ミティキュアダニ舌下錠　3,300JAU
ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
鳥居薬品株式会社に帰属するものであり、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

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び
添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

鳥居薬品株式会社

1.5 の略号及び用語の定義一覧

略号

略号	省略していない表現	
Der far	*Dermatophagoides farinae*	コナヒョウヒダニ
Der pte	*Dermatophagoides pteronyssinus*	ヤケヒョウヒダニ
DU	Development unit	アレルゲンの開発単位
FcεRI	Fcε receptor I	高親和性 IgE 受容体 I
HDM	House dust mite	室内塵ダニ
ICS	Inhaled corticosteroids	吸入ステロイド薬
ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IFN-γ	Interferon-γ	インターフェロンーγ
IgA	Immunoglobulin of isotype A	―
IgE	Immunoglobulin of isotype E	―
IgG	Immunoglobulin of isotype G	―
IL-4	Interleukin-4 (IL-5，IL-10，IL-12，IL-13 も同様)	インターロイキンー4 (IL-5，IL-10，IL-12，IL-13 も同様)
LABA	Long-Acting Beta-Agonist	長時間作用性吸入 β_2 刺激薬
SABA	Short-Acting Beta-Agonist	短時間作用性吸入 β_2 刺激薬
SCIT	Subcutaneous immunotherapy	皮下注射によるアレルゲン免疫療法
SLIT	Sublingual immunotherapy	舌下投与によるアレルゲン免疫療法
TGF-β	Transforming growth factor-β	トランフフォーミング増殖因子ーβ
WHO	World Health Organization	世界保健機関

用語の定義

用語	定義
既存 HDM エキス	アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ（*Der far* の HDM アレルゲンエキス）
スクラッチ	皮膚テスト実施時の傷のつけ方：切皮
舌下液	アレルゲンの抽出エキスを舌下に滴下する液剤
虫体	ダニの個体及びその集合体
ALK 社	デンマークに本社を置く製薬会社（ALK-Abelló 社）
Der f	*Der far* の抽出アレルゲンエキス
Der f 1	*Der far* 糞由来の主要アレルゲン
Der f 2	*Der far* 虫体由来の主要アレルゲン
Der p	*Der pte* の抽出アレルゲンエキス
Der p 1	*Der pte* 糞由来の主要アレルゲン
Der p 2	*Der pte* 虫体由来の主要アレルゲン
HDM SCIT	ダニアレルゲンエキスを用いた皮下注射によるアレルゲン免疫療法
HDM アレルゲンエキス	室内塵ダニの抽出アレルゲンエキス
TO-203	TO-203 舌下錠の開発コード
TO-203 原薬	TO-203 舌下錠の製造工程で用いられる *Der far* 及び *Der pte* の各抽出液（凍結液滴）。原薬として 2 種存在する。
TO-203 舌下錠	ALK 社から導入した HDM アレルゲン抽出物を成分とした錠剤。アレルゲン抽出物は個々に培養した 2 種の HDM（*Der far*，*Der pte*）より得られ，主要アレルゲンは Der f 1，Der f 2，Der p 1 及び Der p 2 である。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 HDM アレルギー性鼻炎及び喘息の社会的背景と疫学

1.5.1.1 HDM アレルギー性鼻炎及び喘息の社会的背景

室内塵ダニ（House dust mite，以下 HDM）アレルギーとは，HDM の虫体や糞に含まれるアレルゲンに対する IgE 介在性の過敏反応である。これらの粒子状物質は空気中に浮遊しているため，気道より取り込まれ，主に気道粘膜を介して免疫系を刺激し，アレルギー性鼻炎や喘息などの疾患を引き起こすと考えられる [1)]。

HDM アレルギー性鼻炎及び喘息は，本邦ではスギ花粉症と並ぶ重要なアレルギー疾患である。HDM は温暖湿潤な気候を好み，室内塵中のヒト皮屑，真菌，食品などを餌にして繁殖することから，日本のような気候帯の地域ではその感作率は高く，アレルギー性鼻炎や喘息などの重要なアレルギー疾患の原因アレルゲンとなっている。

1.5.1.2 HDM アレルギー疾患の疫学と患者数の推移

近年，季節性アレルギー性鼻炎（花粉症）の疫学調査は行われているものの，通年性アレルギー性鼻炎患者数の実態について，エビデンスの高い疫学的検討は少ないと考えられる。アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010[2)]によると，通年性アレルギーの患者数は増加傾向である。通年性アレルギー性鼻炎の有病率は，1998 年に 18.7%であったが，2008 年には 23.4%と上昇し，スギ花粉症の有病率 26.5%とほぼ同程度であった。

地域検討では，2012 年の報告で近江八幡市の小学 5 年生 618 名を対象にした調査 [3)]があり，1 つ以上のアレルギー疾患を有する小学生は 250 名（40.5%），うちアレルギー性鼻炎単独は 165 名(26.7%)であった。各アレルゲンの特異的 IgE 陽性率を見ると，HDM 陽性は 164 名/250 名(65.6%)とスギ陽性 142 名/250 名（56.8%）を上回っている。

また，大久保らによる 2011 年のインターネット調査 [4)]では，花粉症／アレルギー性鼻炎のためにアレルゲンテストを受けた成人 634 名及び小児 227 名のうち，ハウスダスト陽性はそれぞれ 44.6%及び 56.8%であり，HDM 陽性は 29.3%及び 47.1%であった。これらはスギ，ヒノキに次いで高かった。これらのことからも，HDM はアレルギー性鼻炎の原因の一つとして重要と考えられる。

一方，喘息に関しては，喘息予防・管理ガイドライン 2012[5)]によると，小児・成人の有病率ともに 1960 年代には 1%程度であったものが，近年小児で 10%以上，成人でも 6～10%程度まで増加している。

厚生労働科学研究赤澤班 平成 23 年度報告書 [6)]では，2010 年の調査と 2012 年の調査を比較し，成人喘息有病率は 7.7%から 8.7%に約 1.1 倍増加，有症率は 12.3%から 13.7%に約 1.1 倍増加したと報告している。また，同報告書では 2005 年と 2008 年の喘息有症率については，6～7 歳は 13.9%から 13.6%，13～14 歳は 8.8%から 9.6%と推移し，2005 年の成人（20～44 歳）の有症率は 8.1%であった。

前述の 2012 年の近江八幡市の小学 5 年生 618 名の調査 [3)]では，アレルギー疾患を有する小学生は 250 名（40.5%），うち喘息単独は 31 名（5.0%）であった。

アレルギー性鼻炎と喘息は異なる経路及び機序を介して発症するが，両者は密接に関連してお

り，両疾患が高い頻度で合併する。前述の大久保らによる 2011 年の調査[4]では，アレルギー性鼻炎成人患者1,200名のうち喘息を合併したのは12.7%, 小児400名のうち喘息を合併したのは23.3%であった。そして, 2011 年に発表された 15 歳以上の喘息患者を対象とした大規模疫学調査 SACRA study (Self Assessment of Allergic Rhinitis and Asthma)[7]では, 医師記入式調査票で評価した 13,656 名のうち，66.2%にあたる 9,035 名の喘息患者が鼻炎を合併していた。Copenhagen Allergy Study[8]によれば，1998 年の調査では，HDM アレルギー性鼻炎患者の 52.8%が HDM アレルギー性喘息にも罹患し，HDM アレルギー性喘息患者の 95%が HDM アレルギー性鼻炎にも罹患していた。

これら HDM アレルギー性鼻炎及び喘息の増加の原因は不明であるが，抗原量の増加が一因と考えられる。通年性アレルギーの主たるアレルゲンは HDM である。近年，日本人のライフ・スタイルは洋風化をたどり，暖房の完備や適度な湿度管理，気密住宅化といった住環境が HDM の生息を助長するものと考えられる。実際，榎本ら [9]によると，室内塵の単位面積あたりの指標としては，旧厚生省生活衛生局監修の「快適で健康的な住宅に関するガイドライン」で示されている 1,000 ng/m^2 以下（寝具，カーペット），5 ng/m^2 以下（フローリング）があるが，首都圏在住のアレルギー性鼻炎有症者 65 世帯を調査したところ，寝具においては単位室内塵重量当たり平均 7.2 μg/g dust，単位面積当たり 3,700 ng/m^2 であった。これは，アレルゲン感作をすると言われる 2 μg/g dust を上回り，さらに喘息を発症するとされる 10 μg/g dust を上回る世帯は 48%もあった。カーペットも同様の結果で，フローリングはやや少ないものの，同ガイドラインを満足している世帯は皆無であった。

HDM の増加は通年性アレルギー性鼻炎及び喘息の増加につながることから, これらの影響により，患者が増加していると考えられる。

1.5.2　HDM アレルギー性鼻炎及び喘息の治療とアレルゲン免疫療法の位置づけ

アレルギー疾患に関する研究の成果として，発症機序，悪化因子等の解明が徐々に進みつつあるが，その免疫システム・病態はいまだ十分に解明されていないため，アレルギー疾患に対する完全な予防法や根治的治療法がなく，治療の中心は，アレルゲン回避をはじめとした生活環境確保と薬物療法による長期的な対症療法となっているのが現状である。アレルゲン回避は，それが患者にとって可能であれば非常に有効な対策となるが，現代の住環境や自然環境を考えれば，多くの患者にとって実行が困難である。薬物療法としては，主として抗ヒスタミン薬，ケミカルメディエーター遊離抑制薬，β_2 刺激薬，ステロイド製剤，あるいは最近ではロイコトリエン拮抗薬，サイトカイン阻害薬などが使われている [10]。しかしながら，これらの薬剤は症状を緩和させることはできるが，投与をやめれば症状が現れ，長期的な寛解は望めない。

一方，アレルゲン回避と薬物療法の他に，アレルゲン免疫療法も基本治療の一つであり，最近になってその存在が見直されてきている。アレルゲン免疫療法は，アレルゲンの曝露によるアレルゲンに対する免疫学的な耐性の増強を目的とした治療法である。その作用機序は必ずしも確立されたものではないが，アレルゲンに対する IgG 抗体等の遮断抗体の産生，IgE 抗体の産生抑制，調節性 T 細胞の活性化，あるいは 1 型ヘルパーT 細胞と 2 型ヘルパーT 細胞のバランスの改善などが考えられている [11]。アレルゲン免疫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，喘息や鼻炎などのアレルギー疾患の根治療法として期待されて

いる[12]。これらのアレルギー疾患は，アレルゲン曝露が避けられない環境下では経時的に悪化することから，早期のアレルゲン免疫療法の導入が有効と考えられる。

2013 年には，一般社団法人日本アレルギー学会より，学会見解として以下のような「基本的考え方」が発表された[13]。

- アレルゲン免疫療法は，アレルゲン回避指導とともに行えば疾患の自然経過を改善できる点で，対症療法である通常の薬物療法とは明確に異なる意義を有している。
- 一定の充分な期間にわたり正確にこの治療を行った場合には，効果が長期間持続し，薬物の使用量を減らすことができる。
- ダニ・アレルギー患者に本療法を行った場合，個々の患者の新規アレルゲンに対する感作が抑制されることが報告されている。
- アレルギー性鼻炎患者に本療法を行った場合，その後の喘息発症頻度が抑制されることも報告されている。
- アレルゲン免疫療法の対象疾患としては，花粉症，アレルギー性鼻炎，気管支喘息，ハチ毒アレルギーが現時点では一般的である。
- 方法として，注射による皮下免疫療法が標準的である。

1.5.3 アレルゲン免疫療法の歴史と発展

1.5.3.1 アレルゲン免疫療法の歴史

Dr. Noonらによって，1911年に皮下注射によるアレルゲン免疫療法（SCIT：Subcutaneous immunotherapy）が報告[14]されて以来，アレルゲン免疫療法は既に100年以上の歴史を持つ治療法であり，これまでも多くの臨床試験が実施されてきている。WHO position paperでは，実施された臨床試験結果を踏まえてアレルゲン免疫療法の有効性が示されており，アレルギー疾患を治癒又は長期寛解させることのできる治療法とされてきた[12]。

本邦においても，鳥居薬品株式会社（以下当社）が 1963 年から各種 SCIT 用製剤を上市し，1960～70 年代にはアレルギー性鼻炎や喘息に対してアレルゲン免疫療法が盛んに行われていた。1980 年代に入り，鼻噴霧用ステロイド薬や第二世代抗ヒスタミン薬が登場し，アレルギー性鼻炎においてはこれら薬剤の服薬が簡便で即効性があったことから，アレルゲン免疫療法の実施は徐々に減っていった。喘息についても，1990 年代以後に短時間作用性吸入 β_2 刺激薬（SABA），長時間作用性吸入 β_2 刺激薬（LABA）や吸入ステロイド薬（ICS）といった薬剤が広く普及したことで，アレルゲン免疫療法の実施は減っていったと考えられる。

SCIT 実施の減少の理由は，上記薬剤の普及の他にも，治療開始から効果を発現するまでに時間がかかること，アナフィラキシーという全身性反応の発現リスクがあること，維持期に達するまでに頻回の通院を長期間要すること，見合った診療報酬が設定されていないこと，薬剤調製と準備の手間がかかること，本邦においては標準化されたアレルゲン製剤はスギ花粉のみであること等が挙げられる。しかしながら，近年，通年性アレルギー疾患の患者数，季節性アレルギー疾患の患者数ともに増加傾向にあること，有効な薬剤は登場したもののそれらはあくまでも対症療法であることから，疾患の自然経過を改善するアレルゲン免疫療法に再び脚光が集まりつつある。

1.5.3.2　欧州における舌下投与によるアレルゲン免疫療法（SLIT：Sublingual immunotherapy）の発展

SCITの問題を解決するために，種々の投与経路による検討が試みられ，その中でも有効性と安全性の観点からSLITが有用であるとして，今日欧州では広く実施されるようになっている。

欧州において，SLITに関する報告がなされるようになったのは1980年代からであるが，その有効性と安全性が報告されるようになって以降，1990年頃から20年余りの間にSLITは急速に普及してきた。当初SLITは，アレルゲンの抽出エキスを舌下に滴下する液剤（以下舌下液）であった。近年，保管・管理の利便性の観点から錠剤の開発も行われるようになり，イネ科植物の花粉抽出エキスを錠剤化した製剤が，プラセボを対照とした比較試験を実施して承認を取得し，欧州で販売されている。

1.5.4　アレルゲン免疫療法の臨床的位置付けとメカニズム

1.5.4.1　SLIT と SCIT の臨床的位置付けと異同

アレルゲン免疫療法は，アレルギー性鼻炎や喘息に代表されるアレルギー疾患に対して，疾患の原因となるアレルゲンを直接治療に用いる療法であり，その主要な目的は，アレルゲンに対する反応を減弱させることにより炎症反応を低下させ，その結果として疾患の進展を防ぐことにある[12)]。アレルゲン免疫療法は対症療法とは異なり，アレルギー疾患を根治あるいは長期寛解させる唯一の治療法であるとされ，また，鼻炎患者での喘息発症の抑制，他のアレルゲンに対する新規感作の抑制といったアレルギー進展の自然変遷を変更させることが期待される治療法である[15)]。

SCITは，1911年に初めて実施されて以来，現在でも標準的なアレルゲン免疫療法として位置づけられている。しかしながら，1986年にSCITによる致死的なアナフィラキシーの報告[16)]があり，SCITの安全性に警告がなされたことから，皮下以外の投与経路によるアレルゲン免疫療法が注目されるようになった。1986年に，最初のSLITによるrandomized controlled trialが報告[17)]された後，数多くのSLITの臨床試験が実施され，1993年にEuropean Academy of Allergy and Clinical Immunology（EAACI）がposition paperにて「SLITはhyposensitizationの“promising route”である」ことを認め[18)], 1998年にWHO[12)]が, 2001年にWHO - ARIA（Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma）[19)]が, SLITは成人及び小児においてSCITの代替可能な治療法であることを認めている。また，2009年のWAOのposition paper[15)]には小児も含めてSLITの有用性が明記され，現在，SLIT及びSCITは，アレルゲン免疫療法の代表的な投与方法として確立されている。

アレルゲン免疫療法の有効性に関しては，複数のメタ解析[20) 21) 22) 23) 24)]から，アレルギー性鼻炎及び喘息患者において，SLIT及びSCITともに有効であることが明らかになっている。しかしながら，SLITの歴史はまだ20年程度であり，SCITに比べるとエビデンスは少なく，特に至適用量に関する情報が不足している[15)]。SCITとの効果の違いについては，SLITとSCITの大規模なdouble-blind placebo-controlled head-to-head studyは実施されていない。最近のメタ解析の結果[24)]からは，SLIT及びSCITともにプラセボに対する優越性が実証されているものの，SCITの方がSLITよりも大きな臨床的ベネフィットが得られることが示唆されている。ただし，この点については，SLITにおける至適用量の検討も含めて更なるエビデンスの集積が必要であると考察されている。

アレルゲン免疫療法の安全性に関しては，SCITでは，注射部位の痛みや局所反応の他に，全身

性のアレルギー症状や稀にアナフィラキシーショックを発現することがあり，死亡例も報告されている[25) 26) 27)]。投与は極低用量から開始して徐々に維持量まで増量する必要があるため，維持期に至るまでの長期間，頻回に通院しなければならない。また，5歳未満の小児に対しては安全性の面から相対的禁忌とされている[12)]。一方のSLITでは，有害事象は投与部位に関連した局所反応が比較的高頻度に発現するものの，殆どが軽度で速やかに回復する症状であり，全身性のアレルギー症状やアナフィラキシーの発現はSCITに比べはるかに少なく，これまでに死亡例は報告されていない。また，5歳未満の小児でもSLITの安全性プロファイルは変わらないことが示唆されている[28)]。

SLITは，SCITに比べて安全性に優れていることから，在宅での投与が可能とされている[15)]。しかしながら，全身性のアレルギー症状やアナフィラキシーの発現する可能性はゼロではないことから，SLITにおいても教育研修を受けた医師が処方し，初回投与は医師の管理下にて投与される必要があり，患者及び家族に対して正しい使用方法について指導・注意喚起する必要がある。

今日，SLITが海外で普及してきた理由としては，SCITと比較した安全性の高さによるところが大きいと推察される。WAOのposition paperでは，58試験の包括的なレビューにおいて，3,984例中SLITに関連する重篤な有害事象が14件報告されているが，致死的あるいはアナフィラキシーとして報告された事象はなかったと記されている[15)]。

現時点でのSCITと比較したSLITの最大のメリットは，アレルギー反応による全身性の副作用を発現する可能性が低い点にあると言える。

1.5.4.2　アレルゲン免疫療法の効果発現メカニズム

アレルゲン免疫療法は，I型アレルギーに対して有効性が示されているものの，その効果発現メカニズムは未だ十分に解明されていない。しかしながら，1型ヘルパーT細胞と2型ヘルパーT細胞のバランスの改善，調節性T細胞（Treg細胞）の活性化，特異的IgEの産生抑制，アレルゲンに対するIgGやIgA等の遮断抗体の産生など，免疫応答の変容を導くことが知られており，これらが免疫寛容を誘導するメカニズムに関与していると考えられている[11) 12) 15)]。なお，詳細は「1.5.7.1.1　効力を裏付ける試験」に記載した。

1.5.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

HDM SCIT 用製剤は欧米諸国で販売され，長期にわたる使用実績があり，HDM アレルギー性鼻炎及び喘息に対する有効性は確立されている。しかしながら前述のとおり，SCIT にはいくつもの欠点があり，SCIT の対象となるアレルギー患者数が制限されてきたのが現状である。そのため，近年は SCIT の欠点を補う投与方法として SLIT が検討されてきた。この口腔粘膜を介した新たな投与経路は，SCIT と同様の有効性を示しながら，患者や医療機関にとっての安全性や利便性をもたらした。しかしながら，これまでの SLIT 製剤は舌下液であり，製剤の安定性と冷所保存（2～8°C）が必要という点では更なる改善が求められていた。

TO-203 舌下錠は，ALK-Abelló 社（以下 ALK 社）で創製された，2 種の HDM（*Der far* 及び *Der pte*）由来のアレルゲンエキスを含む SLIT 用錠剤である。当社は，HDM アレルギー性鼻炎及び喘息に対する免疫療法の日本での普及を目指し，ALK 社から導入して開発することとした。TO-203 舌下錠（ALK HDM 錠）は日[redacted]の [redacted]において開発段階にあり，本邦において当社が，欧州に

おいて ALK 社が，米国においては［redacted］（以下［redacted］社）がそれぞれ臨床試験を実施している。

ALK-Abelló 社（ALK 社）

ALK 社はデンマークに本社をおくアレルギー領域に特化した製薬会社であり，アレルギーの診断，治療及び予防に関わる研究開発を行うとともに，診断薬及び治療薬の製造・販売を行っている。

ALK 社は HDM SCIT 用製剤として Alutard SQ（EU にて販売）及び Allergenic Extract Standardized Mite（米国，カナダ等にて販売）などを，HDM 舌下液として SLITone^{PLUS} などを製造・販売している。

1.5.6　品質に関する試験

TO-203 舌下錠の原薬の品質試験については，ALK 社にて実施した。

TO-203 原薬の安定性試験は，ICH ガイドライン「Q1A（R2）ability Testing of New Drug Substances and Products」に基づき，長期保存試験（-20°C）を 20［redacted］年［redacted］月より開始した。原薬は長期保存試験の結果，［redacted］ヵ月安定であった。なお，長期保存試験は継続中である。

TO-203 舌下錠の製剤の品質試験については，鳥居薬品株式会社及び ALK 社にて実施した。

TO-203 舌下錠の製剤の安定性試験は，平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき，長期保存試験（25°C，60%RH），加速試験（40°C，75%RH）及び苛酷試験（光）を 20［redacted］年［redacted］月より開始した。これら加速試験の結果及び長期保存試験の途中経過に基づき，暫定的に製剤の有効期間を室温で 24 ヵ月と設定した。なお，長期保存試験は継続中である。

1.5.7　非臨床試験の概略

TO-203 舌下錠は *Der far* 及び *Der pte* の 2 種の室内塵ダニから抽出したアレルゲンエキスを混合したものである。欧州においては，近年，Homologous Group という概念が導入されている。これは，同種グループに属している場合，安定性，有効性及び安全性が得られているアレルゲンエキスのデータから，同種グループに属する別のアレルゲンエキスのデータを推定することができる[29]というものである。*Der far* 及び *Der pte* の 2 種では，高い相同性を有するアレルゲンが存在していることから，ダニの同種グループ（*Dermatophagoides* 種）とされている[30]。したがって，同種グループのアレルゲンを用いて有効性及び安全性を評価することは欧州医薬品庁（European medicines agency）当局によりその方針は了承されていることから，HDM 製剤の非臨床試験において，同種グループの異なるアレルゲンエキスを用いることは問題がないと考えている。

今回の申請は，TO-203 舌下錠について，［redacted］相談（20［redacted］年［redacted］月［redacted］日薬機審長発第［redacted］号）及び［redacted］相談（20［redacted］年［redacted］月［redacted］日薬機審長発第［redacted］号）を経た上で，ALK 社の HDM エキス及び TO-203 原薬，当社の HDM エキス及び TO-203 舌下錠を用いて得られた非臨床試験データを利用して評価を行った。

1.5.7.1　薬理試験

HDM アレルゲンエキスによるアレルゲン免疫療法の有効性は確立されている[31) 32)]と判断し，動物を用いた効力を裏付ける試験を新たに実施せず，公表文献等を用いて文献的考察を行った。

HDM アレルゲンエキスによる免疫療法（SLIT）については，これまでに実施された臨床試験や臨床使用経験から，ヒトにおける安全性プロファイルが十分に把握出来ていると判断し，副次的薬理試験，安全性薬理試験は実施せず，マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験の結果及び既承認のアレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ（既存 HDM エキス）を用いた一般薬理試験の結果から評価した。

1.5.7.1.1　効力を裏付ける試験

本剤を用いた動物での効力を裏付ける試験は実施していない。公表文献等より本剤の薬理作用を考察した。

アレルゲン免疫療法は，I 型アレルギーに対して有効性が示され，アレルギー患者に比較的高用量のアレルゲンを繰り返し投与することで，免疫寛容を目指すものである。アレルゲン免疫療法の効果発現機序は，未だ十分に解明されていないが，公表文献等により以下のような作用機序が示唆されている（図 1.5-1）。

(1) 抗原提示細胞によるアレルゲンの補足（作用の起点）[31) 33)]

SLIT はアレルゲン投与部位（舌下粘膜）において，アレルゲンが抗原提示細胞である樹状細胞に捕捉され，顎下リンパ節のような近傍のリンパ組織に輸送される。その後，樹状細胞からリンパ球に抗原提示され，一連の免疫応答が促される。そのため，抗原提示細胞によるアレルゲンの捕捉がアレルゲン免疫療法の起点として重要である。

口腔内舌下粘膜下樹状細胞は，IgE 受容体の FcεRI を多く発現していることが報告されており[33) 34)]，SLIT は，投与部位でこの樹状細胞によって効率的にアレルゲンが捕捉され，近傍のリンパ節に移行し，免疫応答が促されるものと考えられる。

(2) アレルギー反応の抑制（効果発現）

I 型アレルギー反応は，原因アレルゲンとの接触により生じる即時型のアレルギー反応である。I 型アレルギー反応では，Th2 細胞から IL-4，IL5 及び IL-13 が分泌され，好酸球が活性化され，組織の炎症反応を悪化させる。加えて，B 細胞では特異的 IgE 産生の亢進が誘導される。アレルゲンが，IgE の結合した肥満細胞に結合すると，肥満細胞の脱顆粒を惹起し，種々のアレルギー反応を起こすことが知られている。I 型アレルギー患者にアレルゲン免疫療法を行うと，以下の様な免疫反応が誘導され，最終的には原因となるアレルゲンに対して，免疫寛容（減感作又は脱感作）を獲得し，アレルギー反応（症状）が抑制されると考えられている。

1) Th2 細胞増加の抑制及び Th1 細胞の増加[15) 31)]

アレルゲン免疫療法を行うことにより，Th1細胞からTh1サイトカイン（IFN-γ及びIL-12の分泌が増加し，Th2サイトカインの分泌が抑制される。その結果，Th2細胞増加を抑制し，

相対的にTh1細胞の増加を促す。

2) Treg 細胞の誘導

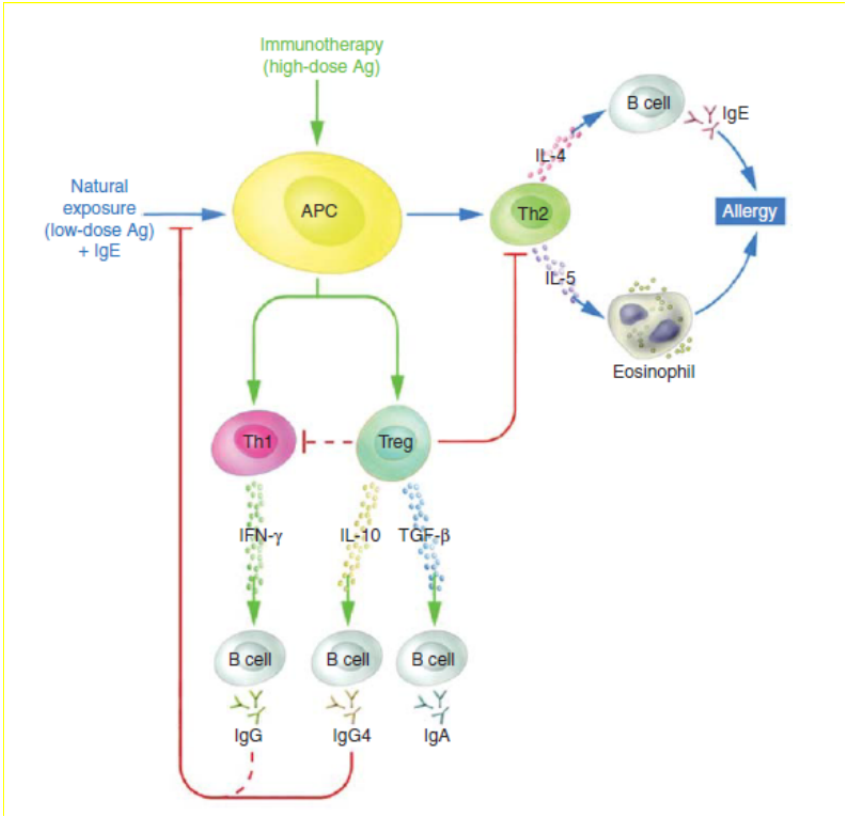
アレルゲン免疫療法を行うと，IL-10やTGF-βが増加することが報告されている[15) 31) 35)]。これは，Treg細胞の増加を示唆し，抑制性サイトカイン（IL-10及びTGF-β）は，B細胞からのIgE産生を抑制し，さらに抗原特異的IgGやIgAの産生を促すと考えられる。

3) 抗原特異的 IgG4 及び IgA の増加

アレルゲン免疫療法を行うことにより，血清中の抗原特異的 IgG の増加が報告されている。増加した抗原特異的 IgG（特に IgG4）は，抗原特異的 IgE と競合することにより，アレルゲンが肥満細胞に結合した抗原特異的 IgE と結合することを阻害し，結果として肥満細胞の脱顆粒を抑制すると考えられている。

SLIT では，アレルゲン製剤は口腔内舌下（舌下粘膜）に投与されることから，その特徴としてアレルゲンに対する粘膜免疫反応が考えられる。粘膜免疫反応では抗原特異的 IgA の増加が報告されている[36) 37)]。抗原特異的 IgA は，粘膜においてアレルゲンと IgE との結合を競合的に阻害し，IgE 依存的な反応を抑制する可能性が考えられ，アレルゲンの侵入路と考えられる気道粘膜（鼻腔，口腔及び気道）で，SLIT における免疫寛容に関与する可能性が示唆されている。動物実験においては，鼻腔洗浄液及び肺胞洗浄液中の抗原特異的 IgA 量が，舌下投与の量と期間に比例することが報告されている[38)]。

図 1.5-1 アレルゲン免疫療法の作用機序



APC: Allergen-presenting cells; IFN-γ: Interferon gamma; TGF-β: Transforming growth factor-beta; Th: T-helper cell; Treg: T-regulatory cell.　　Eifanらの文献[31)]より抜粋

1.5.7.1.2　副次的薬理・安全性薬理

TO-203 舌下錠は，HDM アレルゲンを含む製剤で，HDM アレルゲンが免疫系に作用し，免疫寛容を誘導する作用を有すると考えられる。これらの作用は，欧米における HDM SCIT 製剤の使用経験，本邦における治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL，同皮下注「トリイ」100,000JAU/mL 及び TO-203 舌下錠の治験成績においても確認されているが，HDM アレルゲン製剤のヒトにおける使用経験及び治験においては免疫系への作用以外に明らかな作用は認められていないため，新たに本剤の副次的薬理試験は実施しなかった。

TO-203 舌下錠の安全性薬理プロファイルに関しては，マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験の結果を基に考察した。マウスに TO-203 原薬を 0.9，3.5，14 DU/head/日の用量で，1 日 1 回舌下投与（14 DU/head は 5-20 分間隔で二回に分けて投与）し，投与及び回復期間（投与期間終了後の 4 週間の休薬期間）中の一般状態観察，体重並びに摂餌量を評価したところ，いずれの投与群においても死亡例は認められず, 一般状態観察, 体重及び摂餌量についても影響は認められなかった。

また，既承認のアレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ（既存 HDM エキス）を用いた一般薬理試験（ラット，イヌ）の結果では，中枢神経系，呼吸及び心血管系に対する影響は認められなかった。

以上のことから，TO-203 舌下錠の副次的薬理・安全性薬理作用プロファイルでは，特記すべき事項はないと判断した。

1.5.7.1.3　薬力学的薬物相互作用試験

以下の理由で，本剤の薬力学的薬物相互作用は実施していない。

(1) 本剤の作用に与える影響

非選択的 β 遮断薬の併用により，アレルゲンエキス製剤によるアレルギー反応が強く現れることがあるが，既に知られている現象である [39]。

(2) 併用薬の作用に与える影響

これまでにアレルゲンエキス製剤が，併用薬（アレルギー治療薬）の作用に影響を与えるという報告はされていない。

1.5.7.2　薬物動態試験

これまでに HDM アレルゲンエキスを用いての薬物動態試験は実施しておらず，以下のように考察が可能と考え，TO-203 舌下錠を用いた薬物動態試験は実施していない。

(1) 文献調査

HDM アレルゲンエキスをヒトに舌下投与した際の薬物動態について, [^{123}I]Der p 2 をヒトに単回舌下投与後（6 分間保持した後に飲み込み）の放射能の解析結果が報告されている [40]。投与後 15 秒～10 分の[^{123}I]Der p 2 の取り込みに関するシンチグラフィー解析の結果，舌下に保持している 6 分間は頭部及び頸部における放射活性の取り込みに変化はなく，飲み込んだ後，食道から胃にかけて放射能が検出された。また，投与後口腔内には[^{123}I]Der p 2 由来の放射能が持続的に検出され，3 時間後も投与した放射能の 3%が検出された。血漿中放射能は 6 分の保持の間は検出されず，飲み込んだ後に上昇し，1～2 時間後に放射活性は最高値を示した。血漿を用いて HPLC による解析を行ったところ，検出された放射活性の検出時間にはば

らつきがみられ，単一のアレルゲンタンパク質としてではなくヨード及び様々な大きさのペプチドの存在が示唆された。

(2) [^{125}I]Cry j 1 のラット単回舌下投与試験 [51)]

(3) シダトレン®スギ花粉舌下液申請資料として，スギ花粉エキスに含まれるスギ主要アレルゲンの 1 つである Cry j 1 をヨード（^{125}I）で標識した[^{125}I]Cry j 1 をラットに単回舌下投与し，体内動態（血漿中放射能濃度及び分布）を検討している。投与後 4 時間までの血漿中放射能濃度は，投与後 4 時間まで経時的に上昇し，各組織の放射能濃度は投与後 30 分から徐々に上昇した後，投与後 4 時間でほとんどの組織で最高濃度を示した。投与後 4 時間では肺が最も高く，次いで甲状腺，気管が高く，血漿中放射能濃度のそれぞれ 327.67 倍，236.07 倍及び 98.02 倍を示した。顎下リンパ節，胃及び腎臓は血漿中放射能濃度のそれぞれ 1.99 倍，1.67 倍，1.61 倍を示した。舌下投与時の顎下リンパ節に比較的放射能が多く分布する特徴が見られた。

以上，文献報告及びシダトレン®スギ花粉舌下液申請資料として実施した[^{125}I]Cry j 1 のラット単回舌下投与試験での試験結果から，舌下投与された HDM アレルゲンタンパク質は，口腔内舌下投与部位から吸収され血中へ移行する可能性は極めて低い。また，飲み込まれた HDM アレルゲンタンパク質は，タンパク質の性質として一般的に知られているように，消化管中で消化酵素により分解を受けること，また血中に吸収された場合も速やかに代謝を受けることが推測される。

1.5.7.3　毒性試験

1.5.7.3.1　単回投与毒性試験

HDM エキス舌下製剤による免疫療法（SLIT）については，これまでに実施された臨床試験や臨床使用経験から [15) 31)]，ヒトにおける安全性プロファイルが把握できていると判断されることから，新たに単回投与試験を実施する必要性は低いと考え，非げっ歯類での単回投与毒性試験を実施しなかった。

(1) 鳥居薬品の HDM エキス製剤（Der f）のマウス及びラット単回皮下投与毒性試験

既存 HDM エキス（Der f）の安全性検討として，マウス及びラットに単回皮下投与毒性試験を実施した。HDM エキス製剤（Der f）（マウス：10～45 mL/kg，ラット：7.5～60 mL/kg）を皮下投与すると，15 mL/kg 以上の投与により，マウス及びラットともに死亡例が認められた。死亡例は，グリセリン投与群にも認められ，死亡率は両群間で差はなかった。HDM エキス投与による急性毒性は，グリセリンに起因すると判断した。グリセリンに起因すると考えられる一般状態観察の変化がみられたが，剖検所見には異常は認められなかった。

(2) ALK 社の HDM エキス製剤（Der p）のマウス及びラット単回皮下投与毒性試験

HDM エキス製剤（Der p）の安全性検討の一環としてマウス及びラット単回皮下投与毒性試験を行った。HDM エキス製剤（Der p）を 8 mg/kg あるいは 80 mg/kg の用量でマウス及びラットに単回皮下投与（10 mL/kg）したところ，80 mg/kg 投与により，一部のマウスで投与部位の脱毛及び創傷がみられたが，その他の毒性所見は認められなかった。また，8 mg/kg 投与による毒性所見は認められなかった。

(3) マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験における単回投与毒性に関する評価

TO-203 原薬をマウスに単回舌下投与したときの急性毒性兆候に関しては，マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験の初回投与の結果を元に評価した。マウスに 0.9，3.5，14 DU/head/日の用量で，1 日 1 回舌下投与（14 DU/head は 5-20 分間隔で二回に分けて投与）し，初回投与日及び翌日の一般状態観察，体重並びに摂餌量を評価したところ，いずれの投与群においても被験物質に起因した死亡例は認められず，一般状態観察の変化も認められなかった。体重及び摂餌量は，被験物質投与群と陰性対照群（精製水を被験物質と同様の方法で舌下投与）との間で差は認められなかった。以上の結果より，本試験条件下では，マウス単回舌下投与における概略の致死量は，14 DU/head/日（体重当たり，今回の第 II/III 相臨床試験で投与された最高臨床用量の約 1,100～約 1,900 倍）を上まわる量と判断した。

(4) ラット 3 日間反復経口投与毒性試験（小核・コメットコンビネーション試験）における高用量投与後の急性毒性兆候の評価

TO-203 原薬をラットに少数回経口投与したときの急性毒性兆候に関して，ラット 3 日間反復経口投与毒性試験（小核・コメットコンビネーション試験）の結果を元に評価した。ラットに 250, 500 及び 1,002 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回の計 3 日間強制経口投与し，各投与日の一般状態観察及び体重を評価したところ，いずれの投与群においても死亡例は認められず，一般状態観察の変化も認められなかった。体重は，被験物質投与群と陰性対照群（精製水を被験物質と同様の方法で強制経口投与）との間で差は認められなかった。以上の結果より，本試験条件下では，ラットにおける概略の致死量は，1,002 mg/kg（今回の第 II/III 相臨床試験で投与された最高臨床用量の約 48,000～約 81,000 倍）を上まわる量と判断した。

1.5.7.3.2　反復投与毒性試験

TO-203 原薬のマウスを用いた 26 週間反復舌下投与毒性試験（投与量：0.9, 3.5, 14 DU/head/日）では，被験物質投与に起因した死亡例はみられず，全身毒性及び臓器毒性を示唆する変化も認められなかった。無毒性量は 14 DU/head/日（体重当たり，今回の第 II/III 相臨床試験で投与された最高臨床用量の約 1,100～約 1,900 倍に相当）と考えられた。

また，ALK 社及び当社が実施した TO-203 原薬を用いた非臨床試験成績において特に毒性所見が認められなかったこと，ALK 社及び当社が実施した臨床成績においても特記すべき重大な副作用も報告されておらず，文献的にも HDM アレルゲンエキス製剤での豊富な臨床使用経験があることから，ヒトにおける安全性プロファイルは十分に把握出来ていると判断し，非げっ歯類を用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験は新たに実施する必要がないと判断した。

1.5.7.3.3　遺伝毒性試験

TO-203 舌下錠の遺伝毒性試験として 3 つの試験を実施した。細菌を用いる復帰突然変異試験では復帰突然変異を示さなかった。ほ乳類培養細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いる染色体異常試験-1 では S-9 mix の非存在下 20 時間処理の 3000 μg/mL 以上で染色体異常（構造異常）出現細胞数が増加した。S-9 mix 存在下及び非存在下 3 時間処理では，4,985 μg/mL の最高用量を含むすべての用量で染色体構造異常の増加は認められなかった。このことから，本剤の染色体異常誘発性の再現性を確認するために，新たに 3 ロットを用い，染色体異常試験-2 を実施したところ，染色体異常試験-1 で観察された染色体異常を示す細胞数の増加は認められなかったため，再現性は確

認されなかった。したがって，ほ乳類培養細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いた本剤の染色体異常誘発性に関して，陰性と判断した。ラットを用いた小核・コメットコンビネーション試験では，今回の第II/III相臨床試験で投与された最高臨床用量の約48,000～約81,000倍高い用量（体重換算）でも結果は陰性であった。

In vitro 遺伝毒性試験条件下では，高濃度の被験物質が用いられるため，しばしば非薬剤特異的反応を引き起こすことが報告されていること，細菌を用いる復帰突然変異試験の結果からTO-203原薬には変異原性を有する成分はないと示唆されること，第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における最高臨床用量の約48,000～81,000倍高い用量（体重換算）で実施した *in vivo* ラット小核・コメットコンビネーション試験が陰性であったことから，ほ乳類細胞（ヒト抹消血リンパ球）を用いる染色体異常試験-1でみられた染色体構造異常は，*in vitro* 試験系での極端な試験条件下に起因したものであり，生物学的意義のない陽性反応であると考えられた。

以上の結果から，TO-203舌下錠が生体内で遺伝毒性を示す可能性は極めて低いものと考えられた。

1.5.7.3.4　がん原性試験

本剤を用いた遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験，*in vivo* ラット小核・コメットコンビネーション試験）の結果より，本剤がヒトにおいて発がん性を有する可能性は極めて低いと判断した。

本邦におけるTO-203舌下錠の第II/III相臨床試験及び欧州における治験において，悪性腫瘍関連の副作用は報告されていない。

また，HDMは自然界に常在し，ヒトは高頻度にHDMアレルゲンに暴露されている。加えて，長年臨床で使用されているHDM SCIT用製剤でがん原性が示唆されるような副作用は報告されていない。

以上から，ヒトにおいて本剤の発がんリスクは極めて低いと考えられることから，がん原性試験は実施しなかった。

1.5.7.3.5　生殖発生毒性試験

HDMは自然界に常在し，ヒトは常時HDMアレルゲンに暴露されている。加えて，長年臨床で使用されているHDMアレルゲンエキス製剤で生殖発生毒性が示唆されるような副作用は報告されていない。申請時に必要とする非臨床試験データパッケージのうち生殖発生毒性試験に関しては，TO-203舌下錠の[redacted]相談（P[redacted]）及び[redacted]相談（P[redacted]），並びに[redacted]の[redacted]相談（P[redacted]）での意見をふまえ，[redacted]

(1) [redacted]

(2) [redacted]

[redacted]

1) 文献調査

ダニアレルギー患者（ダニアレルゲンに日常的に高暴露されているヒト）における催奇形性等の胎児への影響に関する疫学的調査は，極めて限定的であるが，アレルゲン免疫療法に対する 3 報の文献報告（SLIT で 1 報，SCIT で 2 報）がある[41) 42) 43)]。アレルギー性鼻炎及び喘息（HDM アレルギーとは限定されていない）の患者で，妊娠期間中に免疫療法を受けた女性を対象に調査したところ，いずれもアレルゲン免疫療法を受けていない妊婦及び一般集団と比較して，アレルゲン免疫療法を受けた妊婦における中絶，新生児死亡，早産，妊娠中毒症及び先天性奇形の発生率は増加しないことが報告されている。

2) 国内の治験における安全性情報

国内治験により TO-203 舌下錠でアレルゲン免疫療法を行った 6 例の妊娠例では 4 例が健康新生児を出産している。

3) ALK 社が有している安全性情報

ALK 社が蓄積している安全性情報では，ALK 社が[redacted]で開発中の TO-203 舌下錠での臨床試験及び既存の HDM SCIT 用製剤の安全性データベースにおいて妊娠例が確認されたが，文献報告されている疫学的情報（妊娠期間を通してアレルゲン免疫療法を実施）での結果の範囲を超えるものではないと判断された。

(3) 胚・胎児発生に関する試験（III 試験）に関しては，マウスを用いて TO-203 原薬で胚・胎児発生試験を行ったところ，胚・胎児発生に対する影響はみられなかった。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（今回の第 II/III 相臨床試験で投与された最高臨床用量の約 7,500 倍に相当）であった。また，胚・胎児への影響に関する疫学情報等については，前述したとおり文献情報及び ALK 社の蓄積している安全性情報からの調査結果より，胚・胎児発生に影響はないものと考えられた。

1.5.7.3.6　局所刺激性試験

ウサギを用いた 7 日間反復舌下投与による口腔内粘膜刺激性試験（投与量：12, 24 DU/head/日）では，TO-203 舌下錠投与部位の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異常は認められなかった。以上から，TO-203 舌下錠には口腔内粘膜刺激性はないと考えられた。

1.5.7.3.7　その他の毒性試験

欧米における HDM アレルゲンエキス製剤の使用実績から，その安全性プロファイルは把握できていることから，その他の毒性試験は実施しなかった。

1.5.8　臨床試験の概略

1.5.8.1　臨床開発計画

本邦における臨床試験の実施に際しては，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下 PMDA）と 20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談，20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談を行

い，その助言を踏まえて実施することとした。

[redacted]相談：治験相談番号：P[redacted]
対面助言区分：[redacted]相談
相談実施年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
相談記録：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　薬機審長発第[redacted]号

[redacted]相談：治験相談番号：P[redacted]
対面助言区分：[redacted]相談
相談実施年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
相談記録：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日薬機審長発第[redacted]号

これまで述べてきたとおり，HDM アレルギー疾患の治療対象は通年性アレルギー性鼻炎及び喘息が主となることから，両疾患に対する開発計画を検討した結果[redacted]ことについて，上述の[redacted]相談にて PMDA と当社の間で合意に至っている。

今回は，有効性が検証された通年性アレルギー性鼻炎について医薬品製造販売承認申請を行うものである。

なお，1.5.1.2 において述べたとおり，HDM アレルギー性鼻炎と HDM アレルギー性喘息の合併率は高いことが知られており，当社及び ALK 社において，これまでに得られている HDM アレルギー性喘息患者に対して TO-203 舌下錠を投与した際の安全性データについても，本申請資料に含めることとした。

1.5.8.2　国内の臨床試験

1.5.8.2.1　HDM アレルギー性喘息患者を対象とした第 I 相臨床試験（203-1-1 試験）

HDM アレルギー性喘息患者（21～49 歳）を対象として，TO-203 舌下錠を 1 日 1 回，14 日間舌下投与し（プラセボ，投与量固定群 3 群：3，6，12 DU，漸増群 1 群：3→6→12 DU），TO-203 舌下錠の安全性を検討した（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）。

その結果，いずれの投与群においても中止例はなく，発現した主な副作用は投与部位に関連した局所症状で，重症度は 3DU 群に 1 件発現した咽喉刺激感（中等度）を除いてすべて軽度であった。副作用の発現率，重症度，比較的頻度の高い副作用などの安全性プロファイルにおいて，実薬群の投与量固定群 3 群及び漸増群の合計 4 群間に違いは認められなかった。

以上の結果から，HDM アレルギー性喘息患者に TO-203 舌下錠を 1 日 1 回，14 日間舌下投与したとき，12 DU まで忍容性があると認められた。

1.5.8.2.2　HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（203-3-2 試験）

HDM アレルギー性鼻炎患者（12～64 歳）を対象として，TO-203 舌下錠 1 日 1 回，52 週間舌下

投与（維持期：プラセボ，6，12 DU，増量期：6 DU 群においては 2 DU/日を 1 週間，12 DU 群においては 2 DU/日及び 6 DU/日を各 1 週間）による無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施し，TO-203 舌下錠のプラセボに対する優越性の検証及び安全性を検討した（20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）。

主要評価項目である治験薬投与期間の最終 8 週間（投与 44 週後観察日以降の 56 日間）の総合鼻症状薬物スコア（TCRS）の調整平均値は，プラセボ群 5.14，6 DU 群 3.99，12 DU 群 4.14 であり，両実薬群ともプラセボ群に対して有意にスコアが低下（改善）した。

投与群	調整平均値	対プラセボ群		対 6 DU 群		包括的帰無仮説 p 値	対プラセボ群	対 6 DU 群
		調整平均値の差（95%CI）	p 値	調整平均値の差（95%CI）	p 値		調整平均値の比（95%CI）	調整平均値の比（95%CI）
プラセボ群	5.14	－	－	－	－	< .0001	－	－
6 DU 群	3.99	-1.15 (-1.65；-0.64)	< .0001	－	－		0.78 (0.69；0.87)	－
12 DU 群	4.14	-0.99 (-1.50；-0.48)	0.0001	0.16 (-0.32；0.63)	0.5179		0.81 (0.72；0.90)	1.04 (0.92；1.17)

この TCRS の調整平均値について，小児（12～17 歳）と成人（18～64 歳）を比較したところ，6 DU 群及び 12 DU 群ともに，スコアは小児及び成人において同様に低下（改善）した。

重要な副次評価項目である治験薬投与期間の最終 8 週間のアレルギー性鼻炎の 1 日症状スコア（DSS）の調整平均値は，プラセボ群 4.75，6 DU 群 3.69，12 DU 群 3.87 であり，TCRS の調整平均値と同様に両実薬群ともプラセボ群に対して有意にスコアが低下（改善）した。また，アレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値の，治験薬投与期間中の推移を調査した結果，両実薬群とも治験薬投与開始 12 週間後よりプラセボ群に対して有意なスコアの低下を認め，その低下は投与 52 週間後まで継続して認められた。

本試験において，死亡又はアナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現は認められず，重症度が高度の副作用も認められなかった。副作用の発現率はプラセボ群 16.9%, 6 DU 群 63.6%, 12 DU 群 63.7%であり，両実薬群間に違いは認められなかった。すべての副作用の重症度は 97.3%が軽度であった。6 DU 群と 12 DU 群を合わせた実薬群全体の副作用を発現頻度順に確認すると，発現率が 2%以上の事象は，上位から口腔浮腫，口腔そう痒症，咽喉刺激感，口腔咽頭不快感，口腔内不快感，口の錯感覚，耳そう痒症，口内炎，口唇腫脹とすべて投与部位に関連した局所症状であった。これらの比較的高頻度に発現する副作用に関し，6 DU 群と 12 DU 群でその内容（事象名，発現率，重症度，初回発現までの投与期間，持続期間など）を確認すると，両群間に大きな違いは認められなかった。さらに，比較的高頻度に発現する副作用に関して，小児（12～17 歳）と成人（18～64 歳）の比較においても大きな違いは認められなかった。

6 DU 及び 12 DU とも良好な安全性プロファイルが確認された。

1.5.8.2.3　HDM アレルギー性喘息患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（203-3-1 試験）

HDM アレルギー性喘息患者（18～64 歳）を対象として，TO-203 舌下錠 1 日 1 回，最長 19 ヵ

月間舌下投与（維持期：プラセボ，6，12 DU，増量期：6 DU 群においては 2 DU/日を 1 週間，12 DU 群においては 2 DU/日及び 6 DU/日を各 1 週間）による無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施し，TO-203 舌下錠のプラセボに対する優越性の検証及び安全性を検討した（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）。

本試験において，死亡又はアナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現は認められなかった。重症度が高度の副作用はプラセボ群に 1 例（自己免疫性肝炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）認められたが，両実薬群には認められなかった。副作用の発現率はプラセボ群が 26.3%，6 DU 群が 62.8%，12 DU 群では 67.0%であり，両実薬群間に大きな違いは認められなかった。すべての副作用の重症度は 95.3%が軽度であった。6 DU 群と 12 DU 群を合わせた実薬群全体の副作用を発現頻度順に確認すると，発現率が 2%以上の上位 5 事象は，口腔内不快感，口腔そう痒症，口腔浮腫，咽喉刺激感，口腔咽頭不快感とすべて投与部位に関連した局所症状であった。これらの比較的高頻度に発現する副作用に関し，6 DU 群と 12 DU 群でその内容（事象名，発現率，重症度，初回発現までの投与期間，持続期間など）を確認すると，両群間に大きな違いは認められなかった。なお，有害事象としての喘息（喘息症状の悪化等）の発現率は，プラセボ群が 18.2%，6 DU 群が 16.8%，12 DU 群では 21.7%であり，そのうち副作用と判断されたものは，それぞれ 1.8%，1.1%，1.8%であった。有害事象及び副作用としての喘息の発現率についても，3 群間に大きな違いは認められなかった。

6 DU 及び 12 DU とも良好な安全性プロファイルが確認された。

1.5.8.3 海外の臨床試験

1.5.8.3.1 HDM アレルギー性喘息患者を対象とした第 I 相臨床試験（ALK 社実施：MT-01 試験）

HDM アレルギー性喘息患者（18～63 歳）を対象として，ALK HDM 錠（TO-203 舌下錠）1 日 1 回，28 日間舌下投与により（増量期なし，初日から維持量：プラセボ，1，2，4，8，16，32 DU），ALK HDM 錠の安全性が検討された（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）。

その結果，32 DU群の1例に，治験薬投与2日目の服用直後に嘔吐（高度）が認められたため，32 DU群の全例の投与が中止された。また，16 DU群の1例が有害事象（口腔浮腫，咽喉絞扼感）により投与が中止された。主な副作用は口腔や咽喉に関連したもので，発現件数は用量依存的であった。

以上の結果から，HDMアレルギー性喘息患者にALK HDM錠を1日1回，28日間舌下投与したとき，16 DUまで忍容性があると認められた。

1.5.8.3.2 小児 HDM アレルギー性喘息患者を対象とした第 I 相臨床試験（ALK 社実施：MT-03 試験）

HDM アレルギー性喘息患者（5～14 歳）を対象として，ALK HDM 錠（TO-203 舌下錠）1 日 1 回，28 日間舌下投与により（増量期なし，初日から維持量：プラセボ，0.5，1，3，6，9，12 DU），ALK HDM 錠の安全性が検討された（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）。

その結果，いずれの投与群においても中止例はなかった。副作用の発現率及び被験者1例当たりの副作用件数は，0.5及び1 DU群において他の投与群と比較して明らかに少なかった。実薬群で発現率の高かった副作用は口腔そう痒症，咽喉刺激感，口腔浮腫であり，そのほとんどは3～12DU

群に認められた。

以上の結果から，小児 HDM アレルギー性喘息患者に ALK HDM 錠を 1 日 1 回，28 日間舌下投与したとき，12 DU まで忍容性があると認められた。

1.5.8.3.3　HDM アレルギー性喘息患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（ALK 社実施：MT-02 試験）

鼻炎を合併した HDM アレルギー性喘息患者（14～74 歳）を対象として，ALK HDM 錠（TO-203 舌下錠）1 日 1 回，約 12 ヵ月間舌下投与（増量期なし，初日から維持量：プラセボ，1，3，6 DU）による無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施され，ALK HDM 錠の有効性及び安全性が検討された（2006 年 8 月～2008 年 4 月）。

本試験において，死亡又はアナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現は認められなかった。副作用の発現率は，プラセボ群が 14%，1 DU 群が 21%，3 DU 群が 38%，6 DU 群が 40%であり，用量依存的に増加した。重症度が高度の副作用はプラセボ群では認められなかったが，1 DU 群で 2 例（1%）に 2 件（片頭痛，顔面浮腫），3 DU 群で 2 例（1%）に 2 件（浮動性めまい，胸部不快感），6 DU 群で 1 例（< 1%）に 1 件（そう痒症）認められた。実薬群全体で，副作用の発現頻度順の上位 5 事象は，口腔そう痒症，咽喉刺激感，口腔浮腫，耳そう痒症，口の錯感覚であり，すべて投与部位に関連した局所症状であった。

1.5.8.3.4　HDM アレルギー性喘息患者を対象とした第 III 相臨床試験（ALK 社実施：MT-04 試験）

鼻炎を合併した HDM アレルギー性喘息患者（17～83 歳）を対象として，ALK HDM 錠（TO-203 舌下錠）1 日 1 回，最長 18 ヵ月間舌下投与（増量期なし，初日から維持量：プラセボ，6，12 DU）による無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施され，ALK HDM 錠のプラセボに対する優越性の検証及び安全性が検討された（2011 年 8 月～2013 年 4 月）。

本試験において，死亡又はアナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現は認められなかった。副作用の発現率は，プラセボ群が 17%，6 DU 群が 39%，12 DU 群では 46%であり，用量依存的に増加した。重症度が高度の副作用は，プラセボ群で 3 例（1%）に 3 件（びらん性食道炎，肝細胞損傷，喘息），6 DU 群で 2 例（< 1%）に 2 件（疲労，気管炎），12 DU 群では 6 例（2%）に 7 件（嚥下障害，口腔浮腫，口腔そう痒症，顎下腺腫大，舌浮腫，喘息，アレルギー性鼻炎）認められた。実薬群全体で，副作用の発現頻度順の上位 5 事象は，口腔そう痒症，口腔浮腫，咽喉刺激感，口の錯感覚，舌そう痒症であり，すべて投与部位に関連した局所症状であった。なお，有害事象としての喘息（喘息症状の悪化等）の発現率は，プラセボ群が 14%，6 DU 群が 12%，12 DU 群では 10%であり，そのうち副作用と判断されたものは，それぞれ 2%，3%，2%であった。有害事象及び副作用としての喘息の発現率は，3 群間に大きな違いは認められなかった。

副作用では用量反応性が認められたが，6 DU及び12 DUにおいて良好な安全性プロファイルが示された。

1.5.8.3.5　HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした第 III 相臨床試験（ALK 社実施：MT-06 試験）

HDM アレルギー性鼻炎患者（18～66 歳）を対象として，ALK HDM 錠（TO-203 舌下錠）1 日 1 回，約 12 ヵ月間舌下投与（増量期なし，初日から維持量：プラセボ，6，12 DU）による無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施され，ALK HDM 錠のプラセボに対する優越性の検証及び安全性が検討された（2011 年 10 月～2013 年 4 月）。

主要評価項目である治験薬投与期間の最終 8 週間の総合鼻症状薬物スコア（TCRS）の調整平均値は，プラセボ群 6.81，6 DU 群 5.74，12 DU 群 5.71 であり，両実薬群ともプラセボ群に対して有意にスコアが低下（改善）した。

投与群	調整平均値	対プラセボ群	
		調整平均値の差（95%CI）	p 値
プラセボ群	6.81	－	－
6 DU 群	5.74	-1.07（-1.80：-0.34）	0.004
12 DU 群	5.71	-1.09（-1.84：-0.35）	0.004

割り付けられた全症例を対象とし，主要評価期間である最終 8 週間の前に試験を中止した症例には，割り付けられた投与群に関わらず，プラセボ群の最終 8 週間のデータを代入する解析方法を用いた。

また，治験薬投与期間中の推移を調査した結果，両実薬群とも治験薬投与開始 14 週間後よりプラセボ群に対して有意なスコアの低下を認め，その低下は投与 52 週間後まで継続して認められた。

本試験において，死亡又はアナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現は認められなかった。副作用の発現率は，プラセボ群が 15%，6 DU 群が 48%，12 DU 群では 53%であり，用量依存的に増加した。重症度が高度の副作用はプラセボ群では認められなかったが，6 DU 群で 3 例（< 1%）に 3 件（喘息，口唇腫脹，咳嗽），12 DU 群で 5 例（2%）に 6 件（咽喉刺激感 2 件，口腔そう痒症，口腔浮腫，口唇浮腫，口腔内痛が各 1 件）認められた。6 DU 群又は 12 DU 群のいずれかで 2%以上発現した副作用の上位 5 事象は，口腔そう痒症，咽喉刺激感，口腔浮腫，口の錯感覚，舌そう痒症であり，すべて投与部位に関連した局所症状であった。

副作用では用量反応性が認められたが，6 DU 及び 12 DU において良好な安全性プロファイルが示された。

1.5.9　TO-203 舌下錠の有効性

国内において，HDM アレルギー性鼻炎患者（12～64 歳）を対象として，TO-203 舌下錠を 1 日 1 回，52 週間舌下投与し（維持期：プラセボ，6，12 DU，増量期：6 DU 群においては 2 DU/日を 1 週間，12 DU 群においては 2 DU/日及び 6 DU/日を各 1 週間），有効性を検討した。

主要評価項目である治験薬投与期間の最終 8 週間（投与 44 週後観察日以降の 56 日間）の総合鼻症状薬物スコア（TCRS）の調整平均値は，プラセボ群 5.14，6 DU 群 3.99，12 DU 群 4.14 であり，両実薬群ともプラセボ群に対して有意にスコアが低下（改善）した。

この TCRS の調整平均値について小児（12～17 歳）と成人（18～64 歳）を比較したところ，6 DU 群及び 12 DU 群ともに，小児と成人は同様の結果であった。

重要な副次評価項目である治験薬投与期間の最終 8 週間のアレルギー性鼻炎の 1 日症状スコア（DSS）の調整平均値は，プラセボ群 4.75，6 DU 群 3.69，12 DU 群 3.87 であり，TCRS の調整平均値と同様に両実薬群ともプラセボ群に対して有意にスコアが低下（改善）した。また，アレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値の，治験薬投与期間中の推移を調査した結果，両実薬群とも治験薬投与開始 12 週間後よりプラセボ群に対して有意にスコアが低下し，その低下は投与 52 週間後まで継続して認められた。

海外においては，HDM アレルギー性鼻炎患者（18～66 歳）を対象として，ALK HDM 錠（TO-203 舌下錠）を 1 日 1 回，約 12 ヵ月間舌下投与（増量期なし，初日から維持量：プラセボ，6，12 DU）した ALK 社の MT-06 試験で，主要評価項目である治験薬投与期間の最終 8 週間の TCRS の調整平均値は，プラセボ群 6.81，6 DU 群 5.74，12 DU 群 5.71 であり，両実薬群ともプラセボ群に対して有意にスコアが低下（改善）した。また，治験薬投与期間中の TCRS の調整平均値の推移を調査した結果，両実薬群とも治験薬投与開始 14 週間後よりプラセボ群に対して有意にスコアが低下し，その低下は投与 52 週間後まで継続して認められた。

以上，国内で実施した 203-3-2 試験において，HDM アレルギー性鼻炎患者に対して，TO-203 舌下錠を 1 日 1 回，52 週間舌下投与した結果，6 DU 及び 12 DU のプラセボに対する優越性が検証され，その効果は 6 DU 及び 12 DU で同等であった。さらに，6 DU 及び 12 DU の有効性は，先に海外において同一のデザイン及び同一の評価方法で実施された MT-06 試験の結果とよく一致している。また，203-3-2 試験より，小児（12～17 歳）と成人（18～64 歳）における有効性は同等と考えられた。

1.5.10　TO-203 舌下錠の安全性

国内において，HDM アレルギー性鼻炎患者（12～64 歳）を対象として，TO-203 舌下錠を 1 日 1 回，52 週間舌下投与し（維持期：プラセボ，6，12 DU，増量期：6 DU 群においては 2 DU/日を 1 週間，12 DU 群においては 2 DU/日及び 6 DU/日を各 1 週間），安全性を検討した。

本試験において，死亡又はアナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現は認められず，重症度が高度の副作用も認められなかった。副作用の発現率はプラセボ群 16.9%, 6 DU 群 63.6%, 12 DU 群 63.7%であり，両実薬群間に違いは認められなかった。すべての副作用の重症度は 97.3%が軽度であった。6 DU 群と 12 DU 群を合わせた実薬群全体の副作用を発現頻度順に確認すると，発現率が 2%以上の事象は，上位から口腔浮腫，口腔そう痒症，咽喉刺激感，口腔咽頭不快感，口腔内不快感，口の錯感覚，耳そう痒症，口内炎，口唇腫脹とすべて投与部位に関連した局所症状であった。これらの比較的高頻度に発現する副作用に関し，6 DU 群と 12 DU 群でその内容（事象名，発現率，重症度，初回発現までの投与期間，持続期間など）を確認すると，両群間に大きな違いは認められなかった。さらに，比較的高頻度に発現する副作用に関して，小児（12～17 歳）と成人（18～64 歳）の比較においても大きな違いは認められなかった。

海外において，HDM アレルギー性鼻炎患者（18～66 歳）を対象として，ALK HDM 錠（TO-203 舌下錠）を 1 日 1 回，約 12 ヵ月間舌下投与（増量期なし，初日から維持量：プラセボ，6，12 DU）した ALK 社の MT-06 試験でも，死亡又はアナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現は認められなかった。副作用の発現率は，プラセボ群 15%，6 DU 群 48%，12 DU 群 53%であり，用量依存的に増加した。重症度が高度の副作用はプラセボ群では認められなかったが，6 DU 群で 3 例（< 1%）に 3 件（喘息，口唇腫脹，咳嗽），12 DU 群で 5 例（2%）に 6 件（咽喉刺激感 2 件，口腔そう痒症，口腔浮腫，口唇浮腫，口腔内痛が各 1 件）認められた。6 DU 群又は 12 DU 群のいずれかで 2%以上発現した副作用の上位 5 事象は，口腔そう痒症，咽喉刺激感，口腔浮腫，口の錯感覚，舌そう痒症であり，すべて投与部位に関連した局所症状であった。

以上，国内試験において，HDM アレルギー性鼻炎患者に対して，TO-203 舌下錠を 1 日 1 回，52 週間舌下投与した結果, 6 DU 及び 12 DU とも良好な安全性プロファイルが確認された。また，海外試験においても 6 DU 及び 12 DU とも安全性プロファイルは同様に良好であったが，副作用発現率は用量依存的であった。なお，国内試験より，小児（12～17 歳）と成人（18～64 歳）における安全性プロファイルに大きな違いは無いと考えられる。

また，これまでに当社及び ALK 社が実施した HDM アレルギー性喘息を対象とした試験における安全性データは以下の通りである。

国内において，HDM アレルギー性喘息患者（18～64 歳）を対象として，TO-203 舌下錠を 1 日 1 回，最長 19 ヵ月間舌下投与し（維持期 : プラセボ，6，12 DU，増量期 : 6 DU 群においては 2 DU/日を 1 週間，12 DU 群においては 2 DU/日及び 6 DU/日を各 1 週間），安全性を検討した。

本試験において，死亡又はアナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現は認められなかった。重症度が高度の副作用はプラセボ群に 1 例（自己免疫性肝炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）認められたが，両実薬群には認められなかった。副作用の発現率はプラセボ群が 26.3%，6 DU 群が 62.8%，12 DU 群では 67.0%であり，両実薬群間に大きな違いは認められなかった。すべての副作用の重症度は 95.3%が軽度であった。6 DU 群と 12 DU 群を合わせた実薬群全体の副作用を発現頻度順に確認すると，発現率が 2%以上の上位 5 事象は，口腔内不快感，口腔そう痒症，口腔浮腫，咽喉刺激感，口腔咽頭不快感とすべて投与部位に関連した局所症状であった。これらの比較的高頻度に発現する副作用に関し，6 DU 群と 12 DU 群でその内容（事象名，発現率，重症度，初回発現までの投与期間，持続期間など）を確認すると，両群間に大きな違いは認められなかった。

海外において，鼻炎を合併した HDM アレルギー性喘息患者（14～74 歳）を対象として，ALK HDM 錠（TO-203 舌下錠）を 1 日 1 回，約 12 ヵ月間舌下投与（増量期なし，初日から維持量 : プラセボ，1，3，6 DU）した ALK 社の MT-02 試験では，死亡又はアナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現は認められなかった。副作用の発現率は, プラセボ群 14%, 1 DU 群 21%, 3 DU 群 38%，6 DU 群 40%であり，用量依存的に増加した。重症度が高度の副作用はプラセボ群では認められなかったが，1 DU 群で 2 例（1%）に 2 件（片頭痛，顔面浮腫），3 DU 群で 2 例（1%）に 2 件（浮動性めまい，胸部不快感），6 DU 群で 1 例（< 1%）に 1 件（そう痒症）認められた。実薬群全体で，副作用の発現頻度順の上位 5 事象は，口腔そう痒症，咽喉刺激感，口腔浮腫，耳そう痒症，口の錯感覚であり，すべて投与部位に関連した局所症状であった。

海外において，鼻炎を合併した HDM アレルギー性喘息患者（17～83 歳）を対象として，ALK HDM 錠（TO-203 舌下錠）を 1 日 1 回，最長 18 ヵ月間舌下投与（増量期なし，初日から維持量 : プラセボ，6，12 DU）した ALK 社の MT-04 試験では，死亡又はアナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現は認められなかった。副作用の発現率は，プラセボ群 17%，6 DU 群 39%，12 DU 群 46%であり，用量依存的に増加した。重症度が高度の副作用は，プラセボ群で 3 例（1%）に 3 件（びらん性食道炎，肝細胞損傷，喘息），6 DU 群で 2 例（< 1%）に 2 件（疲労，気管炎），12 DU 群では 6 例（2%）に 7 件（嚥下障害，口腔浮腫，口腔そう痒症，顎下腺腫大，舌浮腫，喘

息，アレルギー性鼻炎）認められた。6 DU 群と 12 DU 群を合わせた実薬群全体の副作用を発現頻度順に確認すると，上位 5 事象は，口腔そう痒症，口腔浮腫，咽喉刺激感，口の錯感覚，舌そう痒症であり，すべて投与部位に関連した局所症状であった。

上記の 3 試験より，HDM アレルギー性喘息患者に対して，TO-203 舌下錠を 1 日 1 回，12～19 ヵ月間舌下投与した結果, ALK 社が実施した 2 試験の副作用発現率は用量依存的であったものの，6 DU 及び 12 DU とも良好な安全性プロファイルが確認された。

以上，TO-203舌下錠について，HDMアレルギー性鼻炎患者における安全性が確認された。HDMアレルギー性喘息患者においても，HDMアレルギー性鼻炎患者と同様に，良好な安全性プロファイルが示された。また，6 DU及び12 DUにおける有効性及び安全性の結果から，維持期の投与量としては「6 DU，1日1回投与」が妥当であると考える。

なお，国内外を問わずこれまでの TO-203 舌下錠（ALK HDM 錠）の臨床試験において，死亡例やアナフィラシー反応及びアナフィラキシーショックは認められていないが，SCIT を始めとするアレルゲン免疫療法においてはこれらの全身反応の発現の可能性を否定できないため，SCIT と同様に注意喚起が必要である。

1.5.11　TO-203 製剤の医療上の有用性

アレルゲン免疫療法は，アレルゲンの曝露によるアレルゲンに対する免疫学的な耐性の増強を目的とした治療法である。アレルゲン免疫療法を長期に実施することにより，患者の体内の免疫学的な改善が期待できるため，喘息や鼻炎などの症状を抑える薬物療法とは異なり，治療開始から効果発現までに時間は掛かるものの，アレルギー疾患を根治あるいは長期寛解できる可能性のある治療法である[44) 45) 46)]。また，鼻炎患者での喘息発症の抑制[47) 48) 49)]，他のアレルゲンに対する新規感作の抑制[44) 50)]といったアレルギー進展の自然経過を改善させることが期待できる治療法である。

これまでの本邦におけるアレルゲン免疫療法はSCITによるものであった。しかしながら，アナフィラキシーという全身性反応の発現リスク，維持期に達するまでに頻回の通院が長期間必要，見合った診療報酬が設定されていない，薬剤調製と準備に手間がかかる，等の理由から，本邦においては普及してこなかった。これらのSCITの問題を解決するために種々の投与経路による検討が試みられ，その中でも有効性と安全性の観点からSLITが有用であるとして，今日欧州では広く実施されるようになっている。当初SLITは，アレルゲンの抽出エキスを舌下に滴下する液剤であったが，近年，保管・管理の利便性の観点から錠剤の開発も行われるようになった。当社においても，本邦におけるアレルギー疾患治療への新たな治療法を提供するべく，HDMアレルギー疾患に対する本剤の開発を開始した。

前述の通り，本邦において実施したTO-203第II/III相臨床試験において，HDMアレルギー性鼻炎患者に対する本剤の有効性が検証され，また安全性が確認された。この結果は，先に欧州にて同一のデザイン及び同一の評価方法で実施された試験（ALK社，MT-06試験）の結果と非常によい一致を示した。また，小児（12～17歳）と成人（18～64歳）の有効性は同等であることも確認できた。さらに，並行して実施されたHDMアレルギー性喘息患者に対するTO-203第II/III相臨床試験

における安全性データから，HDMアレルギー性喘息患者においても，HDMアレルギー性鼻炎患者と同様に，良好な安全性プロファイルが示された。

アレルゲン免疫療法に使用されるアレルゲンエキス製剤は，効果及び安全性の両面から標準化されていることが世界的に推奨されている[12)]。TO-203舌下錠は，先般日本アレルギー学会により定められたHDMアレルゲンエキスの標準化の基準に基づいて，標準化された製剤である。また，本剤は，舌下に含んだ後速やかに溶解する速溶錠であり，誤って錠剤のまま飲み込むリスクが軽減されるとともに，舌下における保持時間が短く，患者にとって安全で利便性の高い製剤となっている。

以上の通り，本剤はHDMアレルギー性鼻炎患者に対するSLIT用製剤として新たな治療の選択肢を与える薬剤となる可能性があり，その臨床的有用性が期待される。

1.5.12　医薬品製造販売承認申請

以上のことから，HDM アレルギー性鼻炎患者に対する TO-203 舌下錠の有効性及び安全性が検証できたと判断し，以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

なお，TO-203 舌下錠の標準化により，2 DU は 3,300 JAU，6 DU は 10,000 JAU と表示されることとなった。

販売名

ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU

ミティキュアダニ舌下錠 10,000 JAU

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

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 3,300JAU 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 10,000JAU 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。

1.5.13　参考文献

1) Arlian LG, Platts-Mills TA. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. J Allergy Clin Immunol. 2001; 107 (3 Suppl): S406-13. （5.4 参考文献 1）

2) アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010. 第 1 版, 社団法人日本アレルギー学会, 東京: 株式会社協和企画; 2010. （5.4 参考文献 31）

3) 向田公美子, 楠隆, 森本剛, 作間未織, 八角高裕, 西小森隆太, 他. 小学 5 年生におけるアレルギー疾患治療管理の実態と学校検診におけるアレルギー検査の意義－近江八幡市における検討－. アレルギー. 2012; 61: 41-50. （5.4 参考文献 32）

4) 大久保公裕, 奥田稔. インターネットを用いたアレルギー性鼻炎患者に対するアンケート調査 2011. アレルギー・免疫. 2012; 19: 113-24. （5.4 参考文献 27）

5) 喘息予防・管理ガイドライン 2012. 「喘息予防・管理ガイドライン 2012」作成委員, 東京: 株式会社協和企画; 2012. （5.4 参考文献 33）

6) 赤澤晃, 他. 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業. アレルギー疾患の全国全年齢有症率および治療ガイドライン普及効果等疫学調査に基づく発症要因・医療体制評価に関する研究 平成 23 年度 総括・分担研究報告書. 平成 24（2012）年 3 月. （5.4 参考文献 34）

7) Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, et al. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. Allergy. 2011; 66: 1287-95. （5.4 参考文献 28）

8) Linneberg A, Henrik NN, Frølund L, Madsen F, Dirksen A, Jørgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: A prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. Allergy. 2002; 57: 1048-52. （5.4 参考文献 3）

9) 榎本雅夫. 気道アレルギーにおける患者指導（ダニ対策，花粉対策）. アレルギー. 2009; 58: 1574-80. （5.4 参考文献 35）

10) 岩永賢司, 東田有智. 内科から見た抗アレルギー薬とは. アレルギーの臨床. 2011; 31: 1231-5. （5.4 参考文献 36）

11) Bahceciler NN, Cobanoglu N. Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma. Immunotherapy. 2011; 3: 747-56. （5.4 参考文献 37）

12) WHO position paper, Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva: January 27-29 1997. Allergy. 1998; 53(44 Suppl): 1-42. （5.4 参考文献 5）

13)「アレルゲン免疫療法」の基本的考え方. 一般社団法人日本アレルギー学会ホームページ 2013 年 4 月. URL: http://www.jsaweb.jp/modules/about/index.php?content_id=81 （5.4 参考文献 38）

14) Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet. 1911: 1572-3. （5.4 参考文献 39）

15) Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-Lingual Immunotherapy World Allergy Organization Position Paper 2009. WAO Journal November 2009; 233-81. （5.4 参考文献 40）

16) Committee on the safety of medicines. CSM update. Desensitising vaccines. BMJ. 1986; 293: 948（5.4 参考文献 41）

17) Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. Clin Allergy. 1986; 16: 483-91. （5.4 参考文献 42）

18) Malling HJ, Weeke B. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Position paper: Immunotherapy. Allergy. 1993; 48 (14 Suppl): 9-35. （5.4 参考文献 43）

19) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108 (5 Suppl): S147-334.（5.4 参考文献 2）

20) Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD001936. （5.4 参考文献 44）

21) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD001186. （5.4 参考文献 45）

22) Wilson D, Torres-Lima M, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD002893. （5.4 参考文献 13）

23) Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). Allergy. 2011; 66: 740-52. （5.4 参考文献 46）

24) Bona DD, Plaia A, Leto-Barone MS, Piana SL, Lorenzo GD. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A meta-analysis‐based comparison. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130: 1097-107. （5.4 参考文献 47）

25) Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. J Allergy Clin Immunol. 1993; 92 (1 Pt 1): 6-15. （5.4 参考文献 48）

26) Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). J Allergy Clin Immunol. 1987; 79: 660-77. （5.4 参考文献 49）

27) Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, the Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 1129-36. （5.4 参考文献 50）

28) Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, et al. Post-marketing

survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. Clin Exp Allergy. 2005; 35: 560-4. （5.4 参考文献 51）

29) EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. GUIDELINE ON ALLERGEN PRODUCTS: PRODUCTION AND QUALITY ISSUES. （4.3 参考文献 3）

30) Lorenz AR, Lüttkopf D, May S, Scheurer S, Vieths S. The principle of homologous groups in regulatory affairs of allergen products-a proposal. Int Arch Allergy Immunol. 2009; 148: 1-17. （4.3 参考文献 4）

31) Eifan AO, Calderon MA, Durham SR. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. Expert Opin. Biol. Ther. 2013; 13: 1543-56. （4.3 参考文献 1）

32) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2010; CD001186. （4.3 参考文献 5）

33) Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. Hum Vaccin Immunother. 2012; 8: 1499-512. （4.3 参考文献 7）

34) Allam J-P, Stojanovski G, Friedrichs N, Peng W, Bieber T, Wenzel J, et al. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy? Allergy 2008; 63: 720‐7. （4.3 参考文献 14）

35) Schmidt-Weber CB, Blaser K. Regulation and role of transforming growth factor-β in immune tolerance induction and inflammation. Curr Opin Immunol. 2004; 16: 709-16. （4.3 参考文献 12）

36) Challacombe SJ, Tomasi TB. Systemic tolerance and secretory immunity after oral immunization. J. Exp. Med. 1980; 152: 1459-72 （4.3 参考文献 15）.

37) Kunisawa J, Kiyono H. A marvel of mucosal T cells and secretory antibodies for the creation of first lines of defence. Cell Mol Life Sci. 2005; 62: 1308-21 （4.3 参考文献 13）.

38) Kildsgaard J, Brimnes J, Jacobi H, Lund K. Sublingual immunotherapy in sensitized mice. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007; 98: 366-72. （4.3 参考文献 16）

39) Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva:January 27-29 1997. Allergy. 1998; 53 (44 Suppl): 1-42. （4.3 参考文献 6）

40) Bagnasco M, Altrinetti V, Pesce G, Caputo M, Mistrello G, Falagiani P, et al. Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers. Int Arch Allergy Immunol. 2005; 138: 197-202. （4.3 参考文献 18）

41) Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. Allergy 2012; 67: 741-3. （4.3 参考文献 27）

42) Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. J Allergy Clin Immunol. 1978; 61: 268-72. （4.3 参考文献 28）

43) Shaikh WA. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. Clin Exp Allergy. 1993; 23: 857-60. （4.3 参考文献 29）

44) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 969-75. （5.4 参考文献 25）

45) Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. Allergy. 2002; 57: 306-12. （5.4 参考文献 52）

46) Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. Allergy. 2006; 61: 198-201. （5.4 参考文献 53）

47) Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). J Allergy Clin Immunol. 2002; 109: 251-6. （5.4 参考文献 23）

48) Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. Allergy. 2006; 61: 855-9. （5.4 参考文献 24）

49) Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy. 2007; 62: 943-8. （5.4 参考文献 17）

50) Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp Allergy. 2001; 31: 1392-7. （5.4 参考文献 26）

51) 社内資料（[^{125}I]Cry j 1 ラットにおける薬物動態試験報告書）（4.3 参考文献 21）

開発の経緯表（品質）

別紙

区分	[redacted]
第三部（M3）	

開発の経緯表（非臨床）

別紙

区分	[redacted]
第四部（M4）	

開発の経緯表（非臨床）

別紙

区分	[redacted]
第四部（M4）	

[redacted]

開発の経緯表（臨床）

別紙

区分	[redacted]
第五部（M5）	

開発の経緯表（臨床）

別紙

区分	[redacted]
第五部（M5）	

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

鳥居薬品株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での承認・使用状況

本剤（[redacted]®）は現在，承認申請を行っており，承認されている国はない。申請状況を表 1.6.1-1 に示す。

表 1.6.1-1　　外国での申請状況

国名	申請年月日
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

1.6.1.1 主たる使用国での添付文書

本剤（[redacted]®）は現在，承認申請を行っており，承認されている国はない。現在，申請資料として提出している代表的な添付文書として，[redacted]の添付文書の原文（別紙 1）及びその和訳（別紙 2）を次ページ以降に示す。

以下，未承認情報のため，別紙1及び2を省略した。
（別紙1：P.1をマスキング，P.2~12を削除，別紙2：P.1~14を削除）

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

第１部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

鳥居薬品株式会社

1.7 同種同効品一覧表

販売名	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU	アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR） アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL
一般的名称	－	－	－
会社名	製造販売元：鳥居薬品株式会社	製造販売元：塩野義製薬株式会社	製造販売元：鳥居薬品株式会社
承認年月日		2015 年 3 月 26 日	2014 年 12 月 26 日
再審査結果		－	－
規制区分		処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式	－	－	－
剤型・含量	舌下錠（1 錠中） 3,300JAU：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各々1DU（1,650JAU）を含有 10,000JAU：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各々3DU（5,000JAU）を含有	舌下錠（1 錠中） 100 単位（IR）：ヤケヒョウヒダニエキス原末 50 単位（IR）及びコナヒョウヒダニエキス原末 50 単位（IR）を含有 300 単位（IR）：ヤケヒョウヒダニエキス原末 150 単位（IR）及びコナヒョウヒダニエキス原末 150 単位（IR）を含有	注射剤：2 mL 中，コナヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL 及びヤケヒョウヒダニエキス 10,000AU/mL を各々0.1 mL 又は 1 mL 含有
効能・効果	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法 ＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤の投与開始に際し，皮膚反応テスト〔スクラッチテスト（プリックテスト），皮内テスト〕又は特異的 IgE 抗体検査を行い，ダニアレルギー性鼻炎の確定診断を行うこと。 2. 本剤の使用開始にあたっては，患者の症状等を踏まえ，他の治療法も勘案した上で，本剤の適用の可否を判断すること。 3. ダニ抗原以外のアレルゲンに対しても反応性が高い（特異的 IgE 抗体価が高い）ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。［使用経験がない］	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤の投与開始に際し，特異的 IgE 抗体検査又は皮膚反応テストを行い，ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎の確定診断を行うこと。 2. 本剤の使用開始にあたっては，患者の症状等を踏まえ，他の治療法も勘案した上で，本剤の適用の可否を判断すること。また，本剤を 1 年以上投与しても効果がみられなかった患者に対しては，それ以降の本剤投与の継続について慎重に判断すること。 3. ダニ抗原以外のアレルゲンに対しても反応性が高い（特異的 IgE 抗体値が高い）ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者に対する本剤の有	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 ＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ 本剤の投与開始に際し，皮膚反応テスト〔スクラッチテスト（プリックテスト），皮内テスト〕又は特異的 IgE 抗体検査を行い，ダニアレルギー性鼻炎，ダニアレルギー性気管支喘息の確定診断を行うこと。

販売名	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU	アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR） アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL
		効性及び安全性は確立していない。［使用経験がない。］	
用法・用量	通常，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 3,300JAU 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 10,000JAU 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。 ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 初回投与時は医師の監督のもと，投与後少なくとも 30 分間は患者を安静な状態に保たせ，十分な観察を行うこと。また，ショック，アナフィラキシー等の発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。〔本剤はダニのアレルゲンを含む製剤であるため，アナフィラキシー等の発現のおそれがある。〕	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。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 初回投与は医療機関で実施し，医師の監督のもと，投与後少なくとも 30 分間は患者を安静な状態に保たせ，十分な観察を行うこと。また，ショック，アナフィラキシー等の発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。［本剤はダニ抗原由来のアレルゲンを含む製剤であるため，アナフィラキシー等の発現のおそれがある。］ 2. 漸増期において医療機関外での投与時にアレルギー反応等が認められた場合には，増量の可否について医師に相談するよう患者を指導すること。	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 0.01 JAU/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

販売名	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU	アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR） アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL
			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。 ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 1．患者の状態によってアレルゲンに対する反応が変動することがあるので，投与量，濃度，増量，維持量等は個々の患者の症状を考慮して決定すること。 2．増量を急速に行う場合は，患者の状態を勘案し入院又はそれに準じた管理下での投与を考慮すること。 3．予期しない強い反応が起こるおそれがあるので，使用するエキスのロットが変わるときには前回投与量の 25～50%を減ずることが推奨される。また，高濃度のアレルゲンエキスでは，同一ロットでもショック等の強い反応を誘発するおそれがあるので，患者の状態を十分に観察しながら濃度を上げること。
警　告	**【警告】** 本剤は，緊急時に十分に対応できる医療機関に所属し，本剤に関する十分な知識と減感作療法に関する十分な知識・経験を持ち，本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医	**【警告】** 本剤は，緊急時に十分に対応できる医療機関に所属し，本剤に関する十分な知識と減感作療法に関する十分な知識・経験を持ち，本剤のリスク等について	**【警告】** 本剤は，緊急時に十分に対応できる医療機関において，減感作療法に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。

販売名	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU	アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR） アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL
	師のもとで処方・使用すること。薬剤師においては，調剤前に当該医師を確認した上で調剤を行うこと。	十分に管理・説明できる医師のもとで処方・使用すること。薬剤師においては，調剤前に当該医師を確認した上で調剤を行うこと。	
禁　忌	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** 1. 本剤の投与によりショックを起こしたことのある患者 2. 重症の気管支喘息患者 〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 1. 本剤の投与によりショックの既往歴のある患者 2. 重症の気管支喘息患者［本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。］ 3. 悪性腫瘍，又は免疫系に影響を及ぼす全身性疾患（自己免疫疾患，免疫複合体疾患，又は免疫不全症等）［免疫系に異常がある場合，本剤の有効性，安全性に影響を与えるおそれがある。また，本剤の投与によりこれらの疾患に影響を与えるおそれがある。］	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** 重症の気管支喘息患者 〔本剤の投与により喘息発作の誘発，症状の悪化，又は全身性のアレルギー反応が起こることがある。〕
使用上の注意 1	**１．慎重投与（次の場合には慎重に投与すること）** (1) 本剤の投与，又はアレルゲンエキスによる診断・治療等によりアレルギー症状を発現したことのある患者〔本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがある。〕 (2) 気管支喘息患者〔全身性のアレルギー反応が起こった場合，重症化するおそれがある。〕 (3) 悪性腫瘍，又は免疫系に影響を及ぼす全身性疾患を伴う患者（例えば自己免疫疾患，免疫複合体疾患，又は免疫不全症等）［免疫系に異常がある場合，本剤の有効性，安全性に影響を与えるおそれがある。また本剤の投与によりこれらの疾患に影響を与えるおそれがある。］	**１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 本剤の投与，又はアレルゲンエキスによる診断・治療等によりアレルギー症状を発現したことのある患者［本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがある。］ (2) 気管支喘息患者［本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。］	**１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 本剤の投与，又はアレルゲンエキスによる診断・治療によりショック，アナフィラキシー等のアレルギー症状を発現したことのある患者［本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがあるので，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ，少量から投与を開始すること。］ (2) 悪性腫瘍，又は免疫系に影響を及ぼす全身性疾患（例えば自己免疫疾患，免疫複合体疾患，又は免疫不全症等）の患者［本剤投与時の有用性は確立していないので，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。］

販売名	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU	アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR） アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL
使用上の注意 2	**２．重要な基本的注意** (1) 本剤の投与により，アレルギー反応に基づく副作用，特にアナフィラキシー等の発現のおそれがあること，また発現した際の対処法について患者等に対して十分に説明し，理解を得た上で使用を開始すること。 初回投与時は，患者の状態を十分に観察し，その後も問診等により患者の状態を十分に把握し，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状が認められた場合には，本剤投与の継続を慎重に判断し，症状に応じて休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［3. 副作用(1)重大な副作用の項参照］ (2) 本剤の投与にあたっては，事前に患者等に対して次の点を十分に説明，指導すること。 1) 本剤服用後 30 分又は投与開始初期はアナフィラキシー等の発現に特に注意する。 2) 本剤を服用する前後 2 時間程度は，激しい運動，アルコール摂取，入浴等を避ける。〔循環動態の亢進により，本剤の吸収が促進され，副作用が発現するおそれがある。〕 3) アナフィラキシー等が発現した場合の対処等を考慮し，家族のいる場所や日中の服用が望ましい。 4) 喘息発作時，気管支喘息の症状が激しいときは，本剤服用の可否について医師に相談する。 5) 急性感染症罹患時や体調が悪い場合は，本剤服用の可否について医師に相談する。〔体調が悪いときには本剤の服用により副作用の発現のおそれがある。気管支喘息患者においては，特に急性感染症罹患時には喘息症状を発現するおそれがある。〕 (3) 本剤の投与開始初期（およそ 1 ヵ月）に副作用の発現（主に口腔内の症状）が多いので，症状の発現に注意すること。 (4) 抜歯後等口腔内の術後又は口腔内に傷や炎症等がある場合は，口腔内の状態を十分観察し，本剤投与の可否を判断すること。〔口腔内の状態によっては本剤の吸収	**２．重要な基本的注意** (1) 本剤の投与により，アレルギー反応に基づく副作用，特にアナフィラキシー等の発現のおそれがあること，また発現した際の対処法について患者等に対して十分に説明し，理解を得た上で使用を開始すること。 初回投与時は，患者の状態を十分に観察し，その後も問診等により患者の状態を十分に把握し，口腔浮腫，咽頭浮腫，悪心，消化不良等の異常が認められた場合には，本剤投与の継続を慎重に判断し，症状に応じて休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2) 本剤服用後 30 分，投与開始初期はアナフィラキシー等の発現に特に注意するよう患者等に指導すること。 (3) 本剤を服用する前後 2 時間程度は，激しい運動，アルコール摂取，入浴等を避けるよう患者等に指導すること。［循環動態の亢進により，本剤の吸収が促進され，副作用が発現するおそれがある。］ (4) アナフィラキシー等が発現した場合の対処等を考慮し，家族のいる場所や日中の服用が望ましいことを患者等に指導すること。 (5) 急性気道感染症罹患時や気管支喘息の症状が激しいときは本剤の服用の可否について医師に相談するよう患者等に指導すること。 (6) 本剤の臨床試験において，投与初日にダニ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる副作用の発現（主に咽喉刺激感，口腔そう痒感）が多い傾向が認められていることから，症状の発現に注意すること。 (7) 抜歯後等口腔内の術後又は口腔内に傷や炎症等がある場合は，口腔内の状態を十分観察し，本剤投与の可否を判断すること。［口腔内の状	**２．重要な基本的注意** (1) 本剤はダニ由来のアレルゲンを含む液であり，ダニアレルギー性鼻炎患者，ダニアレルギー性気管支喘息患者に対してその原因アレルゲンを徐々に増量しながら投与していくことにより，患者の原因アレルゲンに対する過敏反応を減弱させる薬剤である。従って，本剤の投与により，アレルギー反応に基づく副作用，特にショック，アナフィラキシー，及び喘息の増悪等を起こすおそれがあるので，十分に注意すること。 (2) 患者の状態によって，ショック，アナフィラキシー等の強い反応を誘発するおそれがあるので，常に，ショック，アナフィラキシーの発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。 (3) ショック，アナフィラキシー等の発現を予測するため，投与前後に十分な問診を行い，ショック，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状［「3.（1）重大な副作用」の項参照］の発現に注意し，そのような症状があらわれた場合は，患者の状態を十分に観察し，適切な処置を行うこと。 (4) 投与後少なくとも 30 分間は患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと。また，投与後数時間又は 1～2 日間に強い反応があらわれることがあるので，その旨を患者に伝えショック，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状［「3.（1）重大な副作用」の項参照］があらわれた場合には速やかに医師に連絡する等の対応を説明した上，適切な処置がとれる準

販売名	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU	アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR） アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL
	に影響を与えるおそれがある。また，本剤が傷や炎症部位に刺激を与えるおそれがある。〕 (5) 症状の改善を認めても，直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるので，本療法の中止にあたっては症状の経緯を十分に観察し慎重に行うこと。 (6) 他の減感作療法薬との併用の経験はないが，併用によりアナフィラキシー等のアレルギー反応を含む副作用の発現が増加するおそれがあることから，併用する場合には十分注意すること。 (7) 非選択的β遮断薬服用の患者への注意 本剤が投与されたときに，本剤による反応（アレルギー反応）が強くあらわれることがある。 また，本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンの効果が通常の用量では十分発現しないことがある。 (8) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意 本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンの効果が増強されることがある。 (9) 重症の心疾患，肺疾患及び高血圧症の患者への注意 本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンにより症状を悪化させるおそれがある。 (10) 全身性ステロイド薬投与の患者への注意 全身性ステロイド薬の投与により，免疫系が抑制され本剤の効果が得られない可能性がある。 (11) 本剤を 1 年以上投与しても治療効果が得られなかった患者に対しては，それ以降の本剤投与の継続を慎重に判断すること。	態によっては本剤の吸収に影響を与えるおそれがある。また，本剤が傷や炎症部位に刺激を与えるおそれがある。〕 (8) 非選択的β遮断薬服用の患者への注意 本剤が投与されたときに，本剤による反応（アレルギー反応）が強くあらわれることがある。また，本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンの効果が通常の用量では十分発現しないことがある。 (9) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意 本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンの効果が増強されることがある。 (10) 全身性副腎皮質ホルモン剤投与の患者への注意 全身性副腎皮質ホルモン剤の投与により，免疫系が抑制され本剤の効果が得られない可能性がある。 (11) 重症の心疾患，肺疾患及び高血圧症の患者への注意 本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンにより症状を悪化させるおそれがある。 (12) 他の減感作療法薬との併用の経験はないが，併用によりアナフィラキシー等のアレルギー反応を含む副作用の発現が増加する可能性があることから，併用する場合には十分注意すること。	備をしておくこと。 (5) 症状の改善を認めても，直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるので，本療法の中止にあたっては症状の経過を十分に観察し慎重に行うこと。 (6) 非選択的β遮断薬服用の患者への注意 本剤が投与されたときに，本剤による反応（アレルギー反応）が強くあらわれることがある。 また，本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンの効果が通常の用量では十分発現しないことがある。 (7) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意 本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンの効果が増強されることがある。 (8) 全身性ステロイド薬投与の患者への注意 全身性ステロイド薬の投与により，免疫系が抑制され本剤の効果が得られない可能性がある。 (9) 重症の心疾患，肺疾患及び高血圧症の患者への注意 本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンにより症状を悪化させるおそれがある。

<table>
<tr><th>販売名</th><th>ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU
ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU</th><th>アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR）
アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）</th><th>治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL
治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL</th></tr>
<tr><td>使用上の注意 3</td><td>
３．副作用
国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（ダニアレルギー性鼻炎）において安全性評価対象 627 例中 399 例(63.6%)に副作用(臨床検査値の異常を含む）が認められた。
主な症状は，口腔浮腫 106 例（16.9%），口腔そう痒症 91 例（14.5%），咽喉刺激感 81 例（12.9%），咽頭不快感 67 例（10.7%），口腔内不快感 64 例（10.2%），口の錯感覚 60 例（9.6%），耳そう痒症 44 例（7.0%）等であった。(承認時)
(1) 重大な副作用
ショック，アナフィラキシー（頻度不明）
ショック，アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，全身潮紅，顔面浮腫・咽頭浮腫等の血管浮腫，蕁麻疹，喘息等の異常が認められたときには，投与を中止し，直ちに適切な処置を行うこと。
また，ショック，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状として以下のようなものがある。
口腔内異常感，皮膚のそう痒感，蕁麻疹，紅斑・皮膚の発赤，胃痛，腹痛，吐き気，嘔吐，下痢，視覚異常，視野狭窄，鼻閉塞感，くしゃみ，嗄声，咽喉頭そう痒感・異常感，胸部絞扼感，息苦しさ，呼吸困難，咳嗽，喘鳴，チアノーゼ，頭痛，耳鳴，不快感，悪寒，四肢や顔のしびれ，顔面潮紅，発汗，めまい感，振戦，蒼白，動悸，頻脈，不整脈，血圧低下，不安，恐怖感，意識混濁等。
(2)その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には症状に応じて投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>口腔内</td><td>口腔浮腫，口腔そう痒症，</td><td>口内炎，舌炎，口の感覚鈍</td><td>口腔粘膜紅</td></tr>
</table>
</td><td>
３．副作用
承認時における安全性評価対象例 985 例中，副作用は 673 例（６８.３％）に認められた。主なものは咽喉刺激感２０７例（21.0%），口腔浮腫 197 例（20.0％），口腔そう痒感 180 例（18.3%），耳そう痒感 102 例（10.4%）であった。
(1) 重大な副作用
ショック，アナフィラキシー（頻度不明※1），咽頭浮腫・喉頭浮腫（1～5%未満）：
ショック，アナフィラキシー，咽頭浮腫・喉頭浮腫があらわれる可能性があるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，全身潮紅，血管浮腫，蕁麻疹，喘息等の異常が認められたときには，投与を中止し，直ちに適切な処置を行うこと。
また，ショック，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状として次のようなものがある。
蕁麻疹，そう痒感，紅斑・皮膚の発赤，胃痛，悪心，嘔吐，下痢，視覚異常，視野狭窄，嗄声，鼻閉塞，くしゃみ，咽頭・喉頭のそう痒感，胸部の絞やく感，犬吠様咳嗽，呼吸困難，喘鳴，チアノーゼ，頻脈，不整脈，血圧低下，不安，恐怖感，意識の混濁等
※1：承認時までの臨床試験において報告されていないため頻度不明
(2) その他の副作用
次のような副作用があらわれた場合には，必要に応じて，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
</td><td>
３．副作用
第Ⅲ相臨床試験（52 週間）において，安全性評価対象 44 例中 21 例（47.7%），123 件の副作用が認められた。主な症状は，注射部位疼痛 7 例（15.9%），注射部位そう痒感 6 例（13.6%），蕁麻疹 6 例（13.6%），注射部位腫脹 5 例（11.4%），咳嗽 5 例（11.4%）等であった。また，アナフィラキシー反応が 4 例（9.1%）認められた。
なお，第Ⅲ相臨床試験の 52 週以降においてアナフィラキシーショックが 2 例認められた。(承認時)
(3) 重大な副作用
ショック（頻度不明），アナフィラキシー（9.1%）
ショック，アナフィラキシーが起こることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，全身潮紅，顔面浮腫・咽頭浮腫等の血管浮腫，蕁麻疹，喘息等の異常が認められたときには，投与を中止し，直ちに適切な処置を行うこと。
また，ショック，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状として以下のようなものがある。
口腔内異常感，皮膚のそう痒感，蕁麻疹，紅斑・皮膚の発赤，胃痛，腹痛，吐き気，嘔吐，下痢，視覚異常，視野狭窄，鼻閉塞感，くしゃみ，嗄声，咽喉頭そう痒感・異常感，胸部絞扼感，息苦しさ，呼吸困難，咳嗽，喘鳴，チアノーゼ，頭痛，耳鳴，不快感，悪寒，四肢や顔のしびれ，顔面潮紅，発汗，めまい感，振戦，蒼白，動悸，頻脈，不整脈，血圧低下，不安，
</td></tr>
</table>

販売名	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU	アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR） アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL

<table>
<tr><td></td><td>口腔内不快感，口の錯感覚</td><td>麻，舌そう痒症，舌腫脹</td><td>斑，口腔内痛</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咽喉刺激感，咽頭不快感</td><td>咽頭浮腫，咽頭痛</td><td>咽喉絞扼感，発声障害，喉頭刺激感，咽喉頭異物感，胸部不快感，胸痛</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>腹部不快感，悪心</td><td>腹痛，嘔吐，上腹部痛，胸やけ，口渇</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>湿疹，蕁麻疹，アトピー性皮膚炎，そう痒症</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>耳そう痒症</td><td>口唇腫脹・浮腫，口唇そう痒症</td><td>顎下腺腫大，口唇炎，頭痛，好酸球数増加，動悸</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>種類＼頻度</td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒感</td><td>蕁麻疹，発疹，湿疹</td></tr>
<tr><td>口腔内</td><td>口腔浮腫，口腔そう痒感，口内炎</td><td>口腔内不快感，舌浮腫，口の錯感覚・感覚鈍麻，舌炎，口腔粘膜水疱形成</td><td>口腔内痛，舌痛，口内乾燥，舌そう痒感，口蓋浮腫</td></tr>
<tr><td>鼻</td><td></td><td></td><td>鼻部不快感，くしゃみ，鼻汁，鼻閉</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>流涙，眼のそう痒感</td></tr>
<tr><td>耳</td><td>耳そう痒感</td><td></td><td>耳痛，耳不快感</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咽喉刺激感</td><td>咽頭不快感，咳嗽，呼吸困難</td><td>喘息，咽頭痛，喉頭痛，喉頭不快感，咽喉乾燥</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>腹痛，悪心，消化不良，下痢，腹部不快感</td><td>胃炎，嚥下困難，嘔吐，食道不快感</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td></td><td>異物感，頭痛</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>口唇浮腫</td><td>胸部不快</td></tr>
</table>

恐怖感，意識混濁等。

(2)その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には症状に応じて減量又は投与を中止する等，適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><td></td><td>10%以上</td><td>5～10%未満</td><td>5%未満</td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td>疼痛(15.9%)，そう痒感(13.6%)，腫脹(11.4%)</td><td>紅斑，注射部位反応，熱感</td><td>硬結，不快感</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咳嗽(11.4%)</td><td></td><td>喘息，呼吸困難，喘鳴</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>眼充血</td></tr>
<tr><td>耳</td><td></td><td></td><td>耳そう痒症</td></tr>
<tr><td>鼻・咽喉</td><td></td><td></td><td>鼻漏，くしゃみ，咽喉刺激感，口腔咽頭不快感</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>蕁麻疹(13.6%)</td><td></td><td>紅斑，そう痒症，足底紅斑</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>悪心，嘔吐</td></tr>
<tr><td>精神神</td><td></td><td></td><td>頭痛，感</td></tr>
</table>

販売名	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU	アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR） アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL
		感，胸痛，口唇炎，倦怠感，味覚異常，口唇のそう痒感	経系 / 覚障害 血管障害 / 潮紅 その他 / リンパ節腫脹，倦怠感，末梢性浮腫，発熱
使用上の注意 4	**4．高齢者への投与** 65 歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では免疫機能及びその他生理機能が低下しているため，本剤による十分な治療効果が得られない可能性や，副作用がより重篤となるおそれがあることから，投与の可否を慎重に判断すること。	**4．高齢者への投与** 65 歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では免疫機能及びその他生理機能が低下しているため，本剤による十分な治療効果が得られない可能性や，副作用がより重篤となるおそれがあることから，投与の可否を慎重に判断すること。	**4．高齢者への投与** 一般に高齢者では免疫機能及び心肺機能等が低下しているため，副作用がより重篤となるおそれがあることから，投与の可否を慎重に判断すること。
使用上の注意 5	**5．妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお，アレルギー反応に伴って遊離されるヒスタミンが子宮筋収縮作用を有することが知られているので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない〕	**5．妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお，アレルギー反応に伴って遊離されるヒスタミンが子宮筋収縮作用を有することが知られているので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]	**5．妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお，アレルギー反応に伴って遊離されるヒスタミンが子宮筋収縮作用を有することが知られているので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 また，閾値を求める場合でも，多量のヒスタミン遊離が考えられる広範な皮膚反応テストは避けること。 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

1.7　同種同効品一覧表

販売名	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU	アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR） アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL
使用上の注意 6	**6．小児等への投与** 12 歳未満の小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）	**6．小児等への投与** 12 歳未満の小児等に対する安全性は確立していない。［使用経験が少ない。］	**6．小児等への投与** 低出生体重児，新生児，乳児又は 5 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）
使用上の注意 7	**7．過量投与** (1) 徴候・症状 本剤の過量投与によりショック，アナフィラキシーを起こすおそれがある。 (2) 処置 ショック，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し，適切な処置を行うこと。［3.副作用(1)重大な副作用の項参照］		**7．過量投与** (1) 徴候・症状 本剤の過量投与によりショック，アナフィラキシーを起こすおそれがある。 (2) 処置 ショック，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し，適切な処置を行うこと。［「3.(1)重大な副作用」の項参照］
使用上の注意 8	**8．適用上の注意** **薬剤交付時：**以下の点について指導すること。 (1) ブリスターシートから取り出して服用すること。〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 (2) 吸湿性を有するため，使用直前に乾いた指でブリスターシートから取り出すこと。 (3) ブリスターシートから取り出す際は，裏のシートを剥がした後，爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。本剤は他の錠剤と比べて柔らかく，割れることがあるので，シートを剥がさずに押し出さないこと。	**7．適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)	**8．適用上の注意** (1) 本剤の希釈 1) 閾値を求めるとき 本剤中に含有する濃グリセリン（52.5%）は皮内反応テストに影響を及ぼすため，別途販売の診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」を使用し，1/100 以下の濃度のグリセリン濃度に用時希釈すること。通常，1,000 JAU/mL は治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000 JAU/mL を使用し，100 倍に希釈する。 2) 治療を目的とするとき 別途販売の治療用アレルゲンエキス希釈液「トリイ」を使用すること。 3) 希釈した液の安定性 希釈した液の安定性は確認されていないので，用時希釈して使用すること。 (2) 閾値検査 1) 皮内反応判定基準 通常，本剤を診断用アレルゲン皮内エ

販売名	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU	アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR） アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL
			キス対照液「トリイ」 にて希釈した液 0.02mL を皮内に注射し，15～30 分後に発赤径 20mm 以上又は膨疹径 9mm 以上を陽性と判定する。 2) 正確な皮膚反応テストを行うため，皮膚反応テスト検査前日から抗ヒスタミン薬やメディエータ遊離抑制薬等の投与を中止すること。また，皮膚反応テストを実施する約 1 週間前から投与を中止することが望ましい薬剤があるので注意すること。 (3) 投与時 1) 喘息を罹患する患者においては，本剤の投与開始前に喘息症状を評価し，薬物療法にて喘息症状をコントロールすること。また，毎回，本剤の投与前に喘息症状の評価を行うこと。 2) 喘息発作時，気管支喘息の症状やアレルギー症状が激しいとき，急性感染症罹患時，体調が悪いときは投与を避けること。 3) 投与後少なくとも 30 分間は患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと。 4) 本剤を注射する前後 2 時間程度は激しい運動，アルコール摂取,入浴等を避けさせること。〔循環動態の亢進により，本剤の吸収が促進され，副作用が発現するおそれがある。〕 (4) 投与部位 1) 減感作療法のとき，皮内注射すると非特異的に著しい局所の刺激及び腫脹があらわれることがあるので，皮下に浅く注射すること。

1.7　同種同効品一覧表

販売名	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU	アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR） アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000JAU/mL
			2) 静脈内に投与しないこと。（注射針を刺入したとき，内筒を引いて血液が逆流しないことを確かめること。） 3) 注射部位はもまないで静かにおさえるようにすること。
参照添付文書作成年月日		2015 年 3 月作成（第 1 版）	2014 年 12 月作成（第 1 版）
備　考			

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。*

鳥居薬品株式会社

*新薬承認情報提供時に記載

略号一覧及び用語の定義

略号一覧

略号	省略していない表現	
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase（Glutamic pyruvic transaminase）	アラニンアミノトランスフェラーゼ グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase（Glutamic oxaloacetic transaminase）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
DU	Development Unit	アレルゲンの力価を表す単位の一つ
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
JAU	Japanese Allergy Units	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
QOL	Quality of life	生活の質
SCIT	Subcutaneous immunotherapy	皮下注射によるアレルゲン免疫療法
SLIT	Sublingual immunotherapy	舌下投与によるアレルゲン免疫療法
SQ-HDM	Standardised quality house dust mite	ALK 社が HDM 舌下錠（製品）の力価を表すために EU 域内で用いている単位
Th1（細胞）	T helper type 1（cell）	1 型ヘルパーT（細胞）
Th2（細胞）	T helper type 2（cell）	2 型ヘルパーT（細胞）
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ（ガンマ）グルタミルトランスペプチダーゼ

用語の定義

用語	定義
皮膚テスト	皮膚表面に傷をつけてアレルゲンエキスによるI型アレルギーを皮膚反応で確認するテスト
皮内テスト	アレルゲンエキスを皮内に注射することで，I型アレルギーを皮膚反応で確認するテスト
スクラッチ	皮膚テスト実施時の傷のつけ方：切皮
プリック	皮膚テスト実施時の傷のつけ方：穿刺又は乱刺
ALK 社	デンマークに本社を置く製薬会社（ALK-Abelló 社）
Der f 1	*Der far* 糞体由来の主要アレルゲン
Der f 2	*Der far* 虫体由来の主要アレルゲン
Der p 1	*Der pte* 糞体由来の主要アレルゲン
Der p 2	*Der pte* 虫体由来の主要アレルゲン
HDM SCIT	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
JAU	アレルギー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国内独自のアレルゲン活性単位であり，室内塵ダニエキスにおいては Der f 1 と Der p 1 の合計濃度が 22.2～66.7 μ g/mL 含まれるエキスを 100,000 JAU/mL と表示できる。
TO-203	TO-203 錠の開発コード
TO-204	TO-204 皮下注の開発コード
TO-203 舌下錠又は ALK HDM 錠を用いて実施された臨床試験	
203-1-1 試験	HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内第 I 相臨床試験
203-3-1 試験	HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験
203-3-2 試験	HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験
MT-04 試験	HDM アレルギー性喘息患者を対象とした海外第 III 相臨床試験
MT-06 試験	HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第 III 相臨床試験

1.8　添付文書（案）

1.8.1　警告及びその設定根拠

1.8.1.1　警告

本剤は，緊急時に十分に対応できる医療機関に所属し，本剤に関する十分な知識と減感作療法に関する十分な知識・経験を持ち，本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師のもとで処方・使用すること。薬剤師においては，調剤前に当該医師を確認した上で調剤を行うこと。

1.8.1.2　警告の設定根拠

本剤は通常の対症療法薬とは異なり，原因アレルゲンを含有するダニエキスを投与する療法であるため，本剤投与の際のアレルギー反応の誘発（特にショック，アナフィラキシーの発現）に注意が必要であること，また本剤は従来の SCIT とは異なり，患者が自ら服用することから，本剤は緊急時に十分に対応できる医療機関に所属し，本剤に関する十分な知識と減感作療法に関する十分な知識・経験を持ち，本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師のもとで処方・使用すべきとして設定した。

また，薬剤師には調剤前に当該医師を確認するよう設定した。

1.8.2　禁忌及びその設定根拠

1.8.2.1　禁忌

1.本剤の投与によりショックを起こしたことのある患者
2.重症の気管支喘息患者
〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕

1.8.2.2　禁忌の設定根拠

1. 本剤でショックを起こした患者に，再度本剤を投与した場合，ショックを起こすおそれがあるため設定した。
2. 本剤の投与によりアレルギー反応が惹起された場合，喘息発作を誘発するおそれがあるため設定した。

1.8.3 効能又は効果及びその設定根拠

1.8.3.1 効能又は効果

ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法

1.8.3.2 効能又は効果の設定根拠

本邦において実施した本剤の 203-3-2 試験において, ダニアレルギー性鼻炎患者に対する本剤の有効性が検証され，また安全性が確認された。また，小児（12～17 歳）と成人（18 歳以上）の有効性は同等であることも確認できた。

以上の試験結果より，ダニアレルギー性鼻炎患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから，効能又は効果を設定した。

1.8.3.3 効能又は効果に関連する使用上の注意

1. 本剤の投与開始に際し，皮膚反応テスト〔スクラッチテスト（プリックテスト），皮内テスト〕又は特異的 IgE 抗体検査を行い，ダニアレルギー性鼻炎の確定診断を行うこと。
2. 本剤の使用開始にあたっては，患者の症状等を踏まえ，他の治療法も勘案した上で，本剤の適用の可否を判断すること。
3. ダニ抗原以外のアレルゲンに対しても反応性が高い（特異的 IgE 抗体価が高い）ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない〕

1.8.3.4 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠

1. 本剤はダニアレルギー性鼻炎患者に対する治療薬であり，ダニアレルギー性疾患以外の患者では効果が期待できないため，投与開始に際してダニアレルギーの確定診断を実施すべきであると考え設定した。また，確定診断の具体的検査方法（皮膚反応テスト，特異的 IgE 抗体検査）も併記した。
2. 本剤の使用開始にあたっては，患者の重症度により，対症療法薬の投与等が適切な患者もいると考えられる事から，他の治療法も勘案した上で，本剤の適用の可否を判断することを設定した。
3. 本剤は，ダニ抗原以外の抗原に対しても反応性が高いダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者に対する有効性，安全性は確立していないことから設定した。

1.8.4 用法及び用量及びその設定根拠

1.8.4.1 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。

1.8.4.2 用法及び用量の設定根拠

(1) 投与方法

本剤の 203-3-2 試験において，用法を「1 日 1 回，本剤 1 錠を舌下に置き，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。」として実施した。その結果，本剤のダニアレルギー性鼻炎に対する有効性及び安全性が確認された。

したがって，「通常，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。」こととした。

(2) 投与量

SCIT においては，アナフィラキシー等の重篤な有害事象の発現リスクを低減させるために増量期の導入は必須である。一方，SLIT については，増量期を導入する製剤と増量期を設けず初回から維持量を投与する製剤がある。本剤の導入元である ALK 社は本剤を増量期なしで開発している。

当社は，本剤の 203-1-1 試験において，「投与量固定群」と「漸増群」を設けて増量の有無の安全性に及ぼす影響を検討したが，両投与方法の有害事象の発現率及び発現事象内容に違いは認められなかった。

しかしながら，国内で初めて承認された SLIT 用製剤であるシダトレン®スギ花粉舌下液は 2 週間の増量期を設定して開発されたこと，また国内での減感作療法（アレルゲン免疫療法）は SCIT のみで，それも余り普及していないという現状から，本剤の用法についても，安全性の面から増量期を設けた方が望ましいと判断した。そこで，203-3-2 試験において本剤の安全性が確認された「3,300 JAU を初回投与量とし，維持量に到達するまで 1 週間の増量期間を設定する」こととした。

次に，203-3-2 試験においては，10,000 JAU 及び 20,000 JAU を維持量として設定し，プラセボと比較検討した。

その結果，有効性は 10,000 JAU 群及び 20,000 JAU 群において，主要評価項目である最終 8 週間の総合鼻症状薬物スコアの調整平均値が，プラセボ群に比してそれぞれ 22%及び 19%減少し，両群ともにプラセボ群に対する有意差が示された。また，重要な副次評価項目である最終 8 週間のアレルギー性鼻炎の 1 日症状スコアの調整平均値においても，10,000 JAU 群及び 20,000 JAU 群でプラセボ群に比してそれぞれ 22%及び 18%減少し同様の成績が示された。

安全性については，10,000 JAU 群及び 20,000 JAU 群において，有害事象及び副作用の発現率並びにその内容（発現事象，重症度，初回発現時期，持続期間など）に違いは認められなかった。また，重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（アナフィラキシー反応，喘息，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬の休薬に至った副作用）の発現状況にも 10,000

JAU 群と 20,000 JAU 群で違いは認められなかった。また，同一の投与量を用いた 203-3-1 試験，MT-04 試験及び MT-06 試験においても，10,000 JAU 群及び 20,000 JAU 群ともに良好な安全性プロファイルが示されたが，MT-04 試験及び MT-06 試験においては，20,000 JAU 群の副作用発現率が高い傾向にあった。
これらの結果より，維持期の投与量としては，「10,000 JAU，1 日 1 回投与」が妥当であると考え，用法及び用量を以下のとおり設定した。

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 3,300JAU 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 10,000JAU 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。

1.8.4.3　用法及び用量に関連する使用上の注意

初回投与時は医師の監督のもと，投与後少なくとも 30 分間は患者を安静な状態に保たせ，十分な観察を行うこと。また，ショック，アナフィラキシー等の発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。〔本剤はダニのアレルゲンを含む製剤であるため，アナフィラキシー等の発現のおそれがある。〕

1.8.4.4　用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

ダニアレルゲンに対する反応性は患者ごとに異なることから，初回投与時は患者の状態を把握するため，医師の監督のもと患者を安静な状態に保たせ，十分な観察を行うよう設定した。また，ショック，アナフィラキシー等の発現に備えるため，救急処置のとれる準備をしておくことを設定した。

なお，一般に I 型アレルギー反応は薬剤服用後 15～30 分で発現すること，また本剤の第 II/III 相臨床試験における投与方法「少なくとも投与後 30 分間は医療機関内で経過観察を行う。」を参考に観察時間を設定した。

また，米国及び欧州における SLIT 製剤でも同様に，初回投与時は医師の監督下に 30 分間置くことが推奨されていることを参考に設定した。

＜参考＞

[redacted]

GRASTEK：

PI（PRESCRIBING INFORMATION）より

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS，5.1 Severe Allergic Reactions

「Administer the initial dose of GRASTEK in a healthcare setting under the supervision of a physician with experience in the diagnosis and treatment of allergic diseases and prepared to manage a lifethreatening systemic or local allergic reaction. Observe patients in the office for at least 30 minutes following the initial dose of GRASTEK.」

（訳）5 警告及び使用上の注意，5.1 重度のアレルギー反応

「本剤の初回投与は，アレルギー性疾患の診断及び治療の経験があり，生命を脅かす全身性又

は局所アレルギー反応に対応できる医師の監視のもと，医療機関内で行うこと。本剤の初回投与後少なくとも 30 分間は院内で患者を観察すること。」

1.8.5 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.5.1 慎重投与及びその設定根拠

1.8.5.1.1 慎重投与

1.8.5.1.1.1 慎重投与(1)

(1) 本剤の投与，又はアレルゲンエキスによる診断・治療等によりアレルギー症状を発現したことのある患者〔本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがある。〕

1.8.5.1.1.2 慎重投与(1)の設定根拠

本剤の投与でショックを起こした患者は「禁忌」としたが，本剤の投与，又はアレルゲンエキスによる診断・治療等によりアレルギー症状を発現したことのある患者においては，本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがあるため慎重に投与するよう注意喚起した。

1.8.5.1.1.3 慎重投与(2)

(2) 気管支喘息患者〔全身性のアレルギー反応が起こった場合，重症化するおそれがある。〕

1.8.5.1.1.4 慎重投与(2)の設定根拠

重症の気管支喘息患者については「禁忌」としたが，一般の気管支喘息患者においても全身性のアレルギー反応が起こった場合，重症化するおそれがあるため慎重に投与するよう注意喚起した。

1.8.5.1.1.5 慎重投与(3)

(3) 悪性腫瘍，又は免疫系に影響を及ぼす全身性疾患を伴う患者（例えば自己免疫疾患，免疫複合体疾患，又は免疫不全症等）〔免疫系に異常がある場合，本剤の有効性，安全性に影響を与えるおそれがある。また本剤の投与によりこれらの疾患に影響を与えるおそれがある。〕

1.8.5.1.1.6 慎重投与(3)の設定根拠

免疫系に異常がある場合，本剤の有効性及び安全性への影響は不明である。また，本剤の投与によるこれらの疾患への影響も不明である等，本剤投与時の有用性は確立していない。このため治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ慎重に投与するよう設定した。

1.8.5.2 重要な基本的注意及びその設定根拠

1.8.5.2.1 重要な基本的注意

1.8.5.2.1.1 重要な基本的注意(1)

(1) 本剤の投与により，アレルギー反応に基づく副作用，特にアナフィラキシー等の発現のおそれがあること，また発現した際の対処法について患者等に対して十分に説明し，理解を得た上で使用を開始すること。
初回投与時は，患者の状態を十分に観察し，その後も問診等により患者の状態を十分に把握し，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状が認められた場合には，本剤投与の継続を慎重に判断し，症状に応じて休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［3.副作用（1）重大な副作用の項参照］

1.8.5.2.1.2 重要な基本的注意(1)の設定根拠

本剤の投与に際しては，患者に対して本剤投与時のリスク（アレルギー反応の誘発，特にショックの発現），副作用及び対処方法について十分な説明を行い，理解を得た上で投与すべきであることから設定した。

また，初回投与時は，患者の状態を十分に観察し，その後も問診等により患者の状態を十分に把握し，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状が認められた場合には，症状に応じて休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うよう設定した。

1.8.5.2.1.3 重要な基本的注意(2)

(2) 本剤の投与にあたっては，事前に患者等に対して次の点を十分に説明，指導すること。
1) 本剤服用後 30 分又は投与開始初期はアナフィラキシー等の発現に特に注意する。
2) 本剤を服用する前後 2 時間程度は，激しい運動，アルコール摂取，入浴等を避ける。〔循環動態の亢進により，本剤の吸収が促進され，副作用が発現するおそれがある。〕
3) アナフィラキシー等が発現した場合の対処等を考慮し，家族のいる場所や日中の服用が望ましい。
4) 喘息発作時，気管支喘息の症状が激しいときは，本剤服用の可否について医師に相談する。
5) 急性感染症罹患時や体調が悪い場合は，本剤服用の可否について医師に相談する。〔体調が悪いときには本剤の服用により副作用の発現のおそれがある。気管支喘息患者においては，特に急性感染症罹患時には喘息症状を発現するおそれがある。〕

1.8.5.2.1.4 重要な基本的注意(2)の設定根拠

本剤は患者自ら服用するため, 副作用発現の予測, 予防のために患者又はその家族に特に説明, 指導する事項を設定した。

なお，下記片括弧番号については，重要な基本的注意(2)と対応している。

1) 一般に I 型のアレルギー反応は 30 分以内で発現するため，本剤服用時の注意事項として服用後少なくとも 30 分間は症状の発現に注意するよう設定した。

2) 循環動態を亢進することが想定される激しい運動，アルコールの摂取，入浴等により本剤の吸収が促進され副作用が発現するおそれがあることから，本剤服用前後 2 時間程度は行わないこととして設定した。
なお 2 時間と設定した根拠は，「食物アレルギーの診療の手引き 2011」[2)]を参考とした。
3) 本剤は原因アレルゲンを含む錠剤であり，本剤を服用した際，アレルギー反応が誘発（特にショックの発現）するおそれがあるため，その対処等を考慮した場合，家族がいる場所や日中の服用が望ましいことから設定した。
4) 喘息発作時，気管支喘息の症状が激しいときに本剤を服用した場合，喘息症状が悪化するおそれがあることから設定した。
5) 急性感染症罹患時や体調が悪いときは，本剤服用により副作用発現のおそれが高まると考えられることから設定した。

1.8.5.2.1.5 重要な基本的注意(3)

(3) 本剤の投与開始初期（およそ 1 ヵ月）に副作用の発現（主に口腔内の症状）が多いので，症状の発現に注意すること。

1.8.5.2.1.6 重要な基本的注意(3)の設定根拠

ダニアレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験（203-3-2 試験）において，本剤投与開始 4 週間以降と比較し，本剤投与開始 4 週間以内における副作用及び口腔内所見関連副作用の発現が高い傾向が認められていることから，注意喚起として設定した。

1.8.5.2.1.7 重要な基本的注意(4)

(4) 抜歯後等口腔内の術後又は口腔内に傷や炎症等がある場合は，口腔内の状態を十分観察し，本剤投与の可否を判断すること。〔口腔内の状態によっては本剤の吸収に影響を与えるおそれがある。また，本剤が傷や炎症部位に刺激を与えるおそれがある。〕

1.8.5.2.1.8 重要な基本的注意(4)の設定根拠

本剤は舌下錠製剤であり，口腔内の術後や口腔内に傷や炎症がある場合，本剤の吸収に影響を与えるおそれがある。また，本剤が傷や炎症部位に刺激を与えるおそれがあるため，口腔内の状態に注意し，本剤投与の可否を判断するよう設定した。

1.8.5.2.1.9 重要な基本的注意(5)

(5) 症状の改善を認めても，直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるので，本療法の中止にあたっては症状の経緯を十分に観察し慎重に行うこと。

1.8.5.2.1.10 重要な基本的注意(5)の設定根拠

減感作療法（アレルゲン免疫療法）による症状の寛解を得るためには，一般に長期間の投与が必要であり，症状の改善が認められても，直ちに投与を中止すると再発の可能性がある。減感作

療法（アレルゲン免疫療法）の中止には，患者の症状の経緯，状態を十分観察し決定する必要があるため設定した。

1.8.5.2.1.11 重要な基本的注意(6)

(6) 他の減感作療法薬との併用の経験はないが，併用によりアナフィラキシー等のアレルギー反応を含む副作用の発現が増加するおそれがあることから，併用する場合には十分注意すること。

1.8.5.2.1.12 重要な基本的注意(6)の設定根拠

本剤と他のアレルゲン免疫療法薬との併用による臨床経験はないが，併用によりアナフィラキシー等のアレルギー反応を含む副作用の発現が増加するおそれがあるため設定した。

1.8.5.2.1.13 重要な基本的注意(7)

(7) 非選択的β遮断薬服用の患者への注意
本剤が投与されたときに，本剤による反応（アレルギー反応）が強くあらわれることがある。また，本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンの効果が通常の用量では十分発現しないことがある。

1.8.5.2.1.14 重要な基本的注意(7)の設定根拠

非選択的β遮断薬服用の患者においては，本剤投与の際アレルギー反応が強くあらわれることがあるため設定した。

また，本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，非選択的β遮断薬服用の患者ではアドレナリンの効果が通常の用量では十分発現しないことがあるため設定した。

1.8.5.2.1.15 重要な基本的注意(8)

(8) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意
本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンの効果が増強されることがある。

1.8.5.2.1.16 重要な基本的注意(8)の設定根拠

三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者では，本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンの効果が増強されることがあるため設定した。

1.8.5.2.1.17 重要な基本的注意(9)

(9) 重症の心疾患，肺疾患及び高血圧症の患者への注意
本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンにより症状を悪化させるおそれがある。

1.8.5.2.1.18 重要な基本的注意(9)の設定根拠

重症の心疾患，肺疾患及び高血圧症の患者では，本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき，アドレナリンにより症状を悪化させるおそれがあるため設定した。

1.8.5.2.1.19 重要な基本的注意(10)

(10) 全身性ステロイド薬投与の患者への注意
全身性ステロイド薬の長期投与により，免疫系が抑制され本剤の効果が得られない可能性がある。

1.8.5.2.1.20 重要な基本的注意(10)の設定根拠

全身性ステロイド薬を長期に使用している患者では，免疫系が抑制された状態となることから，本剤の効果が得られない可能性があるため設定した。

1.8.5.2.1.21 重要な基本的注意(11)

(11) 本剤を 1 年以上投与しても治療効果が得られなかった患者に対しては，それ以降の本剤投与の継続を慎重に判断すること。

1.8.5.2.1.22 重要な基本的注意(11)の設定根拠

本剤投与後に本剤の効果を確認する時期としては，投与前に鼻炎症状を確認した季節と同じであることが望ましく，本剤の効果判定は 1 年毎に行われるのが適切であると考えられる。その上で，本剤による効果が不十分であると認められた患者に対しては，原因と考えられた抗原の再検討や，他の鼻疾患の併発の可能性を考え，本剤の投与中止や他の治療方法への変更を検討するなど，本剤投与の継続について慎重に判断するように注意喚起していく必要があるため設定した。

1.8.5.3 副作用及びその設定根拠

1.8.5.3.1 副作用

1.8.5.3.1.1 副作用の概要

国内第 II/III 相臨床試験（ダニアレルギー性鼻炎）において安全性評価対象 627 例中 399 例（63.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。
主な症状は，口腔浮腫 106 例（16.9%），口腔そう痒症 91 例（14.5%），咽喉刺激感 81 例（12.9%），咽頭不快感 67 例（10.7%），口腔内不快感 64 例（10.2%），口の錯感覚 60 例（9.6%），耳そう痒症 44 例（7.0%）等であった。（承認時）

1.8.5.3.1.2 副作用の概要の設定根拠

本剤の国内第 II/III 相臨床試験（203-3-2 試験）で認められた副作用について，その概要を記載した。

1.8.5.3.1.3 重大な副作用

(1) 重大な副作用

ショック，アナフィラキシー（頻度不明）

ショック，アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，全身潮紅，顔面浮腫・咽頭浮腫等の血管浮腫，蕁麻疹，喘息等の異常が認められたときには，投与を中止し，直ちに適切な処置を行うこと。

また，ショック，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状として以下のようなものがある。

口腔内異常感，皮膚のそう痒感，蕁麻疹，紅斑・皮膚の発赤，胃痛，腹痛，吐き気，嘔吐，下痢，視覚異常，視野狭窄，鼻閉塞感，くしゃみ，嗄声，咽喉頭そう痒感・異常感，胸部絞扼感，息苦しさ，呼吸困難，咳嗽，喘鳴，チアノーゼ，頭痛，耳鳴，不快感，悪寒，四肢や顔のしびれ，顔面潮紅，発汗，めまい感，振戦，蒼白，動悸，頻脈，不整脈，血圧低下，不安，恐怖感，意識混濁等。

1.8.5.3.1.4 重大な副作用の設定根拠

本剤の国内第 II/III 相臨床試験（203-3-2 試験）においてショック，アナフィラキシー等の重篤な副作用の報告はないが，本剤はダニアレルゲンの製剤であり，標準化ダニアレルゲンエキス（TO-204）の SCIT による国内第 III 相臨床試験において，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ことから，注意喚起を行うため設定した。

なお，ショック，アナフィラキシーを予知しうる症状については，厚生労働省　重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」平成 20 年 3 月 31 日・平成 22 年 6 月一部改訂を参考とした。

1.8.5.3.1.5 その他の副作用

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には症状に応じて投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
口腔内	口腔浮腫，口腔そう痒症，口腔内不快感，口の錯感覚	口内炎，舌炎，口の感覚鈍麻，舌そう痒症，舌腫脹	口腔粘膜紅斑，口腔内痛
呼吸器	咽喉刺激感，咽頭不快感	咽頭浮腫，咽頭痛	咽喉絞扼感，発声障害，喉頭刺激感，咽喉頭異物感，胸部不快感，胸痛
消化器		腹部不快感，悪心	腹痛，嘔吐，上腹部痛，胸やけ，口渇
皮膚			湿疹，蕁麻疹，アトピー性皮膚炎，そう痒症
その他	耳そう痒症	口唇腫脹・浮腫，口唇そう痒症	顎下腺腫大，口唇炎，頭痛，好酸球数増加，動悸

1.8.5.3.1.6 その他の副作用の設定根拠

本剤の国内第 II/III 相臨床試験（203-3-2 試験）で報告された副作用について，報告例数等を評価し，発現部位，発現頻度別に分類し記載した。

1.8.5.4 高齢者への投与及びその設定根拠

1.8.5.4.1 高齢者への投与

65 歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では免疫機能及びその他生理機能が低下しているため，本剤による十分な治療効果が得られない可能性や，副作用がより重篤となるおそれがあることから，投与の可否を慎重に判断すること。

1.8.5.4.2 高齢者への投与の設定根拠

一般に高齢者では免疫機能及びその他生理機能が低下しており，本剤による十分な治療効果が得られない可能性や，副作用がより重篤となるおそれがあることから，投与の可否を慎重に判断するよう設定した。

1.8.5.5 妊婦，産婦，授乳婦等への投与及びその設定根拠

1.8.5.5.1 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

1.8.5.5.1.1 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(1)

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお，アレルギー反応に伴って遊離されるヒスタミンが子宮筋収縮作用を有することが知られているので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

1.8.5.5.1.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(1)の設定根拠

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないこと，また，本剤の投与によりアレルギー反応が誘発され，ヒスタミンを遊離するおそれがあるため設定した。

1.8.5.5.1.3 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(2)

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

1.8.5.5.1.4 妊婦，産婦，授乳婦等への投与(2)の設定根拠

本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していないため設定した。

1.8.5.6 小児等への投与及びその設定根拠

1.8.5.6.1 小児等への投与

12 歳未満の小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

1.8.5.6.2 小児等への投与の設定根拠

本剤は 12 歳未満の小児等のダニアレルギー性鼻炎患者に対する臨床試験は実施していないため設定した。

1.8.5.7 過量投与及びその設定根拠

1.8.5.7.1 過量投与

(1) 徴候・症状

本剤の過量投与によりショック，アナフィラキシーを起こすおそれがある。

(2) 処置

ショック，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し，適切な処置を行うこと。［3. 副作用（1）重大な副作用の項参照］

1.8.5.7.2 過量投与の設定根拠

本剤の過量投与によりショック，アナフィラキシーを起こすおそれがあるため設定し，ショック，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状，処置について「3．副作用（1）重大な副作用」の項を参照するよう記載した。

1.8.5.8 適用上の注意及びその設定根拠

1.8.5.8.1 適用上の注意

薬剤交付時：以下の点について指導すること。

(1) ブリスターシートから取り出して服用すること。〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(2) 吸湿性を有するため，使用直前に乾いた指でブリスターシートから取り出すこと。

(3) ブリスターシートから取り出す際は，裏のシートを剥がした後，爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。本剤は他の錠剤と比べて柔らかく，割れることがあるので，シートを剥がさずに押し出さないこと。

1.8.5.8.2 適用上の注意の設定根拠

(1) ブリスターシートでの報告はないが, PTP シートの誤飲により重篤な合併症を併発することが報告されており，同様の素材であるブリスターシートでも注意喚起が必要なことから設定した。

(2) 本剤は吸湿性を有するため，濡れた指で本剤をブリスターシートから取り出すと，舌下に置く前に本剤が溶け始めてしまう可能性があることから設定した。

(3) 本剤は他の錠剤と比べて柔らかいため，ブリスターシートの裏シートを剥がさずに無理に押し出そうとすると，本剤の欠けや割れが生じることがあることから，その取り出し方法を記載した。また，錠剤に欠けや割れが生じた場合でも本剤を全量服用することを記載した。

1.8.6　添付文書（案）

別紙のとおり

1.8.7　参考文献一覧

1) [redacted]
2) 海老澤元宏：厚生労働科学研究班による食物アレルギーの診療の手引き 2011

別紙

〇〇〇〇年〇〇月作成（第１版）

貯　　法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱に表示（２年）
注　　意：自動分包機には適さない（通常の錠剤に比べて柔らかい）

日本標準商品分類番号
87449

	3,300JAU	10,000JAU
承認番号	xxxxxxxxx	xxxxxxxxx
薬価収載	〇〇〇〇年〇〇月	
販売開始	〇〇〇〇年〇〇月	
国際誕生	〇〇〇〇年〇〇月	

ダニアレルギーの減感作療法（アレルゲン免疫療法）薬

ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU
ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU

（案）

処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

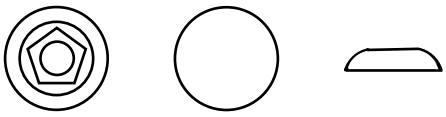
【警告】

本剤は、緊急時に十分に対応できる医療機関に所属し、本剤に関する十分な知識と減感作療法に関する十分な知識・経験を持ち、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師のもとで処方・使用すること。薬剤師においては、調剤前に当該医師を確認した上で調剤を行うこと。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

１．本剤の投与によりショックを起こしたことのある患者
２．重症の気管支喘息患者
　〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕

【組成・性状】

販　売　名	ミティキュア ダニ舌下錠 3,300JAU	ミティキュア ダニ舌下錠 10,000JAU
成分・含量 （1 錠中）	コナヒョウヒダニ抽出エキス 1DU（1,650JAU）及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 1DU（1,650JAU）	コナヒョウヒダニ抽出エキス 3DU（5,000JAU）及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 3DU（5,000JAU）
添　加　物	D-マンニトール、ゼラチン（魚由来）、pH 調整剤	
色・剤形	白色～微褐色、円形の凍結乾燥錠剤	
外　　形	 表面　裏面　側面	
サ　イ　ズ	直径 12.3mm、厚さ 3.3mm、重量 28mg	

[DU]
開発時に使用したダニ抽出エキスの生物学的活性を相対的に表すために設定した単位。1DU=1,650JAU

[JAU]
アレルギー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国内独自のアレルゲン活性単位（Japanese Allergy Units）であり、ダニアレルゲンエキスにおいては Der ｆ１と Der ｐ１の合計濃度が 22.2～66.7 μg/mL 含まれるエキスを 100,000JAU/mL と表示できる。

[ダニ種及び主要アレルゲン]
コナヒョウヒダニ（*Dermatophagoides farinae*）
　主要アレルゲンとして、Der f 1 を含む
ヤケヒョウヒダニ（*Dermatophagoides pteronyssinus*）
　主要アレルゲンとして、Der p 1 を含む

【効能又は効果】

ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

１．本剤の投与開始に際し、皮膚反応テスト〔スクラッチテスト（プリックテスト）、皮内テスト〕又は特異的 IgE 抗体検査を行い、ダニアレルギー性鼻炎の確定診断を行うこと。
２．本剤の使用開始にあたっては、患者の症状等を踏まえ、他の治療法も勘案した上で、本剤の適用の可否を判断すること。
３．ダニ抗原以外のアレルゲンに対しても反応性が高い（特異的 IgE 抗体価が高い）ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない〕

【用法及び用量】

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3,300JAU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10,000JAU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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

初回投与時は医師の監督のもと、投与後少なくとも30分間は患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。また、ショック、アナフィラキシー等の発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。〔本剤はダニのアレルゲンを含む製剤であるため、アナフィラキシー等の発現のおそれがある。〕

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 本剤の投与、又はアレルゲンエキスによる診断・治療等によりアレルギー症状を発現したことのある患者〔本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがある。〕
(2) 気管支喘息患者〔全身性のアレルギー反応が起こった場合、重症化するおそれがある。〕
(3) 悪性腫瘍、又は免疫系に影響を及ぼす全身性疾患を伴う患者（例えば自己免疫疾患、免疫複合体疾患、又は免疫不全症等）〔免疫系に異常がある場合、本剤の有効性、安全性に影響を与えるおそれがある。また本剤の投与によりこれらの疾患に影響を与えるおそれがある。〕

２．重要な基本的注意

(1) 本剤の投与により、アレルギー反応に基づく副作用、特にアナフィラキシー等の発現のおそれがあること、また発現した際の対処法について患者等に対して十分に説明し、理解を得た上で使用を開始すること。
　初回投与時は、患者の状態を十分に観察し、その後も問診等によ

り患者の状態を十分に把握し、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状が認められた場合には、本剤投与の継続を慎重に判断し、症状に応じて休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[3.副作用(1)重大な副作用の項参照]

(2)本剤の投与にあたっては、事前に患者等に対して次の点を十分に説明、指導すること。

1)本剤服用後30分又は投与開始初期はアナフィラキシー等の発現に特に注意する。

2)本剤を服用する前後 2 時間程度は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避ける。〔循環動態の亢進により、本剤の吸収が促進され、副作用が発現するおそれがある。〕

3)アナフィラキシー等が発現した場合の対処等を考慮し、家族のいる場所や日中の服用が望ましい。

4)喘息発作時、気管支喘息の症状が激しいときは、本剤服用の可否について医師に相談する。

5)急性感染症罹患時や体調が悪い場合は、本剤服用の可否について医師に相談する。〔体調が悪いときには本剤の服用により副作用の発現のおそれがある。気管支喘息患者においては、特に急性感染症罹患時には喘息症状を発現するおそれがある。〕

(3)本剤の投与開始初期（およそ1ヵ月）に副作用の発現（主に口腔内の症状）が多いので、症状の発現に注意すること。

(4)抜歯後等口腔内の術後又は口腔内に傷や炎症等がある場合は、口腔内の状態を十分観察し、本剤投与の可否を判断すること。〔口腔内の状態によっては本剤の吸収に影響を与えるおそれがある。また、本剤が傷や炎症部位に刺激を与えるおそれがある。〕

(5)症状の改善を認めても、直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるので、本療法の中止にあたっては症状の経緯を十分に観察し慎重に行うこと。

(6)他の減感作療法薬との併用の経験はないが、併用によりアナフィラキシー等のアレルギー反応を含む副作用の発現が増加するおそれがあることから、併用する場合には十分注意すること。

(7)非選択的β遮断薬服用の患者への注意

本剤が投与されたときに、本剤による反応（アレルギー反応）が強くあらわれることがある。

また、本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンの効果が通常の用量では十分発現しないことがある。

(8)三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意

本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンの効果が増強されることがある。

(9)重症の心疾患、肺疾患及び高血圧症の患者への注意

本剤によるアレルギー反応の処置のためにアドレナリンを投与したとき、アドレナリンにより症状を悪化させるおそれがある。

(10)全身性ステロイド薬投与の患者への注意

全身性ステロイド薬の長期投与により、免疫系が抑制され本剤の効果が得られない可能性がある。

(11)本剤を 1 年以上投与しても治療効果が得られなかった患者に対しては、それ以降の本剤投与の継続を慎重に判断すること。

３．副作用

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（ダニアレルギー性鼻炎）において安全性評価対象 627 例中 399 例（63.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。

主な症状は、口腔浮腫 106 例(16.9%)、口腔そう痒症 91 例(14.5%)、咽喉刺激感 81 例（12.9%)、咽頭不快感 67 例（10.7%)、口腔内不快感 64 例（10.2%)、口の錯感覚 60 例（9.6%)、耳そう痒症 44 例（7.0%）等であった。（承認時）

(1)重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、顔面浮腫・咽頭浮腫等の血管浮腫、蕁麻疹、喘息等の異常が認められたときには、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。

また、ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状として以下のようなものがある[1)]。

口腔内異常感、皮膚のそう痒感、蕁麻疹、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、鼻閉塞感、くしゃみ、嗄声、咽喉頭そう痒感・異常感、胸部絞扼感、息苦しさ、呼吸困難、咳嗽、喘鳴、チアノーゼ、頭痛、耳鳴、不快感、悪寒、四肢や顔のしびれ、顔面潮紅、発汗、めまい感、振戦、蒼白、動悸、頻脈、不整脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識混濁等。

(2)その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
口腔内	口腔浮腫、口腔そう痒症、口腔内不快感、口の錯感覚	口内炎、舌炎、口の感覚鈍麻、舌そう痒症、舌腫脹	口腔粘膜紅斑、口腔内痛
呼吸器	咽喉刺激感、咽頭不快感	咽頭浮腫、咽頭痛	咽喉絞扼感、発声障害、喉頭刺激感、咽喉頭異物感、胸部不快感、胸痛
消化器		腹部不快感、悪心	腹痛、嘔吐、上腹部痛、胸やけ、口渇
皮膚			湿疹、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、そう痒症
その他	耳そう痒症	口唇腫脹・浮腫、口唇そう痒症	顎下腺腫大、口唇炎、頭痛、好酸球数増加、動悸

４．高齢者への投与

65 歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では免疫機能及びその他生理機能が低下しているため、本剤による十分な治療効果が得られない可能性や、副作用がより重篤となるおそれがあることから、投与の可否を慎重に判断すること。

５．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、アレルギー反応に伴って遊離されるヒスタミンが子宮筋収縮作用を有することが知られているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

６．小児等への投与

12 歳未満の小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

７．過量投与

(1)徴候・症状

本剤の過量投与によりショック、アナフィラキシーを起こすおそれがある。

(2)処置

ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し、適切な処置を行うこと。[3.副作用(1)重大な副作用の項参照]

８．適用上の注意

薬剤交付時：以下の点について指導すること。

⑴ブリスターシートから取り出して服用すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

⑵吸湿性を有するため、使用直前に乾いた指でブリスターシートから取り出すこと。

⑶ブリスターシートから取り出す際は、裏のシートを剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。本剤は他の錠剤と比べて柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。

【臨床成績】

無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較多施設共同試験（第Ⅱ/Ⅲ相）[2)]

12 歳以上 65 歳未満のダニアレルギー性鼻炎患者を対象に、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較多施設共同試験を実施した。

本剤 10,000JAU 又はプラセボを、1 日 1 回、舌下に 52 週間投与した。その結果、10,000JAU 群の治験薬投与期間最終 8 週間（投与 44 週後観察日以降の 56 日間）における総合鼻症状薬物スコア[注)]の調整平均値は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な低下が認められた[c)]（表参照）。

注）総合鼻症状薬物スコア：鼻症状 4 項目（鼻汁、鼻閉、くしゃみ、そう痒感）の程度のスコア及び、併用薬（抗アレルギー剤、点鼻ステロイド剤）使用のスコアを合計したスコア

表 治験薬投与期間の最終 8 週間(投与 44 週後観察日以降の 56 日間)における総合鼻症状薬物スコア

	10,000JAU群	プラセボ群
ベースライン[a)]	8.53±1.27 (285)	8.42±1.32 (285)
投与44～52週[b)]	4.64±3.22 (285)	5.52±3.07 (285)
ベースラインからの変化量	−3.89±3.11 (285)	−2.90±3.02 (285)
投与44～52週の調整平均値[c)]	3.99 (285)	5.14 (285)
プラセボ群との差［95%信頼区間］[c)]、p値[c)]	−1.15 ［−1.65, −0.64］ p<0.0001	

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（観察開始日から 14 日間の平均値）

b)総合鼻症状薬物スコア

c)平方根変換された投与 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のアレルギー性鼻炎の 1 日症状スコアを固定効果、実施医療機関を変量効果とした線形混合効果モデル（推定結果はべき乗変換し、もとのスケールで表示）

【薬効薬理】

作用機序

減感作療法の効果発現メカニズムは十分に解明されていないが、舌下投与による減感作療法では口腔粘膜下の樹状細胞によるアレルゲンの捕捉が起こり、免疫反応が引き起こされると考えられている[3)]。免疫反応として、Th2 細胞増加の抑制及び Th1 細胞の増加、制御性 T 細胞の誘導、抗原特異的 IgG 及び IgA の増加が報告されており、その結果としてアレルギー症状の発現を抑制するものと推測されている[3)、4)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

有効成分：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

性　　状：淡褐色～暗褐色のお互いが固着していない凍結した液滴

【取扱い上の注意】

本剤は小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU：ブリスター包装 7 錠（7 錠×1）

ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU：ブリスター包装 10 錠（10 錠×1）
100 錠（10 錠×10）

【主要文献】

1) 厚生労働省　重篤副作用疾患別対応マニュアル「アナフィラキシー」平成 20 年 3 月 31 日（平成 22 年 6 月一部改訂）

2) 鳥居薬品社内資料：臨床成績

3) Bahceciler NN et al.：Immunotherapy 3(6), 747, 2011

4) Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. World Allergy Organization J, 7(1): 6, 2013

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても、下記にご請求ください。

鳥居薬品株式会社　お客様相談室
〒103-8439　東京都中央区日本橋本町 3-4-1
TEL　0120-316-834
FAX　03-3231-6890

製造
販売元
鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

第１部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

鳥居薬品株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

本剤の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，コナヒョウヒダニ（*Dermatophagoides farinae*）及びヤケヒョウヒダニ（*Dermatophagoides pteronyssinus*）からの抽出液であり，一般的名称はない。

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

鳥居薬品株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>一定の構造を持たない。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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 3,300JAU 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 10,000JAU 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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU
（1 錠中コナヒョウヒダニ抽出エキス 1DU（1,650JAU）及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 1DU（1,650JAU）を含有）

ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU
（1 錠中コナヒョウヒダニ抽出エキス 3DU（5,000JAU）及びヤケヒョウヒダニ抽出エキス 3DU（5,000JAU）を含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>【単回投与毒性】
1)　急性毒性試験-1（非 GLP 試験）
投与物質：Der f
媒体：50%グリセリン食塩溶液
投与量：10，15，20，30，45 mL/kg（マウス）
7.5，15，30，60 mL/kg（ラット）
<table>
<tr><th>動物（性別）</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量及び主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス(雌雄)</td><td rowspan="2">皮下</td><td rowspan="2">15 mL/kg/日以上で死亡例が認められた。
媒体に起因する一般状態観察の変化（自発運動の低下，腹臥位の持続，閉眼，筋緊張低下など）がみられた。
死亡のみられた投与量：15 mL/kg/日以上。</td></tr>
<tr><td>ラット(雌雄)</td></tr>
</table>
2)　急性毒性試験-1（非 GLP 試験）
投与物質：Der p
媒体：Coca 液*
投与量：8，80 mg/kg（マウス，ラット）
<table>
<tr><th>動物（性別）</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量及び主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス(雌雄)</td><td rowspan="2">皮下</td><td rowspan="2">死亡例は認められなかった。
80 mg/kg/日の投与で，一部のマウスにおいて投与部位の脱毛及び創傷がみられた。
概略の致死量：80 mg/kg/日を上まわる量。</td></tr>
<tr><td>ラット(雌雄)</td></tr>
</table>
*0.5%塩化ナトリウム及び 0.25%重炭酸ナトリウムの滅菌水溶液</td></tr>
</table>

3) 3 日間反復投与試験（ラットを用いる小核・コメットコンビネーション試験（GLP 試験））
投与物質：TO-203 原薬
媒体：蒸留水
投与量：250，500，1,002 mg/kg/日

動物（性別）	投与経路	概略の致死量及び主な所見
ラット（雄）	経口	死亡例は認められなかった。 概略の致死量：1,002 mg/kg/日（最高臨床用量*の約 50,000～約 83,000 倍）を上まわる量。

*：今回の第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量（12 DU/man）

【反復投与毒性】

マウス 26 週間反復投与毒性試験（GLP 試験）
投与物質：TO-203 原薬
媒体：蒸留水
投与量：0.9, 3.5, 14 DU/head/日

動物(性別)	投与期間／経路	無毒性量*	主な所見
マウス（雌雄）	26 週間／舌下	14 DU/head/日**	死亡例は認められなかった。 被験物質に起因した毒性変化は認められなかった。

*：全身毒性の観点からの無毒性量
**：26 週間反復投与毒性試験の最高用量 14 DU/head/日は，TO-203 錠の最高臨床用量 12 DU/man（0.24 DU/kg）に対して，マウスの体重を 30 g とすると約 1,900 倍となる。

副作用

TO-203 第 I 相臨床試験 解析結果における副作用発現率
副作用発現例数 27／臨床例数 36＝75.0%
臨床検査値の異常変動発現例数 0／臨床例数 36

【比較的よく見られる副作用　（発現率 10%以上）】

副作用名	例数	発現率（%）
咽喉刺激感	17	47.2
口の錯感覚	12	33.3
口腔浮腫	10	27.8
口腔そう痒症	9	25.0
口腔咽頭不快感	7	19.4
耳そう痒症	6	16.7
口唇そう痒症	4	11.1

TO-203 第 II/III 相臨床試験（203-3-2 試験：HDM アレルギー性鼻炎患者を対象）　解析結果における副作用発現率

副作用発現例数 399／臨床例数 627＝63.6%
臨床検査値の異常変動発現例数 9／臨床例数 627＝1.4%

【比較的よく見られる副作用　（発現率 2%以上）】

副作用名	例数	発現率（%）
口腔浮腫	106	16.9
口腔そう痒症	91	14.5
咽喉刺激感	81	12.9
口腔咽頭不快感	67	10.7
口腔内不快感	64	10.2
口の錯感覚	60	9.6
耳そう痒症	44	7.0
口内炎	16	2.6
口唇腫脹	16	2.6

会社	鳥居薬品株式会社　　製剤：製造

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

鳥居薬品株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.1　一般情報					
3.2.S.1.1	鳥居薬品株式会社 [redacted]	名称	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.1.2	鳥居薬品株式会社 [redacted]	構造	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.1.3	鳥居薬品株式会社 [redacted]	一般特性	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2　製造					
3.2.S.2.1	鳥居薬品株式会社 [redacted]	製造業者	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.2	鳥居薬品株式会社 [redacted]	製造方法及びプロセス・コントロール	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.3	鳥居薬品株式会社 [redacted]	原材料の管理	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.4	鳥居薬品株式会社 [redacted]	重要工程及び重要中間体の管理	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.5	鳥居薬品株式会社 [redacted]	プロセス・バリデーション／プロセス評価	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.2.6	鳥居薬品株式会社 [redacted]	製造工程の開発の経緯	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.3　特性					
3.2.S.3.1	鳥居薬品株式会社 [redacted]	構造及びその他の特性の解明	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.3.2	鳥居薬品株式会社 [redacted]	不純物	[redacted]（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.4　原薬の管理					
3.2.S.4.1	鳥居薬品株式会社 [redacted]	規格及び試験方法	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.2	鳥居薬品株式会社 [redacted]	試験方法（分析方法）	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.3	鳥居薬品株式会社 [redacted]	試験方法（分析方法）のバリデーション	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.4	鳥居薬品株式会社 [redacted]	ロット分析	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.4.5	鳥居薬品株式会社 [redacted]	規格及び試験方法の妥当性	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質					
3.2.S.5	鳥居薬品株式会社 [redacted]	標準品又は標準物質	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系					
3.2.S.6	鳥居薬品株式会社 [redacted]	容器及び施栓系	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性					
3.2.S.7.1	鳥居薬品株式会社 [redacted]	安定性のまとめ及び結論	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.7.2	鳥居薬品株式会社 [redacted]	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.S.7.3	鳥居薬品株式会社 [redacted]	安定性データ	[redacted]（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1　製剤及び処方					
3.2.P.1	鳥居薬品株式会社 [redacted]	製剤及び処方	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯					
3.2.P.2	鳥居薬品株式会社 [redacted]	製剤開発の経緯	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3　製造					
3.2.P.3.1	鳥居薬品株式会社 [redacted]	製造者	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.2	鳥居薬品株式会社 [redacted]	製造処方	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.3	鳥居薬品株式会社 [redacted]	製造工程及びプロセス・コントロール	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.4	鳥居薬品株式会社 [redacted]	重要工程及び重要中間体の管理	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.3.5	鳥居薬品株式会社 [redacted]	プロセス・バリデーション／プロセス評価	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.4　添加剤の管理					
3.2.P.4.1	鳥居薬品株式会社 [redacted]	規格及び試験方法	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.2	鳥居薬品株式会社 [redacted]	試験方法（分析方法）	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.3	該当なし	試験方法（分析方法）のバリデーション	―	―	―
3.2.P.4.4	鳥居薬品株式会社 [redacted]	規格及び試験方法の妥当性	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.5	鳥居薬品株式会社 [redacted]	ヒト又は動物起源の添加剤	[redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.6	該当なし	新規添加剤	―	―	―
3.2.P.5　製剤の管理					
3.2.P.5.1	鳥居薬品株式会社 [redacted]	規格及び試験方法	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.2	鳥居薬品株式会社 [redacted]	試験方法（分析方法）	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted] （海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.3	鳥居薬品株式会社 [redacted]	試験方法（分析方法）のバリデーション	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted] （海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.5.4	鳥居薬品株式会社 [redacted]	ロット分析	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.5.5	該当なし	不純物の特性	—	—	—
3.2.P.5.6	鳥居薬品株式会社 [redacted]	規格及び試験方法の妥当性	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品及び標準物質					
3.2.P.6	鳥居薬品株式会社 [redacted]	標準品及び標準物質	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系					
3.2.P.7	鳥居薬品株式会社 [redacted]	容器及び施栓系	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性					
3.2.P.8.1	鳥居薬品株式会社 [redacted]	安定性のまとめ及び結論	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8.2	鳥居薬品株式会社 [redacted]	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.P.8.3	鳥居薬品株式会社 [redacted]	安定性データ	[redacted]（海外）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	記載場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.1	該当なし	製造施設及び設備	―	―	―
3.2.A.2	鳥居薬品株式会社 [redacted]	外来性感染性物質の安全性評価	[redacted]（海外）	社内資料	評価
3.2.A.3	該当なし	添加剤	―	―	―

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
3.3-1	Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products	Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of allergenic foods for labelling purposes.	The EFSA Journal . 2004; 32: 1-197.
3.3-2	Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products	Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the evaluation of lupin for labelling purposes.	The EFSA Journal. 2005; 302: 1-11.
3.3-3	Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products	Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the evaluation of molluscs for labelling purposes.	The EFSA Journal. 2006; 327: 1-25.
3.3-4	COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE	The House Dust Mite group listed in Annex 1 in 'Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues'.	EMEA/CHMP/BWP/304831/2007.
3.3-5	Lorenz AR, Luttkopf D, May S, Scheurer S, Vieths S.	The principle of homologous groups in regulatory affairs of allergen products-a proposal.	Int Arch Allergy Immunol. 2009; 148:1-17.
3.3-6	Nordic Council on Medicines in cooperation with the Drug Regulatory Authorities in Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden.	Registration of Allergen preparations.	NORDIC GUIDELINES, 2nd edition January 1989
3.3-7	Hansen TK, Poulsen LK, Skov PS, Hefle SL, Hlywka JJ, Taylor SL, et al.	A randomized, double-blinded, placebo-controlled oral challenge study to evaluate the allergenicity of commercial, food-grade fish gelatine.	Food and Chemical Toxicology. 2004; 42: 2037-2044.
3.3-8	Fujikawa, A, Uchida K, Yanagidani A, Kawamoto S, Aki T, Shigeta S, et al.	Altered antigenicity of M-177, a 177-kDa allergen from the house dust mite *Dermatophagoides farinae* , in stored extract.	Clinical and Experimental Allergy. 1998; 28: 1549-1558.

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
3.3-9	Maksymilian Chruszcz, Martin D. Chapman, Lisa D. Vailes, Enrico A. Stura, Jean-Marie Saint-Remy, Wladek Minor, Anna Pomés.	Crystal Structures of Mite Allergens Der f 1 and Der p 1 Reveal Differences in Surface-Exposed Residues that May Influence Antibody Binding.	Journal of Molecular Biology. 2009; 386: 520-530.
3.3-10	Birthe R. Johannessen, Lars K. Skov, Jette S. Kastrup, Ole Kristensen, Caroline Bolwig, Jørgen N. Larsen, Michael Spangfort, Kaare Lund, Michael Gajhede.	Structure of the house dust mite allergen Der f 2: Implications for function and molecular basis of IgE cross-reactivity.	Federation of European Biochemical Societies Letters. 2005; 579: 1208-1212.
3.3-11	Saori Ichikawa, Hideki Hatanaka, Toshifumi Yuuki, Namiko Iwamoto, Soichi Kojima, Chiharu Nishiyama, Kenji Ogura, Yasushi Okumura, Fuyuhiko Inagaki.	Solution Structure of Der f 2, the Major Mite Allergen for Atopic Diseases.	The Journal of Biological Chemistry. 1998; 273: 356-360.
3.3-12	U. Derewenda, J. Li, Z. Derewenda, Z. Dauter, G.A. Mueller, G.S. Rule, D.C. Benjamin.	The Crystal Structure of a Major Dust Mite Allergen Der p 2, and its Biological Implications.	Journal of Molecular Biology. 2002; 318: 189-197.
3.3-18	Richard F. Lockey, Dennis K. Ledford.	Allergens and Allergen Immunotherapy.	Fourth Edition.
3.3-19	Thomas A. E. Platts-Mills, Daniel Vervloet, Wayne R. Thomas, Robert C. Aalberse, Martin D. Chapman.	Indoor allergens and asthma: Report of the Third International Workshop.	Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1997; 100: S1-S24
3.3-20	安枝 浩.	ダニアレルゲンの免疫生物学とアレルギー疾患.	アレルギー. Vol 57. 2008; 807-815.

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
該当なし	―	―	―	―	―	―
4.2.1.2　副次的薬理試験						
該当なし	―	―	―	―	―	―
4.2.1.3　安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	鳥居薬品株式会社	アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ，ヨモギ花粉及びチモシー花粉の一般薬理作用（1984年2月15日承認の申請資料）	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	参考
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
該当なし	―	―	―	―	―	―

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題（試験番号）	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.2　吸収						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.3　分布						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.4　代謝						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.5　排泄						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7　その他の薬物動態試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表　題（試験番号）	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	鳥居薬品株式会社	アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ，ヨモギ花粉およびチモシー花粉の急性毒性試験（1984年2月15日承認の申請資料）	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	参考
4.2.3.1.2	[redacted]	Acute toxicity study on mice and rats ([redacted])	（開始時期不明）～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	参考
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	[redacted]	Mixture of *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen extracts: Toxicity Study by Sublingual Administration to CD-1 Mice for 26 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験						
4.2.3.3.1.1	[redacted]	Reverse mutation in four histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium* and two tryptophan-requiring strains of *Escherichia coli* using a treat and plate methodology（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（訂正20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.3.1.2	[redacted]	Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.3.1.3	[redacted]	培養ヒトリンパ球を用いる室内塵ダニ2種（ヤケヒョウヒダニおよびコナヒョウヒダニ）アレルゲン抽出エキス凍結液滴の染色体異常試験（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（訂正20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	[redacted]（国内）	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題（試験番号）	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験						
4.2.3.3.2.1	[redacted]	Combined comet assay in the liver and stomach and bone marrow micronucleus test in treated rats（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.4　がん原性試験						
4.2.3.4.1　長期がん原性試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.3　その他の試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題（試験番号）	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	[redacted]	Mixture of *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen extract: The preliminary study on Embryo-fetal development in mice ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.3.5.2.2	[redacted]	Subcutaneous dose study for effects of Mixture of *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen extract on Embryo-fetal development in mice ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6　局所刺激性試験						
4.2.3.6.1	[redacted]	ウサギを用いるプラセボ錠舌下投与による口腔内粘膜刺激性試験の予備検討（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（国内）	社内資料	参考
4.2.3.6.2	[redacted]	TO-203 tablet: Oral mucosal irritation study by 7 days repeated sublingual administration to rabbits ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（国内）	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題（試験番号）	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.7　その他の毒性試験						
4.2.3.7.1　抗原性試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.2　免疫毒性試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4　依存性試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.7　その他の試験						
該当なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-1	Eifan AO, Calderon MA, Durham SR.	Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma.	Expert Opin. Biol. Ther. 2013; 13: 1543-56.
4.3-2	Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al.	Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2013 update.	WAO Journal 2014; 7:6.
4.3-3	COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE	GUIDELINE ON ALLERGEN PRODUCTS: PRODUCTION AND QUALITY ISSUES.	EMEA/CHMP/BWP/304831/2007.
4.3-4	Lorenz AR, Luttkopf D, May S, Scheurer S, Vieths S.	The principle of homologous groups in regulatory affairs of allergen products-a proposal.	Int Arch Allergy Immunol. 2009; 148:1-17.
4.3-5	Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.	Injection allergen immunotherapy for asthma.	Cochrane Database Syst Rev. 2010; CD001186.
4.3-6	Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ.	World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva:January 27-29 1997.	Allergy. 1998; 53(44 Suppl): 1-42.

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-7	Cappella A, Durham SR.	Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases.	Hum Vaccin Immunother. 2012; 8: 1499-512.
4.3-8	Malling HJ, Weeke B.	Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Position paper: Immunotherapy.	Allergy. 1993; 48 (14 Suppl): 9-35.
4.3-9	Soyer OU, Akdis M, Akdis CA.	Mechanisms of Subcutaneous Allergen Immunotherapy.	Immunol Allergy Clin N Am. 2011; 31: 175-90.
4.3-10	Bahceciler NN, Cobanoglu N.	Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma.	Immunotherapy. 2011; 3: 747-56.
4.3-11	Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L.	Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy.	Allergy. 2006; 61: 151-65.
4.3-12	Schmidt-Weber CB, Blaser K.	Regulation and role of transforming growth factor-β in immune tolerance induction and inflammation.	Curr Opin Immunol. 2004; 16: 709-16.

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-13	Kunisawa J, Kiyono H.	A marvel of mucosal T cells and secretory antibodies for the creation of first lines of defense.	Cell Mol Life Sci. 2005; 62: 1308-21.
4.3-14	Allam J-P, Stojanovski G, Friedrichs N, Peng W, Bieber T, Wenzel J, et al.	Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy?	Allergy. 2008; 63: 720–7.
4.3-15	Challacombe SJ, Tomasi TB.	Systemic tolerance and secretory immunity after oral immunization.	J. Exp. Med. 1980; 152: 1459-72.
4.3-16	Kildsgaard J, Brimnes J, Jacobi H, Lund K.	Sublingual immunotherapy in sensitized mice.	Ann Allergy Asthma Immunol. 2007; 98: 366-72.
4.3-17	Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, et al.	Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	J Allergy Clin Immunol. 2014; 134: 568-75.
4.3-18	Bagnasco M, Altrinetti V, Pesce G, Caputo M, Mistrello G, Falagiani P, et al.	Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers.	Int Arch Allergy Immunol.2005; 138: 197-202.

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-19	Lind P.	Purification and partial characterization of two major allergens from the house dust mite Dermatophagoides pteronyssinus.	J Allergy Clin Immunol. 1985; 76: 753-61.
4.3-20	Yasueda H, Yui Y, Shimizu T, Shida T.	Isolation and partial characterization of the major allergen from Japanese cedar (Cryptomeria japonica) pollen.	J Allergy Clin Immunol. 1983; 71: 77-86.
4.3-21	[redacted]	[^{125}I]Cry j 1ラットにおける薬物動態試験報告書	[redacted]
4.3-22	Thomas WR, Smith W-A, Hales BJ, Mills KL, O'Brien RM.	Characterization and immunobiology of house dust mite allergens.	Int Arch Allergy Immunol. 2002; 129: 1-18.
4.3-23	Yasueda H, Mita H, Yui Y, Shida T.	Comparative analysis of physicochemical and immunochemical properties of the two major allergens from Dermatophagoides pteronyssinus and corresponding allergens from Dermatophagoides farinae.	Int Arch Allergy Appl Immunol. 1989; 88: 402-7.
4.3-24	Rojanasakul Y, Wang LY, Bhat M, Glover DD, Malanga CJ, Ma JKH.	The transport barrier of epithelia: a comparative study on membrane permeability and charge selectivity in the rabbit.	Pharm Res. 1992; 9: 1029-34.

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-25	Merkle HP, Wolany G.	Buccal delivery for peptide drugs.	J Control Release. 1992; 21: 155-64.
4.3-26	Bozek A, Kozlowska R, Jarzab J.	The safety of specific immunotherapy for patients allergic to house-dust mites and pollen in relation to the development of neoplasia and autoimmune disease: a long-term, observational case-control study.	Int Arch Allergy Immunol. 2014; 163 :307-12.
4.3-27	Shaikh WA, Shaikh SW.	A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy.	Allergy. 2012; 67: 741-3.
4.3-28	Metzger WJ, Turner E, Patterson R.	The safety of immunotherapy during pregnancy.	J Allergy Clin Immunol. 1978; 61: 268-72.
4.3-29	Shaikh WA.	A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy.	Clin Exp Allergy. 1993; 23: 857-60.
4.3-30	Scott D, Galloway SM, Marshall RR, Ishidate M Jr, Brusick D, Ashby J, et al.	Genotoxicity under extreme culture conditions. A Report from ICPEMC Task Group 9.	Mutat. Res. 1991; 257: 147-204.

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-31	Kirkland DJ, Müller L.	Interpretation of the biological relevance of genotoxicity test results: the importance of thresholds.	Mutat. Res. 2000; 464: 137-47.
4.3-32	Müller L, Kasper P.	Human biological relevance and the use of threshold-arguments in regulatory genotoxicity assessment: experience with pharmaceuticals.	Mutat. Res. 2000; 464: 19–34.
4.3-33	Galloway SM, Miller JE, Armstrong MJ, Bean CL, Skopek TR, Nichols WW.	DNA synthesis inhibition as an indirect mechanism of chromosome aberrations: comparison of DNA-reactive and non-DNA-reactive clastogens.	Mutat. Res. 1998; 400: 169-86.
4.3-34	Kirkland D, Pfuhler S, Tweats D, Aardema M, Corvi R, Darroudi F, et al.	How to reduce false positive results when undertaking in vitro genotoxicity testing and thus avoid unnecessary follow-up animal tests: Report of an ECVAM Workshop.	Mutat. Res. 2007; 628: 31-5.
4.3-35	Kirkland DJ, Hayashi M.	Expert statement on the genotoxicity of freeze-dried allergen extract from Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae.	[expert statement] 2014 Sep 16.
4.3-36	Mascarell L, Lombardi V, Louise A, Saint-Lu N, Chabre H, Moussu H, et al.	Oral dendritic cells mediate antigen-specific tolerance by stimulating Th1 and regulatory CD4+ T cells.	J Allergy Clin Immunol. 2008; 122: 603-9.

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-37	Calderon MA, Simons FER, Malling H-J, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P.	Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile.	Allergy. 2012; 67: 302-11.
4.3-38	Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M.	External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers.	J Exp Med. 2009; 206: 2937-46.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.1　生物薬剤学試験報告書						
該当なし	—	—	—	—	—	—
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
該当なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
該当なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2-1	鳥居薬品株式会社	TO-203 第I相臨床試験（203-1-1）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
5.3.3.2-2	ALK-Abelló A/S	ALK HDM錠 第I相臨床試験（MT-01）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	参考
5.3.3.2-3	ALK-Abelló A/S	ALK HDM錠 第I相臨床試験（MT-03）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ALK-Abelló S.A.（海外）	社内資料	参考
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書						
該当なし	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	鳥居薬品株式会社	TO-203 第II/III相臨床試験（203-3-2）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
5.3.5.1-2	ALK-Abelló A/S	ALK HDM錠 第III相臨床試験（MT-06）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	参考
5.3.5.2　非対照試験報告書						
該当なし	—	—	—	—	—	—
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書						
該当なし	—	—	—	—	—	—
5.3.5.4　その他の試験報告書						
5.3.5.4-1	鳥居薬品株式会社	TO-203 第II/III相臨床試験（203-3-1）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	参考
5.3.5.4-2	ALK-Abelló A/S	ALK HDM錠 第III相臨床試験（MT-04）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	参考
5.3.5.4-3	ALK-Abelló A/S	ALK HDM錠 第II/III相臨床試験（MT-02）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	ALK-Abelló A/S（海外）	社内資料	参考
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書						
該当なし	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1　有効性データ一覧表						
5.3.7.1	鳥居薬品株式会社	TO-203 第I相臨床試験（203-1-1）	—	—	—	—
		該当なし				
	鳥居薬品株式会社	TO-203 第II/III相臨床試験（203-3-2）	—	—	—	—
		5.3.5.1-1の16.2.6に添付				
	鳥居薬品株式会社	TO-203 第II/III相臨床試験（203-3-1）	—	—	—	—
		今回の医薬品製造販売承認申請の適応症ではないため，有効性データ一覧表は添付しない。				
5.3.7.2 有害事象一覧表						
5.3.7.2	鳥居薬品株式会社	TO-203 第I相臨床試験（203-1-1）	—	—	—	—
		5.3.3.2-1の16.2.5に添付				
	鳥居薬品株式会社	TO-203 第II/III相臨床試験（203-3-2）	—	—	—	—
		5.3.5.1-1の16.2.7に添付				
	鳥居薬品株式会社	TO-203 第II/III相臨床試験（203-3-1）	—	—	—	—
		5.3.5.4-1の16.2.7に添付				

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表						
5.3.7.3	鳥居薬品株式会社	TO-203 第I相臨床試験（203-1-1）	—	—	—	—
		該当なし				
	鳥居薬品株式会社	TO-203 第II/III相臨床試験（203-3-2）	—	—	—	—
		5.3.5.1-1の14.3.2.1に添付				
	鳥居薬品株式会社	TO-203 第II/III相臨床試験（203-3-1）	—	—	—	—
		5.3.5.4-1の14.3.2.1に添付				
5.3.7.4 臨床検査値異常変動一覧表						
5.3.7.4	鳥居薬品株式会社	TO-203 第I相臨床試験（203-1-1）	—	—	—	—
		5.3.3.2-1の14.3.2.1.1に添付				
	鳥居薬品株式会社	TO-203 第II/III相臨床試験（203-3-2）	—	—	—	—
		5.3.5.1-1の14.3.4.1.2に添付				
	鳥居薬品株式会社	TO-203 第II/III相臨床試験（203-3-1）	—	—	—	—
		5.3.5.4-1の14.3.4.1.2に添付				

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
5.3.7.5 臨床検査値変動図						
5.3.7.5	鳥居薬品株式会社	TO-203 第I相臨床試験（203-1-1）	—	—	—	—
		5.3.3.2-1の14.3.2.3に添付				
	鳥居薬品株式会社	TO-203 第II/III相臨床試験（203-3-2）	—	—	—	—
		5.3.5.1-1の14.3.4.3に添付				
	鳥居薬品株式会社	TO-203 第II/III相臨床試験（203-3-1）	—	—	—	—
		5.3.5.4-1の14.3.4.3に添付				

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-1	Arlian LG, Platts-Mills TA.	The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease.	J Allergy Clin Immunol. 2001; 107 (3 Suppl): S406-13.
5.4-2	Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Aria Workshop Group, World Health Organization.	Allergic rhinitis and its impact on asthma.	J Allergy Clin Immunol. 2001; 108 (5 Suppl): S147-334.
5.4-3	Linneberg A, Henrik NN, Frølund L, Madsen F, Dirksen A, Jørgensen T.	The link between allergic rhinitis and allergic asthma: A prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study.	Allergy. 2002; 57: 1048-52.
5.4-4	Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al.	Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report.	Allergy. 2008; 63: 5-34.
5.4-5	WHO position paper.	Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva:January 27-29 1997.	Allergy. 1998; 53(44 Suppl): 1-42.
5.4-6	van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al.	Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology.	Allergy. 2000; 55: 116-34.
5.4-7	Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO.	Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness.	Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1442-6.
5.4-8	Arlian LG, Neal JS, Morgan MS, Vyszenski-Moher DL, Rapp CM, Alexander AK.	Reducing relative humidity is a practical way to control dust mites and their allergens in homes in temperate climates.	J Allergy Clin Immunol. 2001; 107: 99-104.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-9	EMEA.	Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases.	2008 Nov 20. Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006.
5.4-10	Roches AD, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J.	Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children.	J Allergy Clin Immunol. 1997; 99: 450-3.
5.4-11	Jacobsen L, Petersen BN, Wihl JA, Løwenstein H, Ipsen H.	Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6 year) follow-up.	Allergy. 1997; 52: 914-20.
5.4-12	Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al.	Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy.	N Engl J Med. 1999; 341: 468-75.
5.4-13	Wilson D, Torres-Lima M, Durham S.	Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis.	Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD002893.
5.4-14	Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P, et al.	Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings.	J Allergy Clin Immunol. 1997; 100: 122-9.
5.4-15	Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, Augeri C, Flamigni G, Borini E, et al.	Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers.	Clin Exp Allergy. 2001; 31: 54-60.
5.4-16	Bagnasco M, Altrinetti V, Pesce G, Caputo M, Mistrello G, Falagiani P, et al.	Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers.	Int Arch Allergy Immunol. 2005; 138: 197-202.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-17	Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al.	Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study.	Allergy. 2007; 62: 943-8.
5.4-18	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会	鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症.	改訂第7版, 東京: ライフ・サイエンス; 2013.
5.4-19	Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, et al.	Japanese guideline for allergic rhinitis.	Allergol Int. 2011; 60: 171-89.
5.4-20	Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Washio Y, Kato A, et al.	Ten-year follow-up study of allergen-specific immunoglobulin E and immunoglobulin G4, soluble interleukin-2 receptor, interleukin-4, soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in serum of patients on immunotherapy for perennial allergic rhinitis.	Scand J Immunol. 1998; 47: 167-78.
5.4-21	Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S, Løwenstein H, Bircher A, Bischof M, et al.	Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity.	Allergy. 1997; 52: 274-83.
5.4-22	Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ.	Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity.	Allergy. 2001; 56: 301-6.
5.4-23	Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al.	Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study).	J Allergy Clin Immunol. 2002; 109: 251-6.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-24	Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al.	Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children.	Allergy. 2006; 61: 855-9.
5.4-25	Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G.	Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study.	J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 969-75.
5.4-26	Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S.	Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study.	Clin Exp Allergy. 2001; 31: 1392-7.
5.4-27	大久保公裕, 奥田稔.	インターネットを用いたアレルギー性鼻炎患者に対するアンケート調査2011.	アレルギー・免疫. 2012; 19: 113-24.
5.4-28	Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, et al.	Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan.	Allergy. 2011; 66: 1287-95.
5.4-29	Cox L, Nelson H, Lockey R.	Allergen immunotherapy: A practice parameter third update.	J Allergy Clin Immunol. 2011; 127(1 Suppl): S1-55.
5.4-30	Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al.	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA^{2}LEN and AllerGen).	Allergy. 2008; 63 (86 Suppl): 8-160.
5.4-31	社団法人日本アレルギー学会	アレルギー疾患診断・治療ガイドライン2010.	第1版, 東京: 株式会社協和企画; 2010.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-32	向田公美子, 楠隆, 森本剛, 作間未織, 八角高裕, 西小森隆太, 他.	小学5年生におけるアレルギー疾患治療管理の実態と学校検診におけるアレルギー検査の意義－近江八幡市における検討－.	アレルギー. 2012; 61: 41-50.
5.4-33	「喘息予防・管理ガイドライン2012」作成委員	喘息予防・管理ガイドライン2012.	東京: 株式会社協和企画; 2012.
5.4-34	赤澤晃, 他.	アレルギー疾患の全国全年齢有症率および治療ガイドライン普及効果等疫学調査に基づく発症要因・医療体制評価に関する研究 平成23年度 総括・分担研究報告書.	厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業. 平成24（2012）年3月.
5.4-35	榎本雅夫.	気道アレルギーにおける患者指導（ダニ対策，花粉対策）.	アレルギー. 2009; 58: 1574-80.
5.4-36	岩永賢司, 東田有智.	内科から見た抗アレルギー薬とは.	アレルギーの臨床. 2011; 31: 1231-5.
5.4-37	Bahceciler NN, Cobanoglu N.	Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma.	Immunotherapy. 2011; 3: 747-56.
5.4-38	一般社団法人日本アレルギー学会	「アレルゲン免疫療法」の基本的考え方.	一般社団法人日本アレルギー学会ホームページ2013年4月. URL: http://www.jsaweb.jp/modules/about/index.php?content_id=81

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-39	Noon L.	Prophylactic inoculation against hay fever.	Lancet. 1911: 1572-3.
5.4-40	Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al.	Sub-Lingual Immunotherapy World Allergy Organization Position Paper 2009.	WAO Journal. November 2009; 233-81.
5.4-41	Committee on the safety of medicines.	CSM update. Desensitising vaccines.	BMJ. 1986; 293: 948
5.4-42	Scadding GK, Brostoff J.	Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite.	Clin Allergy. 1986; 16: 483-91.
5.4-43	Malling HJ, Weeke B.	Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Position paper: Immunotherapy.	Allergy. 1993; 48 (14 Suppl): 9-35.
5.4-44	Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S.	Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis.	Cochrane Database Syst Rev 2007; CD001936.
5.4-45	Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.	Injection allergen immunotherapy for asthma.	Cochrane Database Syst Rev 2010; CD001186.
5.4-46	Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S.	Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT).	Allergy. 2011; 66: 740-52.
5.4-47	Bona DD, Plaia A, Leto-Barone MS, Piana SL, Lorenzo GD.	Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A meta-analysis–based comparison.	J Allergy Clin Immunol. 2012; 130: 1097-107.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-48	Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA.	Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989.	J Allergy Clin Immunol. 1993; 92 (1 Pt 1): 6-15.
5.4-49	Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC.	Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST).	J Allergy Clin Immunol. 1987; 79: 660-77.
5.4-50	Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, the Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.	Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001.	J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 1129-36.
5.4-51	Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, et al.	Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years.	Clin Exp Allergy. 2005; 35: 560-4.
5.4-52	Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP.	Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children.	Allergy. 2002; 57: 306-12.
5.4-53	Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP.	Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood.	Allergy. 2006; 61: 198-201.