

再審査報告書

令和 6 年 10 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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
有 効 成 分 名	コナヒョウヒダニ抽出エキス、ヤケヒョウヒダニ抽出エキス
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、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。
承 認 年 月 日	① 平成 27 年 9 月 28 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 9 月 27 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、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（「医療関係者向け資材の作成、配布」、「患者向け資材の作成、配布」、「適正使用管理体制の構築」）を継続する必要があり、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。

〔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

ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU 及び同舌下錠 10,000 JAU（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、有効性に関する調査及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

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（長期投与）	・ 特定使用成績調査（長期投与）	・ 医療関係者向け資材の作成、配布 ・ 患者向け資材の作成、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	使用実態下における本剤の長期投与時の安全性及び有効性並びに投与終了後の有効性を調査する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> ・ ショック、アナフィラキシー（アナフィラキシー関連症状含む）
有効性に関する検討事項	長期投与時及び投与終了後の有効性
調査方法	連続調査方式
対象患者	これまでに本剤の使用経験がないダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者
実施期間	平成 28 年 7 月～令和 4 年 12 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤投与開始から 3 年（最大 4 年）
実施施設数	252 施設
収集症例数	815 例
安全性解析対象症例数	815 例
有効性解析対象症例数	768 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4～表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療関係者向け資材の作成、配布の概要

医療関係者向け資材の作成、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。
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	・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、注意喚起する。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 27 年 12 月～継続中

表 5 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	本剤はアレルギー反応に基づく重大な副作用を誘発するおそれがあり、ショック、アナフィラキシーの発現に対する注意やその初期症状、初期症状が発現した際の迅速な対応（直ちに医師に相談する等）等について、患者及び保護者へ十分に説明し、理解を得る。
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。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 27 年 12 月～継続中

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	本剤はアレルギー反応に基づく重大な副作用を誘発するおそれがあり、適正使用による安全性の確保のために適正使用管理体制を構築する。
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	本剤を処方する医師に対して、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・説明できる必要があるため、以下の実施を求めた。 1. 「減感作療法に関する講習」の受講 2. 本剤の「適正使用に関する講習およびテスト」の受講 3. 「受講修了医師データベース」への登録（処方医療機関および緊急搬送先医療機関の登録） 4. 患者携帯カードの患者への交付（初回処方時） 本剤を調剤する薬剤師に対して、本剤処方医師が「受講修了医師データベース」に登録されていることを確認した上で調剤をすることを求めた。
実施期間	平成 27 年 12 月～継続中

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 815 例のうち 144 例に副作用が認められ、発現した副作用は、口腔そう痒症 19 例、口腔腫脹 18 例、耳そう痒症及び口腔内不快感各 13 例等であった。副作用発現割合は 17.7%（144/815 例）であり、承認時までの臨床試験¹⁾における副作用発現割合 64.3%（549/854 例）を上回ることはなかった。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用の発現状況は表 7 のとおりであった。発現した副作用はアナフィラキシー反応のみであり、転帰はいずれも回復であった。アナフィラキシー反応については、いずれも投与開始初期に

¹⁾ 第Ⅱ／Ⅲ相試験：203-3-2 試験及び第Ⅲ相試験：203-3-3 試験の併合

発現しており、重篤な症例は服用後の激しい運動が疑われる症例であった。投与開始初期のアナフィラキシー発現に注意する旨及び服用前後の激しい運動を回避することは添付文書の「重要な基本的注意」にて注意喚起しており、ショック、アナフィラキシーを早期に認識し得る症状も「重大な副作用」にて注意喚起していることから、追加の対応が必要となる新たな問題はないと判断した。

表 7 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	815 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	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 (0.1%)	4 (0.5%)

※：MedDRA 基本語：アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応

MedDRA/J version 25.1

また、承認時に製造販売後調査で収集することとされた、長期投与時、再投与時、悪性腫瘍、免疫系に影響を及ぼす全身性疾患を有する患者の安全性については、表 8 のとおりであった。悪性腫瘍、免疫系に影響を及ぼす全身性疾患は、該当症例が 1 例のみであることから詳細な検討は困難であるが、当該症例に副作用は認められず、該当疾患を有する患者に対する減感作療法の安全性に関する文献情報についても再審査期間中に報告されなかった。その他の検討事項については、副作用発現数が少なく、また臨床上懸念となる新たな情報もなかったことから、安全性に関する影響は特段認められていない。

表 8 特定使用成績調査におけるその他の検討事項別の副作用発現状況

安全性解析対象症例数		815 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数（発現割合）
長期投与 （副作用発現時期）※1	365 日以内	815	136 (16.7)
	365 日超 730 日以内	549	7 (1.3)
	730 日超 1,095 日以内	433	4 (0.9)
	1,095 日超	342	0
再投与※2	あり	18	0
悪性腫瘍、免疫系に影響を 及ぼす全身性疾患の合併	あり	1 (唾液腺新生物)	0

※1：不明・未記載は除外している。

※2：再投与後に発現した副作用のみを集計している。

以上のことから、いずれの患者の安全性についても特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

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、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 25 例 33 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 18 例 26 件、未知の非重篤な副作用は 787 例 1,087 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

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 10 件以上の副作用発現状況は表 9 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 9 「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	802	1,113	18	26	787	1,087
感染症および寄生虫症	54	56	3	3	51	53
上咽頭炎	13	14	0	0	13	14
COVID-19	10	10	1	1	9	9
免疫系障害	26	31	0	0	26	31
口腔アレルギー症候群	14	17	0	0	14	17
神経系障害	61	73	1	1	60	72
浮動性めまい	13	14	0	0	13	14
感覚鈍麻	8	10	0	0	8	10
傾眠	15	15	0	0	15	15
眼障害	76	96	0	0	76	96
眼充血	10	10	0	0	10	10
眼そう痒症	37	45	0	0	37	45
呼吸器、胸郭および縦隔障害	248	298	10	15	238	283
喘息	74	76	3	3	71	73
鼻閉	24	25	0	0	24	25
アレルギー性鼻炎	16	16	0	0	16	16
鼻漏	64	68	0	0	64	68
くしゃみ	21	22	0	0	21	22
喘鳴	20	20	0	0	20	20
胃腸障害	197	219	3	3	194	216
下痢	51	53	0	0	51	53
舌痛	19	20	0	0	19	20
口腔粘膜水疱形成	24	24	0	0	24	24
皮膚および皮下組織障害	77	87	0	0	77	87
紅斑	34	37	0	0	34	37
一般・全身障害および投与部位の状態	121	137	1	1	120	136
異常感	22	23	0	0	22	23
倦怠感	30	31	0	0	30	31
発熱	31	31	0	0	31	31
顔面腫脹	12	12	0	0	12	12

※：10 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 26.1

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 768 例のうち、投与前後の値が得られた症例の重症度（鼻症状の程度）²⁾は表 10 のとおりであり、全評価項目・評価時期で本剤投与により重症度は低下した。調査担当医師が患者の状態を評価した総括的状況³⁾及び全般改善度⁴⁾については表 11 のとおり

²⁾ 「鼻汁」、「鼻閉」及び「くしゃみ」では、回数・頻度等に基づきそれぞれ最大 4～最小 0 の 5 段階で評価し、「日常生活の支障度」では仕事、勉学、家事、睡眠、外出等への支障の程度を「4：全くできない～0：あまり差し支えない よりも低度」で評価する。各症状の判定は調査担当医師が行った。

³⁾ 調査担当医師が、各評価時期の患者の状態を「0（晴れ晴れ）～4（泣きたい）」の 5 段階で評価し、本剤投与前後で改善方向へ 1 段階以上変化した症例を「改善」、評価が変わらなかった症例を「不変」、1 段階以上悪化方向へ変化した症例を「悪化」とした。また、「改善」であった症例を有効例（改善例）とした。

⁴⁾ 調査担当医師が、各評価時期にダニ抗原によるアレルギー性鼻炎を本剤投与開始前と総合的に比較して、「改善」、

であり、表 10 も含めて投与期間に応じてスコアが低下及び改善率が向上する傾向が認められたことから、12 カ月超の長期投与時にも本剤の有効性が期待できると判断した。また、承認時に製造販売後調査にて検討することとされた、効果不十分な症例への投与継続要否を判断する期間については、本剤投与 6 カ月後から 12 カ月後に重症度の低下並びに総括的状況及び改善率の向上が認められており、12 カ月以降も効果が持続していることから、本剤投与開始後の治療効果判断時期は 1 年のままとすることは妥当と判断した。なお、投与終了後から 1 年後の追跡調査票が回収された症例における有効性は表 12 のとおりであり、投与終了後においても有効性が維持されていると考えられた。

表 10 重症度（鼻症状の程度）及び総括的状況の本剤投与前からの推移

評価項目	本剤投与前	6 カ月後	12 カ月後	24 カ月後	36 カ月後	最終評価時
鼻汁	2.1±1.1	1.0±0.9	0.7±0.7	0.7±0.7	0.6±0.7	0.8±0.9
(症例数)	696	573	476	364	303	696
鼻閉	2.2±1.1	1.1±0.9	0.7±0.8	0.6±0.8	0.5±0.7	0.8±0.9
(症例数)	694	570	473	364	299	694
くしゃみ	1.7±1.1	0.8±0.8	0.5±0.6	0.5±0.7	0.5±0.7	0.6±0.8
(症例数)	679	556	464	350	293	679
日常生活の支障度	2.0±1.0	0.9±0.8	0.6±0.7	0.5±0.6	0.4±0.7	0.7±0.8
(症例数)	690	566	469	362	298	690
鼻症状合計	6.0±2.7	2.9±2.3	1.9±1.7	1.8±1.8	1.6±1.8	2.2±2.3
(症例数)	675	553	459	348	290	675
全体	8.0±3.5	3.7±3.0	2.5±2.3	2.3±2.4	2.0±2.2	2.9±3.0
(症例数)	665	545	449	343	284	665
総括的状況	2.4±1.0	1.3±0.8	0.9±0.8	0.8±0.8	0.8±0.7	1.1±1.0
(症例数)	272	233	155	109	101	272

各項目のスコアは平均値±標準偏差。各項目の症例数は投与前後の値が揃っている症例（不明を除く）とした。

表 11 本剤投与後の総括的状況及び全般的改善度の改善率の推移

評価時期	総括的状況			全般改善度		
	例数※1	改善例	改善率 (%)	例数※2	改善例	改善率 (%)
6 カ月後	248	167	67.3	638	522	81.8
12 カ月後	160	122	76.3	538	463	86.1
24 カ月後	111	88	79.3	423	372	87.9
36 カ月後	105	81	77.1	337	308	91.4
最終評価時	290	194	66.9	768	590	76.8

※1：投与前後の評価（不明を含む）が揃っている例数

※2：該当時点の全般改善度判定例数

表 12 追跡調査票回収症例の本剤投与終了後の推移

評価時期	重症度（鼻症状の程度）						総括的状況	全般改善度
	鼻汁	鼻閉	くしゃみ	日常生活の支障度	鼻症状合計	全体	改善率 (%) (改善例/症例数)	
本剤投与前	2.0±1.0 (87)	2.3±1.0 (86)	1.5±1.0 (86)	1.9±0.9 (86)	5.8±2.3 (84)	7.6±3.0 (83)	—	—
投与終了時	1.2±1.1 (87)	1.3±1.2 (86)	0.9±1.0 (86)	1.1±1.0 (86)	3.4±2.8 (84)	4.6±3.7 (83)	41.5 (17/41)	48.5 (47/97)
追跡調査時	1.1±1.0 (45)	0.9±1.0 (44)	0.8±0.9 (43)	0.7±0.8 (44)	2.8±2.5 (42)	3.6±3.2 (41)	56.3 (9/16)	47.1 (24/51)

重症度（鼻症状の程度）のスコアは平均値±標準偏差を示す。症例数は投与前後の値が揃っている症例とした。

「やや改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」の 5 段階で評価し、「改善」及び「やや改善」と判定された症例を改善例とした。

以上の検討から、使用実態下の本剤の有効性に問題はないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

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、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、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（「医療関係者向け資材の作成、配布」、「患者向け資材の作成、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。

以上