

## 再審査報告書

令和 5 年 12 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」1,000 JAU/mL ② 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000 JAU/mL ③ 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000 JAU/mL
有 効 成 分 名	コナヒョウヒダニエキス 10,000 AU/mL ヤケヒョウヒダニエキス 10,000 AU/mL
申 請 者 名	鳥居薬品株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	ダニ抗原による下記アレルギー性疾患に対する減感作療法 アレルギー性鼻炎、気管支喘息
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>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。</p> <p>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 0.02 mL 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。</p> <p>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。</p> <p>3. 投与方法 通常、初回投与量として 0.02～0.05 mL 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、0.5 mL に至れば 10 倍濃度の液 0.05 mL 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 ヶ月に 1 回とする。</p> <p>4. 増量及び投与回数 各回の投与後の患者の状態を問診し、その結果に応じて次回投与量を増減する。 例えば前回の注射により、喘息発作、全身性蕁麻疹及び鼻症状・眼症状を主とした臨床症状の増悪を起こし、また過大な局所反応を生じたときには増量を見合わせる。 また、増量期間中の投与間隔は通常 1 週 1～2 回であるが、間隔が長引いた場合には増量せずに直前の投与濃度の 1/10 又は 1/100 の濃度の液を投与する。</p> <p>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、患者のその時々々の症状に応じて減量する等適宜投与量を定める。</p>
承 認 年 月 日	②③ 平成 26 年 12 月 26 日 ① 令和 2 年 3 月 23 日
再 審 査 期 間	②③ 8 年 ① ②③の残余期間（令和 2 年 3 月 23 日～令和 4 年 12 月 25 日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目については、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」1,000 JAU/mL、同皮下注「トリイ」10,000 JAU/mL及び同皮下注「トリイ」100,000 JAU/mL（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>● ショック、アナフィラキシー</li> <li>● 喘息増悪</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 使用実態下での長期使用における有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 特定使用成績調査（長期使用）</li> <li>● ダニアレルギー性鼻炎患者及びダニアレルギー性気管支喘息患者における製造販売後臨床試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 特定使用成績調査（長期使用）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>● 患者向け資材の作成、配布</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査、表 4 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	ダニアレルギー性鼻炎患者及びダニアレルギー性気管支喘息患者を対象として、本剤の 24 カ月投与における安全性及び有効性を調査する。
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー、喘息増悪
有効性に関する検討事項	使用実態下での長期使用における有効性
調査方法	中央登録方式及び連続調査方式
対象患者	ダニアレルギー性鼻炎患者及びダニアレルギー性気管支喘息患者
実施期間	平成 28 年 1 月から令和 2 年 12 月
目標症例数	100 例
観察期間	本剤投与開始（閾値測定）から増量期開始まで、及び増量期開始後 24 カ月
実施施設数	14 施設
収集症例数	106 例
安全性解析対象症例数	106 例
有効性解析対象症例数	105 例
備考	

表 4 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験（臨床試験（204-3-1 試験）からの継続試験）	
目的	本剤承認日以降、各医療機関で本剤が使用可能となるまでの間、臨床試験（204-3-1 試験）を製造販売後臨床試験として継続する。
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同
対象患者	室内塵ダニ（House dust mite、以下、「HDM」）アレルギー性鼻炎及びHDMアレルギー性喘息
実施期間	平成 26 年 12 月から平成 27 年 5 月
用法・用量	投与濃度、投与液量：投与可能な最高用量 投与回数：月 1 回投与
観察期間	製造販売承認日から各医療機関で本剤が使用可能となるまで
予定症例数	33 例
評価項目	自覚症状・他覚所見
投与症例数	33 例
安全性解析対象症例数	33 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5 及び表 6 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 医療従事者向け資材の作成、配布の概要

医療従事者向け資材の作成、配布	
目的	本剤の有効性及び安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報、患者選択における注意点等を提供するため。
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー、喘息増悪
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、注意喚起する。</li> <li>・ 企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	平成 27 年 4 月 21 日より継続中
備考	

表 6 患者向け資材の作成、配布の概要

患者向け資材の作成、配布	
目的	本剤は皮下注射によるアレルギー免疫療法薬であり、本剤の投与により、重篤な全身性アレルギー反応であるショック、アナフィラキシーやダニアレルギー性気管支喘息患者において喘息増悪を誘発するおそれがあり、安全性検討事項の発現に対する注意やその初期症状、早期発見のポイント、初期症状が発現した際の対応（直ちに医師に相談する等）等について、患者へ十分に説明し、理解を得るため。
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー、喘息増悪
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。また、必要に応じて提供、説明し、資材の活用を継続的に依頼する。</li> <li>・ 企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	平成 27 年 4 月 21 日より継続中
備考	

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクとされた副作用について、特定使用成績調査における副作用発現状況は、表 7 のとおりであった。承認時までに、本剤の有効性の検証を目的とした臨床試験は実施されていないが、本剤の安全性の検討を主目的とする非盲検非対照

試験が実施されており、当該試験における副作用発現状況と比較したところ、いずれも注射部位に関連する局所又は全身性のアレルギー反応であり、副作用発現状況に大きな相違はなかった。また、ショック、アナフィラキシー及び喘息の増悪については、本剤の添付文書にて注意喚起していることより、重要な特定されたリスクについて、新たな懸念はなく、現時点では新たな対応は不要と判断した。

表 7 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	106 例			
	重篤		非重篤	
安全性検討事項	発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
重要な特定されたリスク	—		—	
ショック、アナフィラキシー	1	0.9	12	11.3
アナフィラキシーショック <sup>*1</sup>	0	0	0	0
アナフィラキシー反応 <sup>*2</sup>	1	0.9	12	11.3
喘息増悪	0	0	11	10.4
咳嗽 <sup>*3</sup>	0	0	5	4.7
喘息 <sup>*4</sup>	0	0	4	3.8
喘鳴 <sup>*5</sup>	0	0	3	2.8

<sup>\*1</sup>～<sup>\*5</sup>：いずれも当該 PT に該当する事象とした。

MedDRA/J version 25.1

#### 4.2. 製造販売後臨床試験

安全性解析対象 33 例のうち、HDM アレルギー性鼻炎患者は 22 例、HDM アレルギー性喘息患者は 11 例であった。副作用は HDM アレルギー性鼻炎患者の 1 例に 5 件が認められた（いずれも注射部位硬結）。

#### 4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 11 例 14 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 2 例 4 件、未知の非重篤な副作用は 37 例 49 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 2 例以上に認められた副作用の発現状況は表 8 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等、本剤以外の複数の要因が考えられる、あるいは情報不足により評価が困難等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数 <sup>*</sup>	症例数	件数 <sup>*</sup>	症例数	件数 <sup>*</sup>
合計	39	53	2	4	37	49
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	10	2	3	7	7
鼻閉	2	2	0	0	2	2
アレルギー性鼻炎	2	2	0	0	2	2
胃腸障害	8	8	0	0	8	8
腹痛	2	2	0	0	2	2
下痢	4	4	0	0	4	4

皮膚および皮下組織障害	17	21	1	1	16	20
脱毛症	2	2	0	0	2	2
湿疹	7	7	0	0	7	7
丘疹	2	2	0	0	2	2
発疹	7	7	0	0	7	7

MedDRA/J version 25.1

\*同一症例において MedDRA 基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて集計した。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査における有効性解析対象症例は105例であり、ダニアレルギー性鼻炎が95例、ダニアレルギー性気管支喘息が47例（重複あり）であった。有効性の指標として、前者では鼻症状の全般改善度、後者では喘息症状の全般改善度で、それぞれ有効割合<sup>1)</sup>を算出した。本剤のダニアレルギー性鼻炎及びダニアレルギー性気管支喘息における有効割合はそれぞれ74.7%（65/87例）及び63.0%（29/47例）であった。また、ダニアレルギー性鼻炎における総鼻症状スコア<sup>2)</sup>の推移並びにダニアレルギー性気管支喘息におけるFEV<sub>1</sub>（呼吸機能検査の1秒量(L)）<sup>3)</sup>及び%FEV<sub>1</sub>（予測値に対する1秒量）<sup>4)</sup>の推移はそれぞれ表9及び表10のとおりであった。なお、FEV<sub>1</sub>及び%FEV<sub>1</sub>の推移について、検討例数が限られていること、投与開始前の%FEV<sub>1</sub>が76.5%（13/17例）の患者で正常値とされる80%（アレルギー総合ガイドライン2022<sup>5)</sup>）を超えていたことから、当該結果に基づく有効性評価には限界があると考えられた。

ダニアレルギー性鼻炎における有効性について、全般改善度で約75%の有効割合が得られていることから、また、ダニアレルギー性気管支喘息における有効性についても、全般改善度で60%強の有効割合が得られていることから、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表9 総鼻症状スコアの推移

評価時期 <sup>*1</sup>	スコア		変化量 <sup>*2</sup>	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
投与開始前	49	4.0±2.6	—	—
6カ月後	53	2.1±1.9	42	-2.0±2.6
12カ月後	43	2.3±2.3	35	-1.9±2.7
18カ月後	37	2.6±2.1	27	-1.9±3.0
24カ月後	26	3.2±2.6	21	-1.6±3.0
最終評価時	62	2.5±2.3	43	-1.8±2.6

\*1 最終評価時以外は各時点の継続症例のみを集計の対象とした。

\*2 変化量は、投与開始前と各評価時期の両方のデータが揃っている症例を対象として算出した。

<sup>1)</sup> 全般改善度は、調査担当医師が本剤投与前と比較して、改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化の5段階で総合的に評価し、改善及びやや改善と判定された症例を有効例と定義した。有効割合は不明及び判定不能を除外した症例に占める有効例の割合とした。

<sup>2)</sup> 過去約1週間で最もひどかった鼻症状（鼻汁、鼻閉、くしゃみ、そう痒感）を調査担当医師が患者から聴取りし、4段階（0：症状なし～3：重度）で評価し、その総計を総鼻症状スコアとした。

<sup>3)</sup> 努力性肺活量のうち最初の1秒間に吐き出した空気量。

<sup>4)</sup> FEV<sub>1</sub>を努力性肺活量の予測値で除した値。

<sup>5)</sup> アレルギー総合ガイドライン2022、（社）日本アレルギー学会、協和企画、2022。

表 10 FEV<sub>1</sub> 及び%FEV<sub>1</sub> の推移

項目	評価時期*	実測値		変化量	
		症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
FEV <sub>1</sub> (L)	投与開始前	17	1.60±0.61	—	—
	6カ月後	8	1.85±0.73	8	0.06±0.21
	12カ月後	8	1.75±0.45	7	0.20±0.23
	18カ月後	6	1.79±0.56	6	0.14±0.36
	24カ月後	5	1.88±0.48	5	0.14±0.31
	最終評価時	12	1.82±0.62	11	0.17±0.22
%FEV <sub>1</sub> (%)	投与開始前	17	83.9±12.0	—	—
	6カ月後	8	83.8±21.7	8	-0.15±11.36
	12カ月後	8	84.3±17.2	7	-2.68±18.96
	18カ月後	6	92.9± 6.5	6	1.53±10.64
	24カ月後	5	84.7± 5.1	5	-7.45± 8.56
	最終評価時	12	80.9±13.2	11	-2.87± 7.87

\* 最終評価時以外は各時点の継続症例のみを集計の対象とした。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上