

再審査報告書

令和 6 年 9 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	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)
有 効 成 分 名	ヤケヒョウヒダニエキス原末、コナヒョウヒダニエキス原末
申 請 者 名	塩野義製薬株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、1 回 100 単位 (IR) を 1 日 1 回舌下投与から開始し、1 回投与量は 100 単位 (IR) ずつ、300 単位 (IR) まで増量する。なお、漸増期間は、原則として 3 日間とするが、患者の状態に応じて適宜延長する。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがいや飲食を控える。
承 認 年 月 日	① 平成 27 年 3 月 26 日 ② 平成 30 年 2 月 16 日 (12 歳未満の小児に対する用法・用量の追加)
再 審 査 期 間	① 8 年 ② ①の残余期間 (平成 30 年 2 月 16 日～令和 5 年 3 月 25 日)
承 認 条 件	(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 (2) 舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
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、承認条件 (1) については、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及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されたものと判断した。ただし、本剤の特性及び適正使用の観点から、今後も追加のリスク最小化活動 (医療従事者向け資材の作成及び配布、患者向け資材の作成及び配布、適正使用管理体制の構築) を継続する必要がある、承認条件 (2) についても引き続き実施する必要があると考える。

[承認条件]

- (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) 舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR）及び同舌下錠 300 単位（IR）（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
● ショック、アナフィラキシー	● 該当なし	● 該当なし
有効性に関する検討事項		
● 長期投与時並びに投与終了後の有効性		

表 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
● 特定使用成績調査	● 特定使用成績調査	● 医療従事者向け資材の作成及び配布 ● 患者向け資材の作成及び配布 ● 適正使用管理体制の構築

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	本剤の長期使用（最長 4 年間）実態下において、主に以下の事項を検討する。 1) 長期投与時の本剤の安全性及び有効性 2) 症状改善により本剤を中止又は終了した症例における投与中止後の有効性
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー
有効性に関する検討事項	長期投与時並びに投与終了後の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与するダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者
実施期間	平成 27 年 12 月から令和 4 年 2 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤の投与期間。ただし、投与開始後 1 年以上 3 年未満の症例が症状の改善により投与を中止した場合は、中止 1 年後の有効性を確認する。観察期間の最長は 4 年間とする。なお、投与期間が 3 年間以上の症例（4 年間の投与を完了した症例を含む）については有効性の追跡調査は実施しない。
実施施設数	116 施設
収集症例数	545 例
安全性解析対象症例数	538 例
有効性解析対象症例数	383 例※
備考	※安全性解析対象症例から、有効性未評価症例 142 例、適応外用法・用量 13 例、適応外効能・効果症例 1 例（除外理由の重複あり）が除外された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4～表 6 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材の作成及び配布	
目的	医療従事者に対して、減感作療法（舌下投与）に関する情報、国内ガイドラインや本剤の適正使用について適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー
具体的な方法	納入時に医療従事者向け資材を医薬情報担当者（MR）が提供、説明し、活用を依頼する。
実施期間	平成 27 年 3 月 26 日～継続中
備考	

表 5 患者向け資材の概要

患者向け資材の作成及び配布	
目的	患者、保護者が本剤の特性を正しく理解し、重篤な有害事象の早期発見のための初期症状等の理解を促す。また、低年齢層の患者が本剤を適切に舌下に保持できるようにする。
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー
具体的な方法	納入時に患者向け資材（低年齢層患者向け資材を含む）を MR が提供、説明し、活用を依頼する。
実施期間	平成 27 年 3 月 26 日～継続中
備考	

表 6 適正使用管理体制の構築の概要

適正使用管理体制の構築	
目的	本剤の使用にあたっては、減感作療法及び本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師が処方すべきと考えられることから、減感作療法及び本剤に関する教育を受講した医師のみが処方可能とすることにより、適正使用を推進する。
安全性検討事項	ショック、アナフィラキシー
具体的な方法	1. 医師は減感作療法に関する関連学会の教育を受講した後、本剤の e-learning 及び e-test を受講する。 2. 教育を修了した医師をデータベースに登録する。 3. 薬剤師は「アシテア登録医師確認窓口」により処方医を照合後に調剤を行う。
実施期間	平成 27 年 3 月 26 日～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

特定使用成績調査の安全性解析対象 538 例のうち 156 例に副作用が認められ、発現した副作用は、口腔そう痒症 20 例、咽喉刺激感 18 例、口腔腫脹 16 例等であった。副作用発現割合は 29.0%（156/538 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ／Ⅲ相試験〔D1731 試験〕と海外第Ⅱ／Ⅲ相試験〔VO57 試験〕の併合）における副作用発現割合 68.3%（673/985 例）を上回るものではなかった。

本剤の安全性検討事項の重要な特定されたリスクであるショック、アナフィラキシー¹⁾は、特定使用成績調査では認められなかった。

なお、承認時に製造販売後調査で情報を収集することとされた本剤長期投与時の安全性について、投与期間が 12 カ月間超の長期投与症例 340 例の副作用発現割合は 23.5%（80/340 例）であり、発現した副作用 127 件（いずれも非重篤）のうち、本剤投与開始 12 カ月後以降に発現したものは

¹⁾ 重要な特定されたリスクとしたショック、アナフィラキシーの定義は、「アナフィラキシー反応（SMQ）」（狭域）、「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態（SMQ）」（狭域）に包含される基本語とした（MedDRA/J version 24.1）。

23 件、そのうち、承認時までの臨床試験では認められなかった副作用は、嗅覚錯誤（2 件）、アレルギー性結膜炎（1 件）、上気道の炎症（1 件）であった。転帰が確認できなかったアレルギー性結膜炎を除き、いずれの副作用も重大な転帰に至ることなく回復又は軽快しており、長期投与時の安全性に問題はないと判断した。同様に、製造販売調査で情報収集することとされた本剤再投与時の安全性について、休薬症例 33 例における投与再開後の副作用発現割合は 24.2%（8/33 例）であり、いずれも非重篤であり、副作用の転帰は回復又は軽快であることから、該当症例数は少ないものの再投与時の安全性に問題はないと判断した。

以上の検討から、新たな安全対策は不要と判断した。

4.2. 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 22 例 25 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 10 例 14 件、未知の非重篤な副作用は 63 例 79 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 3 件以上の副作用の発現状況は表 7 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、併用薬等の本剤以外の複数の要因が考えられる、又は情報不足により評価が困難等であり、また、本剤との関連性が明確な症例報告の集積は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」へは追記せず、今後も情報収集に努めることとした。

表 7 「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	症例数	件数	症例数	件数
合計	72	93	10	14	63	79
代謝および栄養障害	3	3	0	0	3	3
食欲減退	3	3	0	0	3	3
神経系障害	10	12	1	2	9	10
浮動性めまい	3	3	0	0	3	3
血管障害	4	4	1	1	3	3
蒼白	4	4	1	1	3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	15	4	5	9	10
発声障害	4	4	2	2	2	2
胃腸障害	10	11	1	1	9	10
口腔障害	4	4	0	0	4	4
皮膚および皮下組織障害	9	9	1	1	8	8
アトピー性皮膚炎	6	6	1	1	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	11	14	0	0	11	14
異常感	3	4	0	0	3	4
発熱	3	5	0	0	3	5

※：3 件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す

MedDRA/J version 25.1

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。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 383 例における、調査担当医師による鼻炎重症度及び

その変化量²⁾は表 8 のとおりであり、一定の改善傾向が示された。また、患者による全般改善度評価³⁾は表 9 のとおりであり、投与期間延長に伴う効果の減弱等は認められないことから、承認時までの臨床試験成績との比較は困難であるものの、長期投与時を含めた本剤の有効性に懸念はないと判断した。また、症例数は少ないものの、本剤の投与開始後 1 年以上 3 年未満の間に症状の改善により投与を中止した症例において、投与中止後も本剤の有効性は維持されていた。

なお、本剤の有効性の判断時期に関し、本剤投与開始 6 カ月後の投与継続例においては、鼻炎重症度及び患者の全般改善度評価ともに、投与開始 1～4 年後に「不変」又は「悪化」から「改善⁴⁾」に推移する傾向が認められたことから、現行の添付文書での注意喚起のとおり、効果不十分の判断時期を本剤投与開始 1 年後を目安とすることは妥当と考える。

表 8 鼻炎重症度（スコア及び分類分布）

評価時期	症例数 ^{※1}	鼻炎重症度（スコア） ^{※2}		鼻炎重症度（分類分布）				
		測定値	変化量	無症状	軽症	中等症	重症	最重症
投与開始時	317	2.5±0.8		1	21	148	111	36
6 カ月後	258	1.4±0.9	－1.1±0.8	30	116	80	31	1
1 年後	223	1.1±0.8	－1.4±0.8	40	124	46	12	1
2 年後	157	0.9±0.7	－1.6±0.9	43	84	27	2	1
3 年後	130	0.8±0.7	－1.9±1.1	47	68	14	1	0
4 年後	104	0.5±0.7	－2.1±1.0	60	39	4	0	1

※1 投与開始時以外は、投与開始時及び各評価時の両方の測定値が得られている症例とした。

※2 平均値±標準偏差。変化量は投与開始時からの変化量を示す。

表 9 患者による全般改善度評価の改善割合

評価時期	症例数 ※1	改善症例数 ※2	改善割合 (%)	評価分布				
				著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
6 カ月後	283	237	83.7	63	84	90	44	2
1 年後	256	243	94.9	100	87	56	11	2
2 年後	172	165	95.9	72	71	22	7	0
3 年後	138	135	97.8	83	42	10	2	1
4 年後	113	108	95.6	83	20	5	5	0
中止 1 年後 ^{※3}	16	16	100	10	6	0	0	0
承認時までの臨床試験（D1731 試験） ^{※4}								
52 週後	306	244	79.7	68	176		55	7

※1 各評価時の評価結果が得られている症例とした。

※2 全般改善度が軽度改善以上を改善症例とした。

※3 追跡調査が遅れ、中止後 1 年 1 カ月以降の評価となった 6 例を含む。

※4 著明改善、中等度改善～軽度改善、不変、軽度～中等度悪化、著明悪化で評価された。悪化の内訳は、軽度～中等度悪化 6 例、著明悪化 1 例であった。

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。

2) 鼻アレルギー診療ガイドライン 2013（鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013 年版（改訂第 7 版）、ライフサイエンス、2013）内のアレルギー性鼻炎症状の重症度分類に基づき、調査担当医師が患者の重症度を 5 段階（無症状：0 点、軽症：1 点、中等症：2 点、重症：3 点、最重症：4 点）で評価し、各評価時点における本剤投与開始時からの鼻炎重症度の変化量を算出した。

3) 全般改善度について、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階で患者自身が評価した。

4) 鼻炎重症度評価では、本剤投与開始時点からスコアが改善、変化なし又は悪化した場合をそれぞれ「改善」、「不変」又は「悪化」とした。

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は2件、研究報告は1件であった。その概要は表10のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	企業中核データシート（CCDS）の以下の改訂。 ① 口内炎（口腔扁平苔癬、口腔内潰瘍、口腔真菌症）を有する患者への投与を禁忌とする注意喚起の追加（フランス、平成29年3月） ② 3カ月間以内に喘息が著しく悪化した患者への投与及び妊娠中の免疫療法の開始を禁忌とする注意喚起の追加（フランス、令和4年5月）
研究報告	ハウスダストダニの皮下免疫療法を実施した通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした、全身反応の発現頻度と重症度に関するレトロスペクティブ調査結果の報告（令和3年1月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果、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、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及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたことから、承認条件（1）は適切に実施されたものと判断した。ただし、本剤の特性及び適正使用の観点から、今後も追加のリスク最小化活動（医療従事者向け資材の作成及び配布、患者向け資材の作成及び配布、適正使用管理体制の構築）を継続する必要があるとあり、承認条件（2）についても引き続き実施する必要があると考える。

以上