみであるが、SLIT は、より利便性の高い減感作療法として期待されている。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、SLIT は、新規アレルゲン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。以上より、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が、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、SCIT に対する SLIT の位置付けについては比較可能な情報は限られており、現時点で明確に結論することは困難であるが、当該情報は治療方法を選択する上で重要な情報となると考えることから、今後の検討課題であるとする。

#### (5) 効能・効果について

申請時の効能・効果は、「ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎（アレルゲン免疫療法）」と設定されているが、現状では「アレルゲン免疫療法」の呼称について十分なコンセンサスは得られていないと考えられることから、機構は、本剤の効能・効果を以下のように整備する必要があると考える。

[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

(下線部変更)

また、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（D1731 試験）において、ダニ抗原以外の抗原に対する特異的 IgE 抗体値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上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、「(3) 用法・用量について 2) 適切な投与期間、効果不十分の判断時期、再投与時の用法・用量等について」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、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

薬事法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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-02）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

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、そのための医療従事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 1 月 9 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	アシテアダニ舌下錠 100 単位 (IR) 、同舌下錠 300 単位 (IR)
[一 般 名]	なし
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 4 月 24 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に関する機構の判断は支持され、専門委員からは、臨床試験成績よりアレルギー性鼻炎の症状の改善に係る本剤の一定の効果が示されていると考えられ、ダニ抗原による SLIT の長期投与に関する海外公表文献等も踏まえると、本剤の減感作療法における有用性は期待できる旨の意見が出された。

#### (2) 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の用法・用量に関する機構の判断は支持され、専門委員からは、以下のような意見が出された。

- 本剤の用法・用量について、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旨を設定することは、個々の患者の反応性や副作用の程度を考慮した治療が可能となり適切と考える。
- 漸増期間の適宜延長を考慮すべき具体的な患者の状態等について、医療従事者及び患者向け資材等により情報提供することが適切と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本剤の用法・用量を以下のとおり整備するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の注意喚起を付すよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量] 通常、成人及び 12 歳以上の小児には ~~1 日 1 回朝食前に舌下投与する。1 日目 100 IR、2 日目 200 IR、3 日目 300 IR と漸増し、以後 300 IR を維持用量として継続投与する。~~ 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。

(下線部追記、取消線部削除)

[用法・用量に関連する使用上の注意]

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を指導すること。

### (3) 製造販売後の安全対策及び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を含む本剤の安全性に関する機構の判断は支持され、専門委員からも、以下のような意見が出された。

- ・ 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、及び SLIT 用製剤である本剤は医療機関外での投与が多いことを考慮すると、本剤の製造販売に当たっては、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。
- ・ 特に患者向け資材における注意喚起を徹底し、アナフィラキシーが発現する可能性も含めたリスク・ベネフィットを患者や家族が理解した上で治療に臨むことが重要である。

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)安全性について及び(6)製造販売後調査等について」の項における検討及び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21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22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 21 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
・ ショック、アナフィラキシー	・ なし	・ 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の確認		

表 22 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
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査（長期使用）	・ 市販直後調査 ・ 医療従事者向け資材の作成及び配布 ・ 患者向け資材の作成及び配布 ・ 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23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、効果不十分例に対する投与継続時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 23 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	長期使用（4年間）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年間
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
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景</li> <li>・既往歴/合併症</li> <li>・鼻炎重症度</li> <li>・調査対象薬剤の投与状況</li> <li>・併用薬剤</li> <li>・有効性評価</li> <li>・有害事象</li> </ul>

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。

### Ⅲ. 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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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、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。
[承認条件]	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>