使用の制限あり

2023年11月改訂（第8版）

日本標準商品分類番号
87449

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

減感作療法薬（アレルゲン免疫療法薬）

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）

Actair® House Dust Mite Sublingual Tablets

剤形	素錠（舌下錠）
製剤の規制区分	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
規格・含量	100単位（IR）：1錠中　ヤケヒョウヒダニエキス原末50単位（IR） コナヒョウヒダニエキス原末50単位（IR） 300単位（IR）：1錠中　ヤケヒョウヒダニエキス原末150単位（IR） コナヒョウヒダニエキス原末150単位（IR）
一般名	該当しない
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年　3月26日 薬価基準収載年月日：2015年　5月20日 販売開始年月日：2015年11月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：塩野義製薬株式会社 提　　携：STALLERGENES GREER
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社　医薬情報センター TEL 0120-956-734　　FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ https://med.shionogi.co.jp/

本IFは2022年6月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 5
Ⅱ．名称に関する項目 6
1. 販売名 6
2. 一般名 6
3. 構造式又は示性式 6
4. 分子式及び分子量 6
5. 化学名（命名法）又は本質 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6
Ⅲ．有効成分に関する項目 7
1. 物理化学的性質 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8
Ⅳ．製剤に関する項目 9
1. 剤形 9
2. 製剤の組成 10
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 10
6. 製剤の各種条件下における安定性 11
7. 調製法及び溶解後の安定性 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 11
11. 別途提供される資材類 12
12. その他 12
Ⅴ．治療に関する項目 13
1. 効能又は効果 13
2. 効能又は効果に関連する注意 13
3. 用法及び用量 13
4. 用法及び用量に関連する注意 16
5. 臨床成績 17
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 49
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 49
2. 薬理作用 49
Ⅶ．薬物動態に関する項目 50
1. 血中濃度の推移 50
2. 薬物速度論的パラメータ 50
3. 母集団（ポピュレーション）解析 50
4. 吸収 50
5. 分布 50
6. 代謝 51
7. 排泄 51
8. トランスポーターに関する情報 51
9. 透析等による除去率 51
10. 特定の背景を有する患者 51
11. その他 51
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 52
1. 警告内容とその理由 52
2. 禁忌内容とその理由 53
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 53
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 53
5. 重要な基本的注意とその理由 54
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 57
7. 相互作用 60
8. 副作用 61
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 66
10. 過量投与 66
11. 適用上の注意 66
12. その他の注意 66
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 67
1. 薬理試験 67
2. 毒性試験 67
Ⅹ．管理的事項に関する項目 70
1. 規制区分 70
2. 有効期間 70
3. 包装状態での貯法 70
4. 取扱い上の注意 70
5. 患者向け資材 70
6. 同一成分・同効薬 70
7. 国際誕生年月日 71
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 71
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 71
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 71
11. 再審査期間 71
12. 投薬期間制限に関する情報 71
13. 各種コード 71
14. 保険給付上の注意 71
ⅩⅠ．文献 72
1. 引用文献 72
2. その他の参考文献 72
ⅩⅡ．参考資料 73
1. 主な外国での発売状況 73
2. 海外における臨床支援情報 76
ⅩⅢ．備考 77
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 77
2. その他の関連資料 78

略語表

略語	略語内容
CAP-RAST	血清特異的 IgE 抗体定量検査（capsulated hydrophilic carrier polymerradioallergosorbent test）
Der f 1	コナヒョウヒダニ（*Dermatophagoides farinae*）アレルゲンのうち、グループ 1 アレルゲンの名称
Der p 1	ヤケヒョウヒダニ（*Dermatophagoides pteronyssinus*）アレルゲンのうち、グループ 1 アレルゲンの名称
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）
IgA／E／G／G4	免疫グロブリン A／E／G／G4（immunoglobulin A／E／G／G4）
IR	反応性指数（index of reactivity）
JRQLQ	日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票
MMRM 法	反復測定データに対する混合効果モデル（mixed-effect model repeated measure）
PSCD	症状がコントロールされた割合（proportion of symptom-controlled days）
QOL	生活の質（quality of life）
VAS	視覚的評価スケール（visual analogue scale）

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

アシテアダニ舌下錠は、フランス Stallergenes S.A.社（現 Stallergenes Greer 社）が創製して塩野義製薬株式会社が開発した、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法薬（アレルゲン免疫療法薬）で、世界的に共通する 2 種類の室内塵ダニ（ヤケヒョウヒダニ；*Dermatophagoides pteronyssinus* 及びコナヒョウヒダニ；*Dermatophagoides farinae*）[1]を培養し、得られた抽出液を精製、製剤化したものである。

Stallergenes S.A.社（現 Stallergenes Greer 社）は、室内塵ダニエキスからなる減感作療法用の舌下液を欧州 21 ヵ国で販売しているが（2014 年 4 月現在）、舌下液は投与時に患者が滴下数を数えて用量を調整する必要があり、また、冷蔵保存が求められたことから、室温保存が可能で患者による用量調整が不要な本剤の開発に着手した。本邦では塩野義製薬株式会社がダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する新たな治療薬として臨床的意義が高いと考え、本剤の臨床試験を開始し、国内第Ⅰ相試験、国内第Ⅱ／Ⅲ相試験及び海外で実施された臨床試験の成績を基に製造販売承認申請を行い、2015 年 3 月に成人及び 12 歳以上のアレルギー性鼻炎患者を対象に「ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法」を効能・効果として製造販売承認を取得した。その後、5 歳以上 16 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象として実施した国内第Ⅲ相試験の成績を基に、2018 年 2 月に用法・用量の一部変更（対象年齢の変更）が承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する、減感作療法（アレルゲン免疫療法）用の舌下錠である。（「Ⅰ.1. 開発の経緯」の項参照）

(2) 青年及び成人（12～64 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（D1731）において、プラセボ群に比べて投与 44～52 週後の平均調整鼻症状スコアが有意に低下した。（「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項参照）

(3) 小児（5～16 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（D1732）において、プラセボ群に比べて投与 48～52 週後の平均調整鼻症状スコアが有意に低下した。（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(4) 重大な副作用：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ことがある。（「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(5) 本剤はヤケヒョウヒダニ及びコナヒョウヒダニの抗原エキスを含む舌下錠であり、アナフィラキシー等の副作用発現の可能性があることから、適正使用のために承認条件である「舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験を持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。」を遵守することが求められている。（「Ⅰ. 5. (1) 承認条件、(2) 流通・使用上の制限事項」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1 日 1 回、舌下で服用する素錠である。（「Ⅴ.3.(1) 用法及び用量の解説」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ.6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材 ・アシテアダニ舌下錠適正にご使用いただくために ・医師のみなさまへ　アシテアダニ舌下錠処方までの流れと留意点 ・薬剤師のみなさまへ　アシテアダニ舌下錠安全対策へのご協力のお願い ・アシテア適正使用 e ラーニング ・アシテア適正使用 e テスト （「XIII. 2. その他の関連資料 (2)」の項参照） 患者／保護者向け資材 ・アシテア患者携帯カード ・アシテアダニ舌下錠の治療を受けられる患者さんへ ・アシテアを服用される患者さんと保護者の方へ （「XIII. 2. その他の関連資料 (2)」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2023 年 11 月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「Ⅰ.6. RMP の概要」の項参照）

2) 舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験を持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。

〔設定理由〕

減感作療法は感作されている患者に対してアレルゲンを投与する治療法であり、アナフィラキシーが発現する可能性があることから、本剤に関する十分な知識及び減感作療法に関する十分な知識・経験を有する医師のみによって本剤が使用される必要があり、アナフィラキシーに対する安全対策が徹底されるよう、医療従事者及び患者等に対する啓発、指導を行う等の措置を講じる必要があることから設定された。

(2) 流通・使用上の制限事項

1) 使用できる医師・医療機関の制限

本剤を処方できる医師の要件は、事前に関連学会主催の舌下免疫療法（減感作療法）講習会受講、又はアレルゲン免疫療法（減感作療法）e ラーニング受講・e テスト合格の上、アシテア®Web サイトにて「アシテア®適正使用 e ラーニング」を受講し、「アシテア®適正使用 e テスト」に合格するとともに処方医療機関[注1]が緊急時対応可能であることを確認した上で「医療機関登録」[注2]を行い受講修了医師（アシテア登録医師）としてデータベースに登録されていること。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

注 1：処方医療機関は、本剤の初回投与時におけるアナフィラキシー等の発現に対して、患者の状態確認、バイタルサインの測定、アドレナリンの筋肉内注射及び酸素吸入等の迅速な初期対応が可能であり、万一、初回投与時に医療機関内で対応が困難な状態になった場合でも、緊急搬送先医療機関に協力要請できる体制を構築しておく必要がある。

注 2：本剤を自施設で投与してアナフィラキシー等が発現した際（初回投与時）、又はアナフィラキシーの兆候により患者が来院した際、迅速な初期対応に加えて、重篤化した際の対応が可能である場合は、自施設を緊急搬送先医療機関として登録すること。重篤化した際の対応が自施設で困難と想定される場合は、あらかじめ協力を依頼した上で、緊急搬送が可能な施設を登録すること。

2) 薬剤師による確認

薬剤師は本剤の調剤前に、以下を確認すること。

・処方医師がアシテア登録医師としてデータベースに登録された医師であるか否かの確認（医師名又はアシテア受講修了医師番号[注1]、処方医療機関名）をアシテア登録医師確認窓口（確認用サイト*1、コールセンター*2）にて必ず行うこと。

・アシテア登録医師であることの確認ができた場合は、本剤を調剤・交付の上、服薬指導用資材等を使い、服薬指導を行う。

・アシテア登録医師であることの確認ができない場合には、調剤することを拒むこと（本剤の調剤・交付を行わず、処方医師への疑義照会を実施し、処方箋を応需できない旨を説明する）。上記に基づく理由により調剤を拒むことについては、薬剤師法（昭和 35 年法律第 146 号）第 21 条（調剤の求めに応ずる義務）の「正当な理由」に当たるものと解される[注2]。

なお、確認用サイト*1を通じて登録医師でないことが判明した場合、コールセンター*2に連絡すること。

注 1：アシテア登録医師を識別するアシテア受講修了医師番号

関連学会主催の舌下免疫療法（減感作療法）講習会受講、又はアレルゲン免疫療法（減感作療法）e ラーニング受講・e テスト合格の受講修了番号（7 桁数字）とは異なり、「アシテア®適正使用 e ラーニング」を受講し、「アシテア®適正使用 e テスト」に合格（受講修了）したアシテア登録医師に付される番号である。本番号は、アシテア登録医師名と同じ扱い（氏名変更時等の担保）で、アシテア登録医師確認窓口（確認用サイト*1、コールセンター*2）でアシテア登録医師を識別するコードとして使用される。

注 2：平成 27 年 3 月 26 日付薬食審査発 0326 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「舌下投与用ダニエキス原末製剤の使用に当たっての留意事項について」（「XIII. 2. その他の関連資料 (1)」の項参照）

＊1：確認用サイト

https://med.shionogi.co.jp/disease/allergy/allergic-rhinitis/actair.html#actair04

＊2：コールセンター

登録医師確認用：0120-310-530

IT ヘルプデスク：0120-310-292（操作等に関するお問い合わせ）

受付時間：平日 9:00～19:00 土曜日 9:00～17:30 ※日・祝除く

3) 本剤交付時の注意点：「アシテア®患者携帯カード」について

① 目的：医療者、患者及びその家族双方における安全対策の体制構築

患者及びその家族に、アナフィラキシーの前兆症状について周知させ、症状発現時には直ちに医療機関を受診するよう注意を促す。

② 医師への配布

「アシテア®適正使用 e テスト」合格後の受講修了登録情報に基づき、弊社 MR がアシテア登録医師を訪問し、本カードの目的・記載事項・使用方法等を説明する。

③ 本カード記入方法

・患者情報（氏名、生年月日）は本剤を処方された患者やその保護者が記入する。

・かかりつけ医療機関に関する情報（医療機関名／連絡先、医師名、アシテア受講修了医師番号）及び時間外連絡先[注]は医療機関が記入する。

注：時間外連絡先は、患者がかかりつけ医療機関の診療時間外に連絡がとれる連絡先又は連絡がとれる医療機関連絡先

④ 患者への指導

・本カードは本剤の初回処方時、処方医師から患者やその保護者に交付される。本カードの記載内容（患者情報及びかかりつけ医療機関の情報）の確認を行い、記載漏れがある場合には記載するように指導すること。

・患者やその保護者に本カードを常時携帯するよう指導すること。

・服薬指導用資材等を用いて、患者やその保護者の本剤に関する適正使用（服用方法、副作用及びその対処方法等）の理解度を確認し、服薬指導を行った上で本剤を交付すること。

詳細は弊社 MR 又は医療者用 Web サイト「アシテア®Web サイト」参照

4) 本剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

(8.2)・本剤服用後 30 分、投与開始初期における注意

・激しい運動、アルコール摂取、入浴等への対応

・アナフィラキシー等が発現した場合の対処等に向けた注意

・漸増期におけるアレルギー反応等への対応

・急性気道感染症罹患時や気管支喘息の症状への対応

「Ⅷ. 6. (7) 小児等」の項参照

(9.7.2) 小児等に対する投与への対応

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

6. RMP の概要

表Ⅰ－1　医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・ショック、アナフィラキシー	なし	なし
有効性に関する検討事項		
・長期投与時並びに投与終了後の有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
・自発報告、文献報告、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び安全確保措置の実行
追加の医薬品安全性監視活動
なし
有効性に関する調査･試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
・添付文書による情報提供、患者向け医薬品ガイドによる情報提供
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

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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)

(2) 洋名

Actair® House Dust Mite Sublingual Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

該当しない

(2) 洋名（命名法）

該当しない

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：S-524101

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

1) ヤケヒョウヒダニエキス原末
褐色の粉末

2) コナヒョウヒダニエキス原末
褐色の粉末

(2) 溶解性

1) ヤケヒョウヒダニエキス原末
水に溶けやすい。

2) コナヒョウヒダニエキス原末
水に溶けやすい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2．有効成分の各種条件下における安定性

(1) ヤケヒョウヒダニエキス原末

試験項目：性状、水分、総アレルゲン活性、Der p 1 注含量、微生物限度

注：ヤケヒョウヒダニアレルゲンのうち、グループ 1 アレルゲンの名称

表Ⅲ－1　有効成分の安定性

試験区分	保存条件	試験結果
長期保存試験	5℃ （乾燥剤あり）	規格内
加速試験	25℃、60%RH （乾燥剤なし）	水分の増加が認められた。

(2) コナヒョウヒダニエキス原末

試験項目：性状、水分、総アレルゲン活性、Der f 1 注含量、微生物限度

注：コナヒョウヒダニアレルゲンのうち、グループ 1 アレルゲンの名称

表Ⅲ－2　有効成分の安定性

試験区分	保存条件	試験結果
長期保存試験	5℃ （乾燥剤あり）	規格内
加速試験	25℃、60%RH （乾燥剤なし）	水分の増加が認められた。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠（舌下錠）

(2) 製剤の外観及び性状

表Ⅳ－1　製剤の外観及び性状

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)
性状・剤形		褐色の斑点入りの白色～褐白色の円形の素錠	褐色の斑点入りの白色～褐白色の円形の素錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ		直径 約 6.0 mm 厚さ 約 3.6 mm	直径 約 6.0 mm 厚さ 約 3.6 mm
質量		約 0.10 g	約 0.10 g

(3) 識別コード

表Ⅳ－2　識別コード

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)
識別コード	S　AC：100	S　AC：300
記載場所	錠、PTPシート	錠、PTPシート

(4) 製剤の物性

崩壊時間：3 分以内

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表Ⅳ－3　有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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	1錠中 ヤケヒョウヒダニエキス原末 50単位（IR） コナヒョウヒダニエキス原末 50単位（IR）	1錠中 ヤケヒョウヒダニエキス原末 150単位（IR） コナヒョウヒダニエキス原末 150単位（IR）
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物	

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：
　ダニ抽出物にD-マンニトールを加えて凍結乾燥したもの
単位（IR）：
　アレルギー患者の皮膚試験に基づき設定されたアレルゲン活性単位
　アシテアダニ舌下錠100単位（IR）は19000 JAUに相当
　アシテアダニ舌下錠300単位（IR）は57000 JAUに相当
　（JAUは日本アレルギー学会により設定された国内のアレルゲン活性単位）

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目

光安定性試験：性状、水分、崩壊性、総アレルゲン活性、Der p 1 含量、Der f 1 含量

長期保存試験：性状、水分、崩壊性、微生物限度、総アレルゲン活性、Der p 1 含量、Der f 1 含量

表Ⅳ－4　製剤の安定性

試験区分		保存条件	保存形態	製剤含量	保存期間	試験結果
光安定性試験	曝光	キセノンランプ	PTP 包装	100 単位(IR)	—*2	規格内
			PTP 包装、遮光*1			
			無包装			
			無包装、遮光*1			
長期保存試験		25℃ 60%RH	PTP 包装	100 単位(IR)	36 ヵ月	規格内
				300 単位(IR)		

＊1：アルミニウムホイルで遮光

＊2：総照度として 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200 W・hr/m^2 以上

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR）〉

10 錠［10 錠（PTP）×1］

〈アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）〉

100 錠［10 錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：アルミニウム／アルミニウムブリスター

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

生物学的試験法：微生物限度試験法

Ⅴ．治療に関する項目

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

5.3 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効性及び安全性は確立していない。（使用経験がない。）

（解　説）

5.1 ダニ抗原以外によるアレルギー性鼻炎の患者では本剤の効果は望めないため、投与開始に際してはダニ抗原によるアレルギー性鼻炎であることの確定診断を実施すべきであるとして設定した。また、確定診断の具体的検査方法（特異的 IgE 抗体検査又は皮膚反応テスト）も併記した。

5.2 患者の重症度により、対症療法薬の投与や手術等が適切な患者もいると考えられることから、本剤の使用開始にあたっては、他の対症療法等による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。

5.3 ダニ抗原以外のアレルゲンに対しても反応性が高いアレルギー性鼻炎の患者への使用経験はなく、有効性及び安全性は確立していない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

（解　説）

減感作療法の開始時には、安全性を考慮して漸増法で実施されることが多く、本剤の初回承認時までの臨床試験でも、投与開始時は漸増法により維持用量まで増量したが、患者の状態に応じて漸増期間を適宜延長する必要があると考えられる。

また、本剤は口腔内で溶解する製剤であり、効果を発揮するにはダニエキス由来成分が舌下の粘膜に接触し保持されることが必要と考えられることから、臨床試験の用法と同様に、完全に溶解するまで舌下で保持した後に嚥下し、投与後 5 分間はうがい及び飲食を控えることとした。

国内では、青年及び成人（12～64 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（D1731）及び小児（5～16 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（D1732）において、ダニ抗原に

よるアレルギー性鼻炎患者に対する安全性及び有効性を確認した。なお、小児（5～16 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（D1732）による本剤の用法・用量に関する一部変更承認（対象年齢の変更）において、投与対象は年齢により区分されるものではなく、規定された用法にしたがって舌下に投与することが可能であるか等を事前に確認した上で、医師が患者ごとに本剤適用の可否を判断するものと考えられたことから、用法・用量には年齢下限を一律に規定しないこととされた。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 初回承認時

① 用法

アレルゲン免疫療法の開始時には、安全性を考慮して漸増法で実施されることが多い。本剤の臨床試験でも、投与開始時は漸増法により維持用量まで増量した。臨床試験で行った漸増法で安全性に特に問題がなかった。したがって、本申請でも同様の漸増法とし、漸増期間を原則 3 日間としたが、患者の状態に応じて適宜延長することとした。

本剤は口腔内で溶解する製剤であり、効果を発揮するにはダニエキス由来成分が舌下の粘膜に接触し保持されることが必要と考えられることから、臨床試験の用法と同様に、完全に溶解するまで舌下で保持した後に嚥下し、投与後 5 分間はうがい及び飲食を控えることとした。

また、青年及び成人（12～64 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（D1731）では組入れ基準として医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイダンスで「青少年」に区分される 12 歳以上の青年を含めてダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者を対象に実施し、安全性及び有効性を確認した。したがって、本剤の対象年齢を 12 歳以上とした。

② 用量

本剤の維持用量を 300 単位（IR）とした根拠を以下に示す。

有効性に関して

ア. 青年及び成人（12～64 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（D1731）では、維持用量として本剤 300 IR 及び 500 IR を 1 年間投与した。主要評価項目である投与 1 年目の平均調整鼻症状スコアでは、いずれの実薬群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意なスコアの改善が認められ、本剤の有効性が確認された。副次評価項目である平均総合鼻症状スコア、個々の鼻症状スコア、平均併合スコアで、いずれの実薬群でも統計学的に有意な改善が認められた。更に、300 IR 群ではレスキュー薬スコア及び日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ）で統計学的に有意な改善が認められた。平均調整鼻症状スコアを指標とした効果発現時期は 300 IR 群で投与開始 8～10 週目、500 IR 群で投与開始 24～26 週目であった。

イ. 成人（18～50 歳）鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（VO57）では、維持用量として本剤舌下錠 300 IR 及び 500 IR を 1 年間投与した。主要評価期間（1 年間投与の最後の 3 ヵ月）の平均調整鼻症状スコアでは、いずれの実薬群もプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

ウ. 成人（18～55 歳）鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ相曝露室試験（VO67）では、ダニ抗原曝露時に誘発される症状を評価項目に用いて本剤の用量反応性を検討した。主要評価項目である投与 6 ヵ月日におけるダニ抗原曝露 0～4 時間での総合鼻症状スコアの時間曲線下面積のベースライン時（投与前）からの変化量では、500 IR 群で統計学的に有意な改善が認められた。副次評価項目である、症状のプラトー到達後（抗原曝露 2～4 時間）における総合鼻症状スコアの時間曲線下面積のベースライン時（投与前）からの変化量では、300 IR 群及び 500 IR 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。100 IR 群ではいずれにおいても統計学的に有意な改善はみられなかった。

安全性に関して

成人（20～39 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（D1711）、青年及び成人（12～64 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（D1731）、成人（18～50 歳）鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（VO57）及び成人（18～55 歳）鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ相曝露室試験（VO67）では、有害事象及び副作用の発現率は実薬群の方がプラセボ群と比較して高かったが、本剤の忍容性に大きな問題はなかった。300 IR 群と 500 IR 群との間で有害事象及び副作用の発現率に大きな相違はみられなかったが、中止に至った有害事象及び副作用の発現率は 500 IR 群で高い傾向がみられ、特に青年及び成人（12～64 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（D1731）でその傾向がみられた。

以上のことから、維持用量として青年及び成人（12～64 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（D1731）で投与中止に至った症例が少なく、忍容性が確認され、かつ効果がみられる 300 単位（IR）を選択した。漸増方法は、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）まで増量すること、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こととした。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後、飲み込み、その後 5 分間は、うがいや飲食を控えることとした。

2) 用法及び用量の一部変更（対象年齢の変更）時

小児（5～16 歳）のダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、初回承認時と同様の用法・用量で、52 週間投与する国内第Ⅲ相試験（D1732）を実施し、次の成績を得た。

・主要評価項目である治療期の最終 4 週間（投与 48～52 週後）の平均調整鼻症状スコアは、プラセボと比較して有意な改善が認められ、本剤の有効性が確認された。
・副次評価項目である平均日中鼻症状スコア、平均併合スコア、平均眼鼻症状スコア、個々の鼻症状スコア、総合評価〔被験者（保護者等）による評価〕、全般改善度（医師による評価）、鼻腔所見（下鼻甲介粘膜の腫脹）でも有意な改善が認められた。
・投与初期に主に局所の反応が認められたものの、有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、本剤の安全性に大きな問題はなかった。

これらの成績より、投与対象を 11 歳以下の小児も含めた場合の用法・用量を、「成人及び 12 歳以上の小児」の場合と同じに設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

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。

（解　説）

本剤の投与開始後、1 年を目安に有効性を評価し、十分な効果がみられない場合は、その原因となる抗原の再検討や、他の鼻疾患の併発の可能性を検討し、投与の中止も考慮すべきと考えられる。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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 初回承認時

表Ⅴ－1　臨床データパッケージ

試験区分	試験名（試験番号）	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第Ⅰ相	成人（20～39 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（D1711）	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎成人患者 36 例	日本	－	◎	－	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照
	成人（18～50 歳）鼻炎患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（VO36）	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎成人患者 31 例	フランス	－	○	－	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照
第Ⅱ相	成人（18～55 歳）鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ相曝露室試験（VO67）	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎成人患者 355 例	カナダ	◎	◎	－	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照
第Ⅱ／Ⅲ相	青年及び成人（12～64 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（D1731）	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎青年及び成人患者 968 例	日本	◎	◎	－	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照
	成人（18～50 歳）鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（VO57）	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎成人患者 509 例	欧州 7 ヵ国*1	◎	◎	－	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照
第Ⅲ相	青年及び小児（5～17 歳）鼻炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（VO64）	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎青年及び小児患者 471 例	欧州 9 ヵ国*2	○	○	－	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照
	小児（6～15 歳）喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（VO19）	ダニ抗原による持続性アレルギー性喘息小児患者 111 例	フランス	○	○	－	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照

◎：評価資料、○：参考資料、－：非検討もしくは評価の対象とせず
＊1：チェコ、フランス、ドイツ、オランダ、ポーランド、スロバキア、スペイン
＊2：デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、ルーマニア、スロバキア、スペイン、ウクライナ

2) 用法及び用量の一部変更（対象年齢の変更）時

表Ⅴ－2　臨床データパッケージ

試験区分	試験名（試験番号）	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第Ⅰ相	青年（12～17 歳）鼻炎患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（VO73）	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎青年患者 37 例	カナダ	－	○	－	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照
第Ⅲ相	小児（5～16 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（D1732）	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎小児患者 438 例	日本	◎	◎	－	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照
	青年及び小児（5～17 歳）鼻炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（VO64）	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎青年及び小児患者 471 例	欧州 9 ヵ国*	○	○	－	二重盲検 ランダム化 並行群間比較 プラセボ対照

◎：評価資料、○：参考資料、－：非検討もしくは評価の対象とせず
＊：デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、ルーマニア、スロバキア、スペイン、ウクライナ

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

〔参　考〕

成人（20～39 歳）鼻炎患者を対象とした国内第 I 相試験（D1711）[2]

ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者（20 歳以上 40 歳未満）を対象に、本剤の 100 単位（IR）（以下、100 IR）群※、300 単位（IR）（以下、300 IR）群、500 単位（IR）（以下、500 IR）群※又はプラセボ群にランダムに割付け（各群 9 例）、1 日 1 回 14 日間朝食前に反復舌下投与した。舌下投与後は完全に溶解するまで嚥下しないこととした。100 IR 群※では 100 IR を 14 日間投与した。300 IR 群では 100 IR より投与を開始し、第 2 日目 200 IR、第 3 日目以降は 300 IR を投与した。500 IR 群※では第 1 日目及び第 2 日目は 100 IR、第 3 日目及び第 4 日目は 200 IR、第 5 日目及び第 6 日目は 300 IR、第 7 日目及び第 8 日目は 400 IR と漸増し、第 9 日目以降は 500 IR を投与した。その結果、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象はなかった。100 IR 群※で 1 例に中等度の有害事象（急性扁桃炎）が発現したが、本剤との因果関係は否定された。投与部位の局所反応と考えられる有害事象が多く認められたが、ほとんどが軽度であり、処置を要することなく回復した。副作用は 100 IR 群※では安全性評価対象例 9 例中 5 例（56%）に認められ、主なものは口腔咽頭不快感 4 例（44%）、口の感覚鈍麻 2 例（22%）、口腔内不快感 2 例（22%）、そう痒症 2 例（22%）であった。300 IR 群では安全性評価対象例 9 例中 6 例（67%）に認められ、主なものは咽喉刺激感 5 例（56%）、口腔浮腫 5 例（56%）、口腔咽頭不快感 3 例（33%）、口の感覚鈍麻 2 例（22%）、口腔そう痒症 2 例（22%）であった。500 IR 群※では安全性評価対象例 9 例中 8 例（89%）に認められ、主なものは咽喉刺激感 6 例（67%）、口腔咽頭痛 5 例（56%）、耳そう痒症 4 例（44%）、口腔浮腫 3 例（33%）、口内炎 3 例（33%）であった。プラセボ群では安全性評価対象例 9 例中 1 例（11%）に発熱が認められた。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

成人（18～55 歳）鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ相曝露室試験（VO67）[3]

目的	ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニによる通年性アレルギー性鼻炎と診断された成人患者を対象に、曝露室を用いて本剤の安全性及び有効性をプラセボと比較検討した。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較
対象	18 歳以上 55 歳以下のダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者
主な登録基準	・ダニによる通年性アレルギー性鼻炎症状を 1 年以上有し、抗アレルギー薬（抗ヒスタミン薬等）の服用でも症状をコントロールできない患者 ・ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニへの感作が確認された患者〔スキンプリックテスト陽性（膨疹径の直径が陰性対照より 3 mm 以上大きい）及び特異的 IgE 抗体価 0.7 KU/L 以上〕 ・試験期間中にダニに対する曝露が著しく変化しないと予想される患者 ・ベースライン時の 4 時間にわたるダニ抗原曝露で、2 時点以上で 4 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感）のスコアの合計が 6 点以上の患者
主な除外基準	・ダニ以外の抗原に対して重複感作されており、試験期間中にこれらに起因するアレルギー性鼻炎又はアレルギー性結膜炎の症状を呈し原疾患の症状に著しく影響を与える可能性のある患者 ・抗原曝露室に 4 時間居続けることができないような、何らかの疾患（症状）のある患者 ・何らかの鼻症状（鼻茸、慢性副鼻腔炎、副鼻腔疾患、慢性鼻閉等）又は口腔内の症状（口腔扁平苔癬、口腔内潰瘍、口腔内真菌症等）があり、有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性のある患者
試験方法	本剤 100 IR 群※、300 IR 群、500 IR 群※又はプラセボ群にランダム割付けし、6 ヵ月間 1 日 1 回朝食前に舌下投与した。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後嚥下した。100 IR 群※では 100 IR を 6 ヵ月間投与した。300 IR 群では 100 IR より投与を開始し、第 2 日目 200 IR、第 3 日目以降は 300 IR を維持用量として投与を継続した。500 IR 群※では第 1 日目及び第 2 日目は 100 IR、第 3 日目及び第 4 日目は 200 IR、第 5 日目及び第 6 日目は 300 IR、第 7 日目及び第 8 日目は 400 IR と漸増し、第 9 日目以降は 500 IR を維持用量として投与を継続した。プラセボ群はプラセボ舌下錠を 6 ヵ月間投与した。投与 1、2、4、6 ヵ月目に抗原曝露室でそれぞれ 4 時間のダニ抗原曝露を行い、抗原曝露時の各スコアの時間曲線下面積をベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）と比較することにより、各症例の症状改善を評価した。 有効性評価対象例： 288 例（100 IR 群※：75 例、300 IR 群：68 例、500 IR 群※：70 例、プラセボ群：75 例） 安全性評価対象例： 355 例（100 IR 群※：89 例、300 IR 群：86 例、500 IR 群※：93 例、プラセボ群：87 例）
主要評価項目注	投与 6 ヵ月後の総合鼻症状スコア（鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感、くしゃみ）の時間曲線下面積（抗原曝露 0～4 時間）のベースラインからの変化量
副次評価項目注	投与 6 ヵ月後の総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露 2～4 時間）のベースラインからの変化量、投与 6 ヵ月後の個々の鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露 0～4 時間）のベースラインからの変化、投与 6 ヵ月後の視覚的評価スケール（VAS）の時間曲線下面積（抗原曝露 0～4 時間）のベースラインからの変化量、抗原曝露室 QOL 質問票スコア等

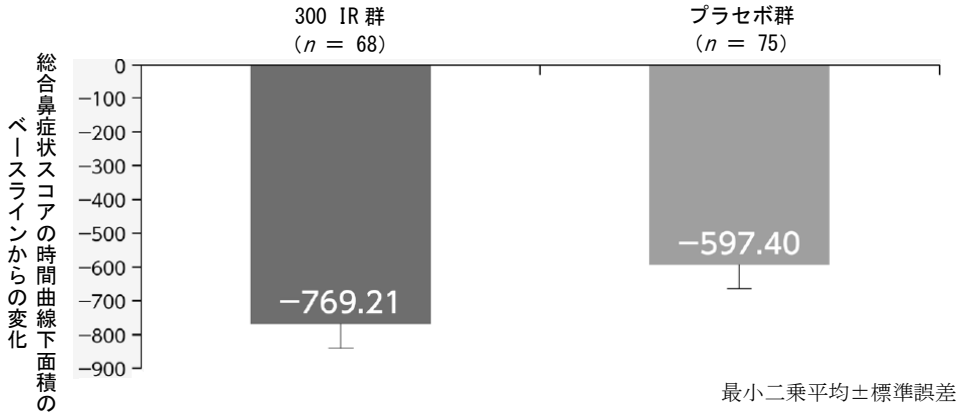
注：スコア評価時点；4 時間の抗原曝露のうち、前半の 2 時間は 15 分ごとに、後半の 2 時間は 30 分ごとにスコアを記録した。

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

有効性について、一部承認外用量を含む製剤が用いられているため、承認範囲内の成績に限定して記載する。

主要評価項目

投与6ヵ月後における総合鼻症状スコア（鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感、くしゃみ）の時間曲線下面積（抗原曝露0～4時間）のベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）からの変化を図Ⅴ－1に示す。300 IR群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。



投与群を固定効果とし、ベースライン時点での総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露0～4時間）を共変量とした共分散分析

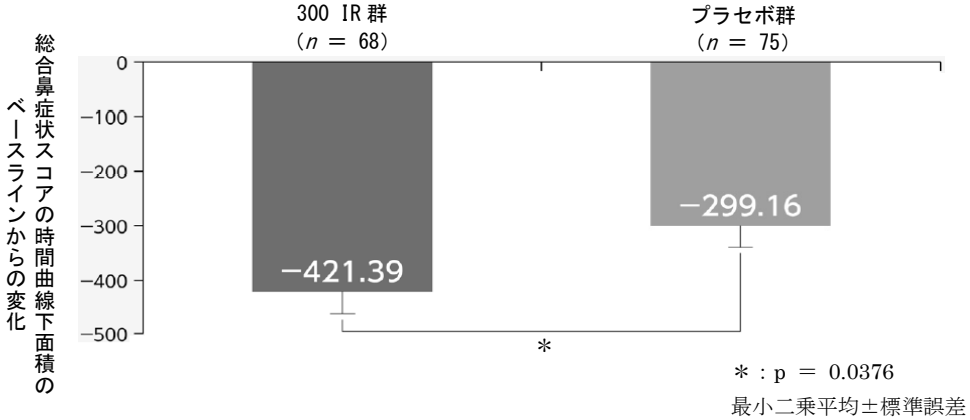
図Ⅴ－1　投与6ヵ月後の総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露0～4時間）のベースラインからの変化

結果

副次評価項目

(1) 投与6ヵ月後の総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露2～4時間）のベースラインからの変化

抗原曝露室におけるダニ抗原曝露試験では、曝露開始から徐々に症状が発現し、曝露開始2時間でほぼプラトーに到達することから、抗原曝露2～4時間の鼻症状について評価した。投与6ヵ月後における総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露2～4時間）のベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）からの変化について、300 IR群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



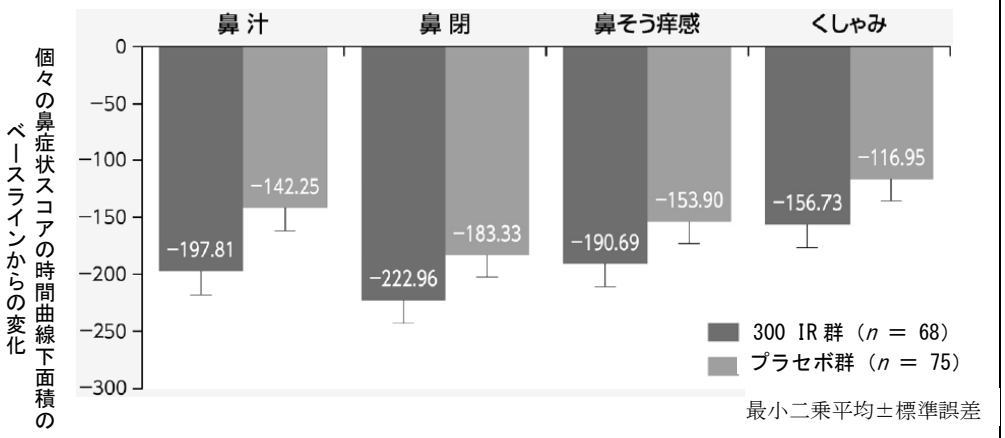
投与群を固定効果とし、ベースライン時点での総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露2～4時間）を共変量とした共分散分析

図Ⅴ－2　投与6ヵ月後の総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露2～4時間）のベースラインからの変化

結果

(2) 投与 6 ヵ月後の個々の鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露 0～4 時間）のベースラインからの変化

投与 6 ヵ月後における個々の鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露 0～4 時間）のベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）からの変化について、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

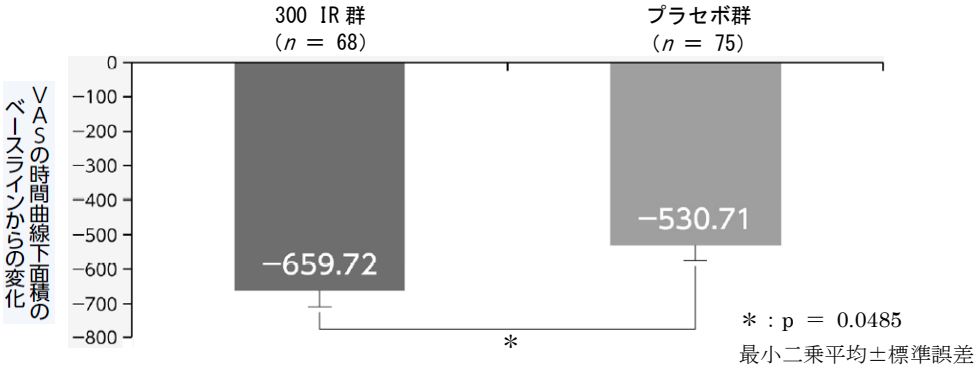


投与群を固定効果とし、ベースライン時点での鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露 0～4 時間）を共変量とした共分散分析

図Ⅴ－3　投与 6 ヵ月後の個々の鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原曝露 0～4 時間）のベースラインからの変化

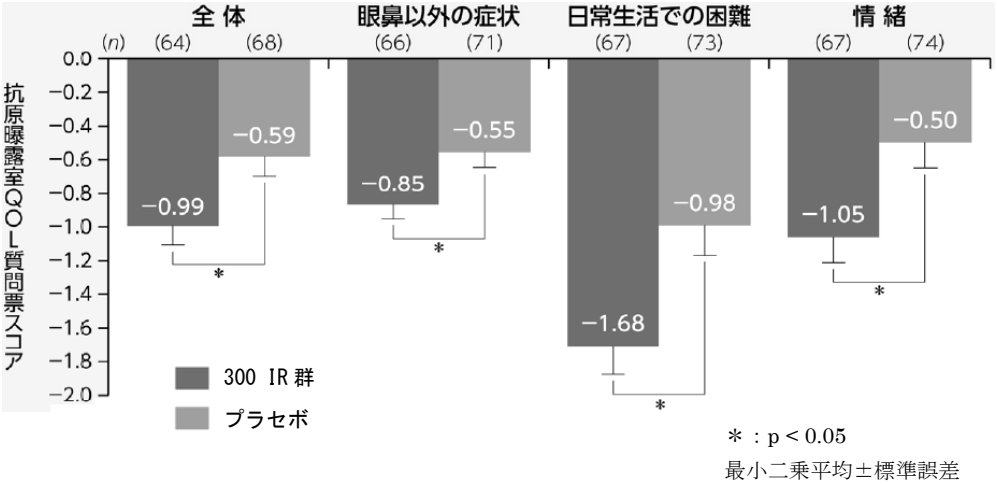
(3) 投与 6 ヵ月後の VAS の時間曲線下面積（抗原曝露 0～4 時間）のベースラインからの変化

投与 6 ヵ月後における VAS〔0（症状なし）～10（非常に高度）の 11 段階評価〕の時間曲線下面積（抗原曝露 0～4 時間）のベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）からの変化を図Ⅴ－4 に示す。300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



投与群を固定効果とし、ベースライン時点での VAS スコアの時間曲線下面面積（抗原曝露 0～4 時間）を共変量とした共分散分析

図Ⅴ－4　投与 6 ヵ月後の VAS の時間曲線下面積（抗原曝露 0～4 時間）のベースラインからの変化

結果	(4) 抗原曝露室 QOL 質問票スコア 投与 6 ヵ月後における抗原曝露室 QOL 質問票スコアについて、抗原曝露前後のスコア差のベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）からの変化を図Ⅴ－5 に示す。全領域を合計した全体スコアでは、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。個々の項目では、眼鼻以外の症状、日常生活での困難及び情緒で、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。  投与群を固定効果とし、ベースライン時点での QOL 質問票スコアを共変量とした共分散分析 **図Ⅴ－5　投与 6 ヵ月後における抗原曝露室 QOL 質問票による抗原曝露前後のスコア差のベースライン（投与開始前の初回抗原曝露時）からの変化**
	安全性 副作用は、100 IR 群※では 89 例中 60 例（67%）に認められ、主なものは咽喉刺激感 28 例（31%）、口腔そう痒症 23 例（26%）、耳そう痒症 18 例（20%）、口腔浮腫 16 例（18%）であった。 300 IR 群では 86 例中 59 例（69%）に認められ、主なものは咽喉刺激感 32 例（37%）、口腔そう痒症 30 例（35%）、耳そう痒症 21 例（24%）、口腔浮腫 19 例（22%）であった。 500 IR 群※では 93 例中 66 例（71%）に認められ、主なものは咽喉刺激感 35 例（38%）、口腔そう痒症 29 例（31%）、耳そう痒症 23 例（25%）、口腔浮腫 20 例（22%）であった。 プラセボ群では 87 例中 38 例（44%）に認められ、主なものは咽喉刺激感 10 例（11%）、耳そう痒症 8 例（9%）、口腔そう痒症 7 例（8%）、頭痛 6 例（7%）であった。 また、いずれの投与群でも死亡・重篤な副作用は認められなかった。

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 青年及び成人（12～64 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（D1731）[4] [5]

目的	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較を行い、本剤の有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同、確率的最小化法を用いた動的割付け、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較法
対象	12 歳以上 65 歳未満のダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者
主な登録基準	・通年性アレルギー性鼻炎症状を 2 年以上有する患者 ・スクリーニング時に実施した血清特異的 IgE 抗体定量検査（CAP-RAST）で、ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニに対するスコアが 2 以上の患者 ・鼻誘発試験（ハウスダスト）の結果が陽性の患者（ただし過去 2 年以内の陽性結果がある場合は代用可） ・割付け前 7 日間（ベースライン）の総合鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）スコア（0～15 点）の平均が 6 点/日以上の患者
主な除外基準	・季節性アレルギー性鼻炎の原因抗原に対するアレルギー性鼻炎症状を有する、又はその疑いのある患者 ・通年性アレルギー性鼻炎のダニ以外の原因抗原（アスペルギルス、カンジダ、クラドスポリウム、アルテルナリア、ゴキブリ、ネコ皮屑、イヌ皮屑）に対して、スクリーニング時の CAP-RAST のスコアが 5 以上の患者 ・ネコ皮屑及びイヌ皮屑に対する CAP-RAST のスコアが陽性（2 以上）、並びにそれらの抗原に日常的に曝露されていると考えられる患者（自宅で飼育等） ・ダニ抗原以外の抗原感作によると考えられるアレルギー性鼻炎、結膜炎、喘息等を有し、試験期間中の評価に影響を及ぼすと考えられる患者 ・軽症持続型以上（喘息予防・管理ガイドライン 2009）の喘息症状を有する患者又は副腎皮質ステロイド薬（吸入）による治療を要する喘息患者
試験方法	本剤 300 IR 群、500 IR 群※又はプラセボ群にランダム割付けし、52 週間 1 日 1 回朝食前に舌下投与した。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後嚥下し、その後 5 分間はうがいや飲食を控えた。300 IR 群では 100 IR より投与を開始し、第 2 日目 200 IR、第 3 日目以降は 300 IR を維持用量として投与を継続した。500 IR 群※では第 1 日目及び第 2 日目は 100 IR、第 3 日目及び第 4 日目は 200 IR、第 5 日目及び第 6 日目は 300 IR、第 7 日目及び第 8 日目は 400 IR と漸増し、第 9 日目以降は 500 IR を維持用量として投与を継続した。アレルギー性鼻炎症状が増悪し治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、予め規定したレスキュー薬の使用を可とした。 有効性評価対象例： 927 例（300 IR 群：315 例、500 IR 群※：296 例、プラセボ群：316 例） 安全性評価対象例： 968 例（300 IR 群：322 例、500 IR 群※：324 例、プラセボ群：322 例）
主要評価項目	主要評価期間（投与 44～52 週後）の平均調整鼻症状スコア
副次評価項目	各時点の平均調整鼻症状スコア、個々の眼鼻症状スコア、平均レスキュー薬スコア、鼻腔所見、JRQLQ スコア、被験者による総合評価等

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

結果

有効性について、一部承認外用量を含む製剤が用いられているため、承認範囲内の成績に限定して記載する。

主要評価項目

主要評価指標である投与 44～52 週の平均調整鼻症状スコア#は表Ⅴ－3 のとおりであった。

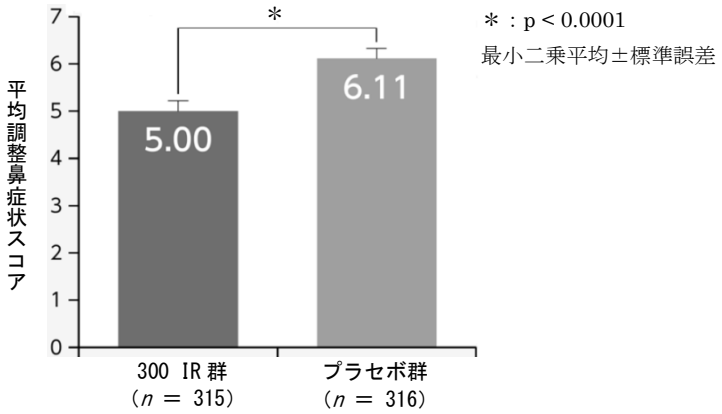
表Ⅴ－3　投与 44～52 週の平均調整鼻症状スコア

	300 IR 群 （315 例）	プラセボ群 （316 例）
ベースライン	9.09 ± 2.04（315）	9.12 ± 2.02（316）
投与 44～52 週	4.99 ± 2.42（288）	6.13 ± 2.77（297）
変化量	－4.12 ± 2.41（288）	－3.02 ± 2.67（297）
プラセボ群との群間差注) ［95%信頼区間］ p 値	－1.11 ［－1.50、－0.72］ p < 0.0001	—

平均値±標準偏差（例数）：Observed Case に基づき算出
（Observed case：欠測値の補完なし、解析に必要な測定値が得られた被験者が対象）

注）観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した混合効果モデル

なお、主要評価期間（投与 44～52 週後）の平均調整鼻症状スコアを主要解析である反復測定データに対する混合効果モデル（MMRM 法）により比較した結果を図Ⅴ－6 に示す。投与 44～52 週後の平均調整鼻症状スコアの最小二乗平均は 300 IR 群 5.00、プラセボ群 6.11 であり、プラセボ群に比べ有意に低下した。



MMRM 法（Mixed-effects model repeated measures approach）※：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

※：主要評価項目の主要解析

図Ⅴ－6　投与 44～52 週後の平均調整鼻症状スコア

#：平均調整鼻症状スコア

鼻アレルギー診療ガイドライン（2009 年版）に基づき、患者が 4 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）の程度について、くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉は 5 段階（0～4 点）、鼻内そう痒感注は 4 段階（0～3 点）で評価し、毎日 1 回就寝前に記録した。この合計を総合鼻症状スコアとし、次頁のレスキュー薬の使用の有無で調整したものが調整鼻症状スコアで、平均調整鼻症状スコアは評価期間における調整鼻症状スコアの平均値である。

注：鼻内そう痒感についてはガイドラインに示されていないことから、過去の国内の点鼻副腎皮質ステロイド剤（モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液）の臨床試験で用いられた基準に基づいて評価した。

〔調整鼻症状スコアの算出法〕

レスキュー薬†が使用された場合、レスキュー薬の使用当日及び翌日の総合鼻症状スコアに影響する可能性があるため、以下に基づき調整することとされた。

1) レスキュー薬が使用されなかった場合
- 調整鼻症状スコアは総合鼻症状スコアと同じ値

2) レスキュー薬が使用された場合
- レスキュー薬使用当日の調整鼻症状スコア：前日の調整鼻症状スコアとレスキュー薬使用当日の総合鼻症状スコアのうち高い値
- レスキュー薬使用翌日の調整鼻症状スコア：レスキュー薬使用当日の調整鼻症状スコアとレスキュー薬使用翌日の総合鼻症状スコアのうち高い値

†：レスキュー薬は、通年性アレルギー性鼻炎に伴う症状が増悪し、治験責任（分担）医師の診断において治療が必要と判断された場合*に、第 1 ステップとして、抗ヒスタミン薬（経口剤：フェキソフェナジン塩酸塩、点眼剤：オロパタジン塩酸塩）が、第 1 ステップの薬剤のみでは治験の継続が困難な場合**には、第 2 ステップとして、副腎皮質ステロイド薬（点鼻剤：ベクロメタゾンプロピオン酸エステル）が、第 2 ステップの薬剤のみでは治験の継続が困難な場合*には、第 3 ステップとして、第 1 ステップの抗ヒスタミン薬及び第 2 ステップの副腎皮質ステロイド薬の併用がそれぞれ使用可能と設定された。

＊：鼻症状は総合鼻症状スコアとして合計 9 点/日以上、眼症状は総合眼症状スコア 6 点/日以上が目安とされた。

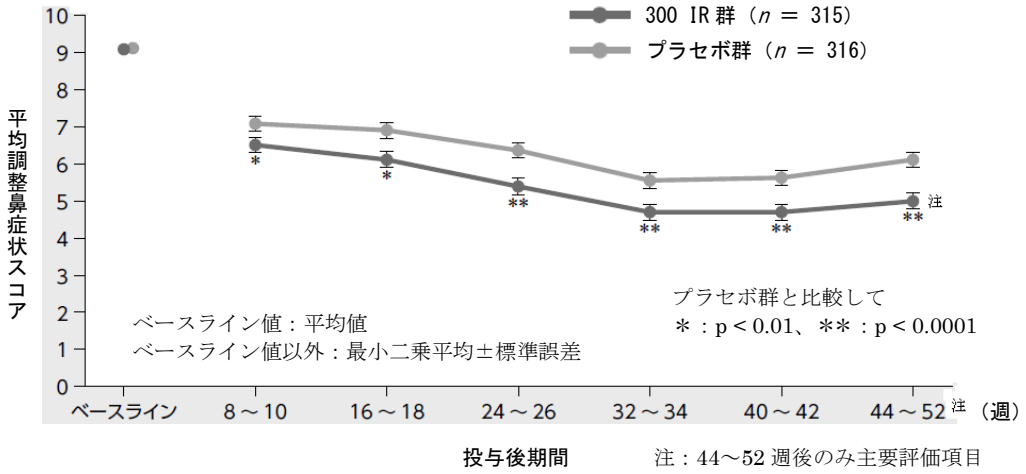
＊＊：鼻症状は総合鼻症状スコアとして合計 9 点/日以上が目安とされた。

副次評価項目

結果

(1) 各時点の平均調整鼻症状スコア

投与 8～10 週後から 300 IR 群のプラセボ群に対する有意差が認められ、主要評価期間（投与 44～52 週後）まで継続して有意差が認められた。

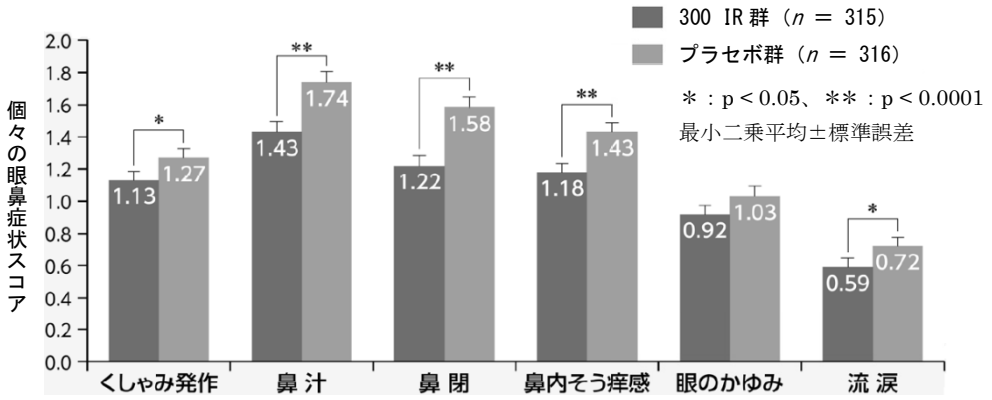


MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図Ⅴ－7　平均調整鼻症状スコアの経時的推移

(2) 個々の眼鼻症状スコア

主要評価期間（投与 44～52 週後）における個々の眼鼻症状スコアのうち、すべての鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）で 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。また、眼症状のうち流涙についても 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



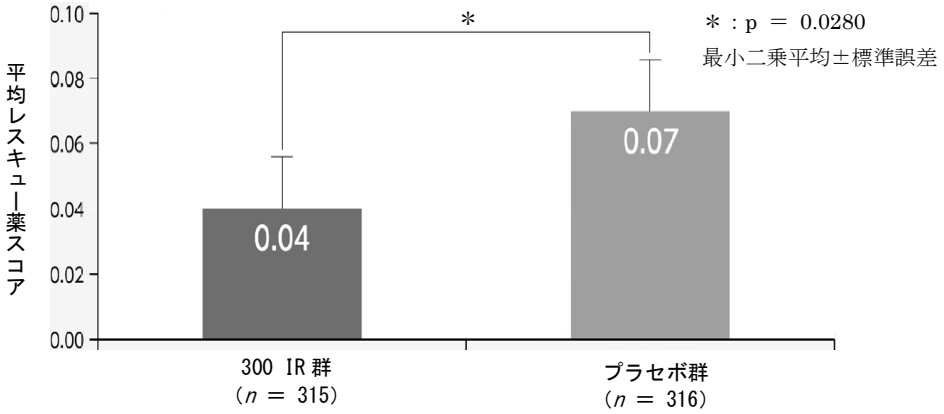
MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図Ⅴ－8　投与 44～52 週後の個々の眼鼻症状スコア

結果

(3) 平均レスキュー薬スコア#

主要評価期間（投与 44～52 週後）における平均レスキュー薬スコアは 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

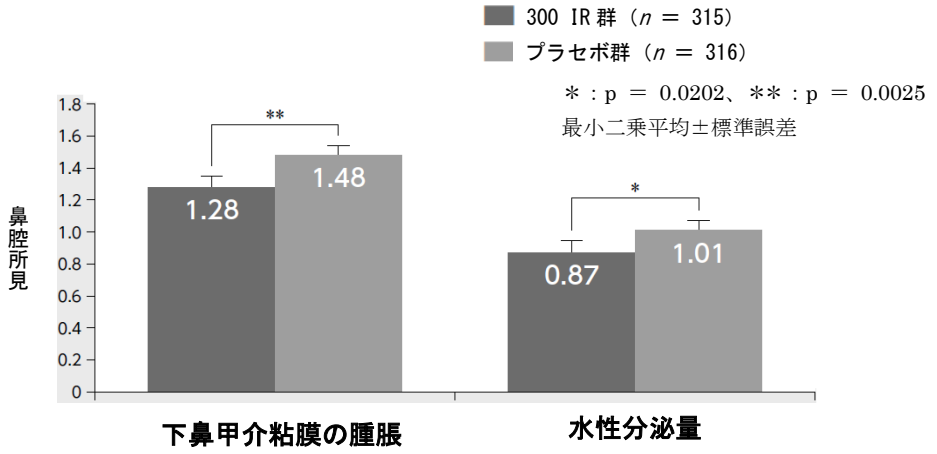
図Ⅴ－9　投与 44～52 週後の平均レスキュー薬スコア

#：レスキュー薬スコア；レスキュー薬を使用しなかった＝0、抗ヒスタミン薬の使用［内服又は点眼］＝1、副腎皮質ステロイド薬（点鼻）の使用＝2、副腎皮質ステロイド薬（点鼻）と抗ヒスタミン薬（内服又は点眼）の併用＝2

結果

(4) 鼻腔所見

投与 52 週後の鼻腔所見のスコアは、下鼻甲介粘膜の腫脹、水性分泌量とも、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



下鼻甲介粘膜の腫脹，水性分泌量について，鼻アレルギー診療ガイドライン(2009年版)に基づき，それぞれ下記の4段階でスコア化して評価

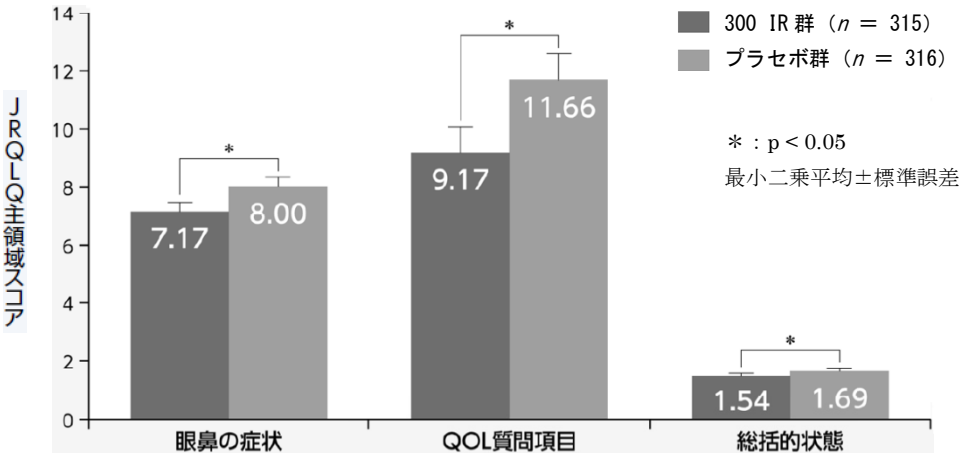
種類＼程度	3	2	1	0
下鼻甲介粘膜の腫脹	中鼻甲介見えず	3と1の中間	中鼻甲介中央まで見える	なし
水性分泌量	充満	3と1の中間	付着程度	なし

MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図Ⅴ－10　投与 52 週後の鼻腔所見

(5) JRQLQ スコア†

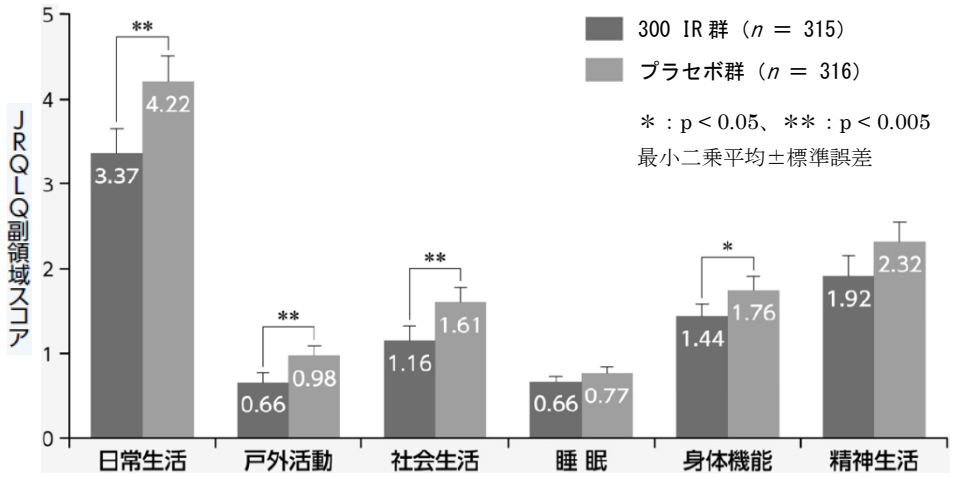
投与 52 週後の JRQLQ の主領域〔眼鼻の症状、生活の質（QOL）質問項目、総括的状態〕のすべてで、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。また、JRQLQ 副領域のうち 4 領域（日常生活、戸外活動、社会生活、身体機能）で、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図Ⅴ－11　投与 52 週後の JRQLQ 主領域スコア

†：割付け時、投与 16 週後、投与 32 週後及び投与 52 週後の各来院時又は中止時に、被験者が過去 1～2 週間の QOL を JRQLQ を用いて評価した。



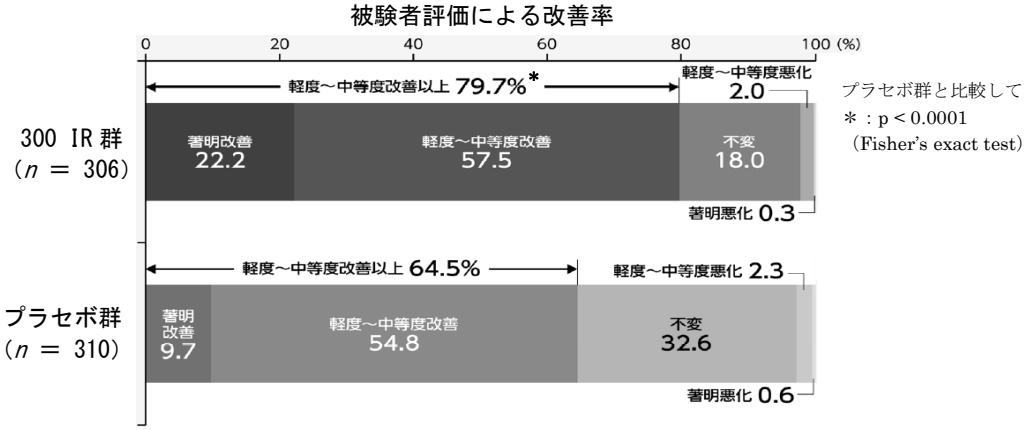
MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、性別、秋季のアレルゲンへの重複感作の有無、前観察期でのレスキュー薬使用の有無、原疾患に対する前治療薬の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図Ⅴ－12　投与 52 週後の JRQLQ 副領域スコア

結果

(6) 被験者による総合評価#

投与 52 週後に「軽度以上の改善」と評価した被験者の割合（改善率）は、300 IR 群 79.7%（244 例/306 例）、プラセボ群 64.5%（200 例/310 例）であり、両群の間に有意差が認められた。



図Ⅴ－13　投与 52 週後の被験者による総合評価

#：投与 52 週後の来院時又は中止時に、投与開始前と比較した治療効果を被験者が評価し、「著明悪化」「軽度～中等度悪化」「不変」「軽度～中等度改善」「著明改善」のいずれかに区分した。また、「軽度～中等度改善」及び「著明改善」を合わせて「改善」と定義して改善率を算出した。

結果	安全性 副作用は、300 IR 群では 322 例中 215 例（66.8%）に認められ、主なものは口腔浮腫 67 例（20.8%）、咽喉刺激感 66 例（20.5%）、耳そう痒症 42 例（13.0%）、口腔そう痒症 36 例（11.2%）、口内炎 24 例（7.5%）、口腔咽頭不快感 16 例（5.0%）であった。 500 IR 群※では 324 例中 237 例（73.1%）に認められ、主なものは口腔浮腫 81 例（25.0%）、咽喉刺激感 66 例（20.4%）、口腔そう痒症 50 例（15.4%）、耳そう痒症 43 例（13.3%）、口内炎 23 例（7.1%）、口腔咽頭不快感 22 例（6.8%）、口腔内不快感 20 例（6.2%）であった。 プラセボ群では 322 例中 60 例（18.6%）に認められ、主なものは咽喉刺激感 12 例（3.7%）、口腔そう痒症 7 例（2.2%）、そう痒症 5 例（1.6%）、口腔咽頭不快感、口内炎、口腔内不快感各 4 例（1.2%）であった。 また、いずれの投与群でも死亡・重篤な副作用は認められなかった。

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

② 成人（18～50 歳）鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（VO57）[6] [7]

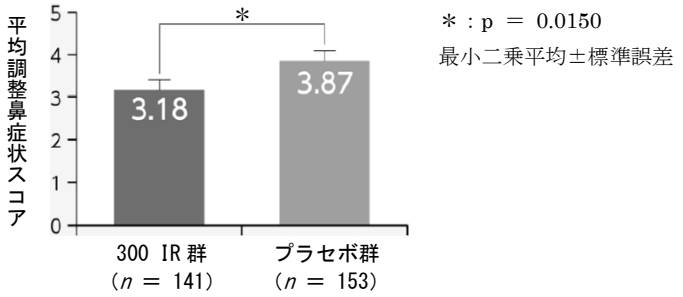
目的	ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を鼻症状及びレスキュー薬の使用の緩和を指標にプラセボと比較検討した。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化二重盲検プラセボ対照
対象	18 歳以上 50 歳以下のダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者
主な登録基準	・ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎症状を 1 年以上有する患者 ・ヤケヒョウヒダニ及び／あるいはコナヒョウヒダニによる感作が確認された患者〔スキンプリックテスト陽性（膨疹径が 3 mm 超）、かつ特異的 IgE 抗体価 0.7 KU/L 以上〕 ・前観察期（割付け前 7 日間）のベースライン平均総合鼻症状スコアが 5 点以上
主な除外基準	・吸入β2 刺激薬以外の治療が必要とされる喘息患者 ・呼吸機能検査（FEV1；努力性呼気 1 秒量）が予測値の 80%未満の患者 ・ダニ抗原以外の重複抗原感作によりアレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎、喘息等の症状を呈し、試験期間中の有効性評価に大きく影響を与えると考えられる患者
試験方法	本剤の 300 IR 群、500 IR 群※又はプラセボ群にランダム割付けし、12 ヵ月間 1 日 1 回舌下投与した。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後嚥下した。300 IR 群では 100 IR より投与を開始し、第 2 日目 200 IR、第 3 日目以降は 300 IR を維持用量として投与を継続した。500 IR 群※では第 1 日目及び第 2 日目は 100 IR、第 3 日目及び第 4 日目は 200 IR、第 5 日目及び第 6 日目は 300 IR、第 7 日目及び第 8 日目は 400 IR と漸増し、第 9 日目以降は 500 IR を維持用量として投与を継続した。治療期中、眼鼻症状緩和のために薬剤が必要となった場合には、段階的にレスキュー薬の使用を許可した。12 ヵ月間の投与終了後、二重盲検を維持し、12 ヵ月間の無治療期の観察を行った。無治療期の最後の 3 ヵ月を 2 年目の評価期間とし、投与終了後の効果の持続を検討した。 有効性評価対象例： ・1 年目（治療期） 466 例（300 IR 群：153 例、500 IR 群※：150 例、プラセボ群：163 例） ・2 年目（無治療期） 412 例（300 IR 群：134 例、500 IR 群※：132 例、プラセボ群：146 例） 安全性評価対象例： ・1 年目（治療期） 509 例（300 IR 群：170 例、500 IR 群※：169 例、プラセボ群：170 例） ・2 年目（無治療期） 427 例（300 IR 群：139 例、500 IR 群※：135 例、プラセボ群：153 例）
主要評価項目	主要評価期間（投与 10～12 ヵ月後）の平均調整鼻症状スコア
副次評価項目	各時点の平均調整鼻症状スコア、個々の眼鼻症状スコア、平均レスキュー薬スコア、鼻炎結膜炎 QOL 質問票スコア、被験者による総合評価等

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

有効性について、一部承認外用量を含む製剤が用いられているため、承認範囲内の成績に限定して記載する。

主要評価項目

治療期 12 ヵ月間のうち、主要評価期間（投与 10～12 ヵ月後）の平均調整鼻症状スコア#は、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



投与群、グループ化した施設を固定効果として、年齢、性別、喘息の有無、重複抗原感作の有無、ベースライン時点での平均総合鼻症状スコアを共変量とした共分散分析

図Ⅴ－14　治療期（投与 10～12 ヵ月後）の平均調整鼻症状スコア

#：平均調整鼻症状スコア

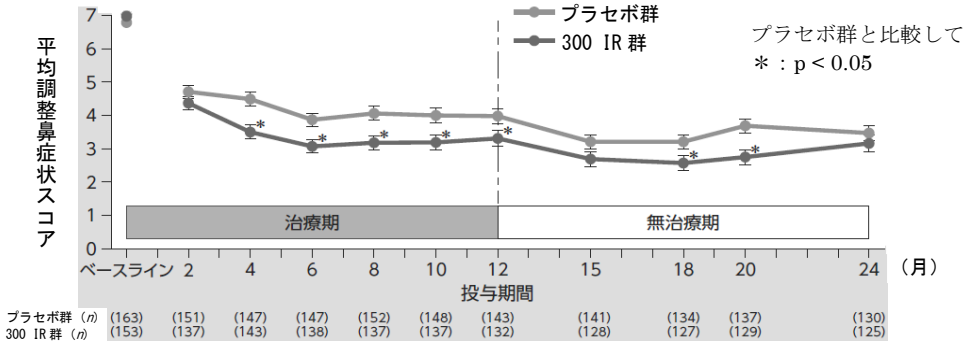
欧州医薬品庁「アレルギー疾患に対する免疫療法の臨床開発のガイドライン」のスコアに基づき、患者が 4 鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感）の程度について、4 段階（0～3 点）で評価し記録した。この合計を総合鼻症状スコアとし、レスキュー薬†の使用の有無で調整したものが調整鼻症状スコア（Ⅴ.5.(4)1）①青年及び成人（12～64 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（D1731）〔調整鼻症状スコアの算出法〕1)、2) の項参照）で、平均調整鼻症状スコアは評価期間における調整鼻症状スコアの平均値である。

†：レスキュー薬は、通年性アレルギー性鼻炎に伴う症状が増悪した場合に、第 1 ステップとして、抗ヒスタミン薬（経口剤：セチリジン塩酸塩、ロラタジン、点眼剤：レボカバスチン塩酸塩）が、第 1 ステップの薬剤のみでは症状が軽減しない場合には、第 2 ステップとして、副腎皮質ステロイド薬（点鼻剤：モメタゾンフランカルボン酸エステル）が、第 2 ステップの薬剤のみでは症状が軽減しない場合には、第 3 ステップとして、医師に相談した上で副腎皮質ステロイド薬（経口剤：プレドニゾン、プレドニゾロン）がそれぞれ使用可能と設定された。

副次評価項目

(1) 各時点の平均調整鼻症状スコア※

平均調整鼻症状スコアの経時的推移を図Ⅴ－15 に示す。投与 4 ヵ月目から 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められ、治療期終了時まで持続した。また、無治療期の 18、20 ヵ月後（治療期終了 6、8 ヵ月後）で、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



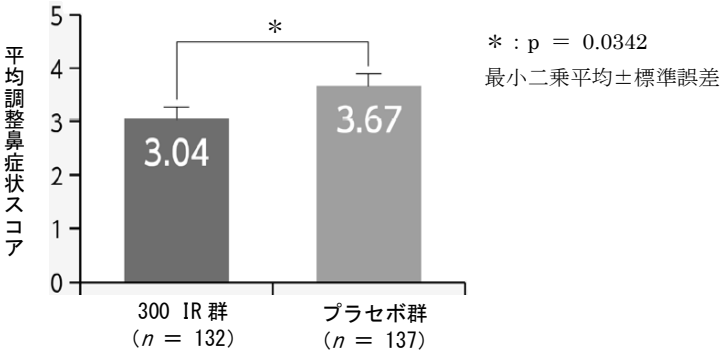
ベースライン値：平均総合鼻症状スコアの平均値、ベースライン値以外：最小二乗平均±標準誤差

※：2、4、6、8、10、15、18、20 ヵ月の値は来院後 14 日間、12、24 ヵ月の値は来院前 14 日間の平均調整鼻症状スコアを利用

MMRM法：投与群、グループ化した施設、観測時点、投与群と観測時点の交互作用効果、年齢、性別、喘息の有無、重複抗原感作の有無、ベースライン時点での平均総合鼻症状を固定効果とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した混合モデル反復測定法

図Ⅴ－15　平均調整鼻症状スコアの経時的推移

結果	なお、無治療期の評価期間（治療期終了 10～12 ヵ月後）における平均調整鼻症状スコアについて、300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

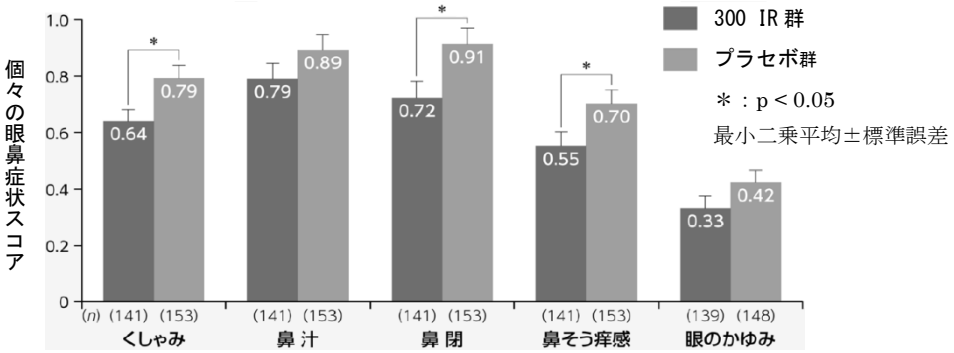


投与群、グループ化した施設を固定効果として、年齢、性別、喘息の有無、重複抗原感作の有無、ベースライン時点での平均総合鼻症状スコアを共変量とした共分散分析

図Ⅴ－16　無治療期（治療期終了 10～12 ヵ月後）の平均調整鼻症状スコア

(2) 個々の眼鼻症状スコア

治療期の主要評価期間（投与 10～12 ヵ月後）における個々の眼鼻症状スコアのうち、くしゃみ、鼻閉、鼻そう痒感について 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

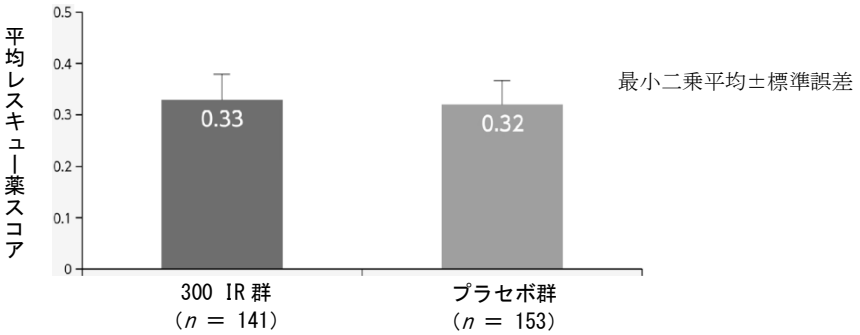


投与群、グループ化した施設を固定効果として、年齢、性別、喘息の有無、重複抗原感作の有無、ベースライン時点での平均総合鼻症状スコアを共変量とした共分散分析

図Ⅴ－17　治療期（投与 10～12 ヵ月後）の個々の眼鼻症状スコア

(3) 平均レスキュー薬スコア#

治療期の主要評価期間（投与 10～12 ヵ月後）における平均レスキュー薬スコアは 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。



投与群、グループ化した施設を固定効果として、年齢、性別、喘息の有無、重複抗原感作の有無、ベースライン時点での平均総合鼻症状スコアを共変量とした共分散分析

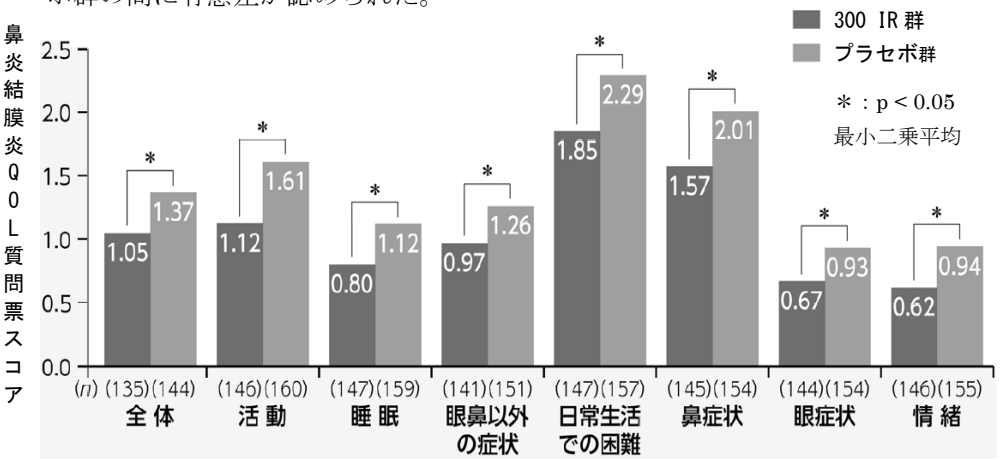
図Ⅴ－18　治療期（投与 10～12 ヵ月後）の平均レスキュー薬スコア

#：レスキュー薬スコア；レスキュー薬を使用しなかった＝0、抗ヒスタミン薬の使用［内服又は点眼］＝1、副腎皮質ステロイド薬（点鼻）の使用＝2、副腎皮質ステロイド薬（点鼻）と抗ヒスタミン薬（内服又は点眼）の併用＝2、副腎皮質ステロイド薬（内服）の使用＝3

結果

(4) 鼻炎結膜炎 QOL 質問票スコア

治療期（投与 12 ヵ月後）における鼻炎結膜炎 QOL 質問票を用いた評価結果を図Ⅴ－19 に示す。全体スコアを始め、項目別のすべてのスコアで 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

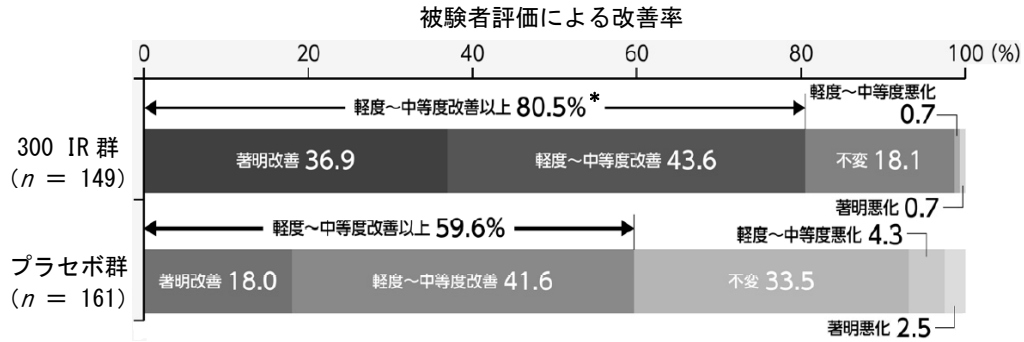


投与群、グループ化した施設を固定効果として、年齢、性別、喘息の有無、重複抗原感作の有無、ベースライン時点での鼻炎結膜炎 QOL 質問票スコアを共変量とした共分散分析

図Ⅴ－19　治療期（投与 12 ヵ月後）の鼻炎結膜炎 QOL 質問票スコア

(5) 被験者による総合評価[注]

治療期（投与 12 ヵ月後）に「軽度以上の改善」と評価した被験者の割合（改善率）は、300 IR 群 80.5%（120 例/149 例）、プラセボ群 59.6%（96 例/161 例）であり、両群の間に有意差が認められた。



プラセボ群と比較して
＊：p ＝ 0.0001
（グループ化した施設を層別因子としたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定）

図Ⅴ－20　治療期（投与 12 ヵ月後）における被験者による総合評価

注：被験者自身が前年と症状を比較して、「著明悪化」「軽度～中等度悪化」「不変」「軽度～中等度改善」「著明改善」の 5 段階で評価した。また、「軽度～中等度改善」及び「著明改善」を合わせて「改善」と定義して改善率を算出した。

安全性

治療期（投与 12 ヵ月後）の副作用は、300 IR 群では 170 例中 111 例（65.3%）に認められ、主なものは口腔そう痒症 51 例（30.0%）、咽喉刺激感 40 例（23.5%）、口腔浮腫 21 例（12.4%）であった。

500 IR 群※では 169 例中 110 例（65.1%）に認められ、主なものは口腔そう痒症 43 例（25.4%）、咽喉刺激感 35 例（20.7%）、口腔浮腫 28 例（16.6%）であった。

プラセボ群では 170 例中 38 例（22.4%）に認められ、主なものは口腔そう痒症 6 例（3.5%）、咽喉刺激感 5 例（2.9%）、消化不良、咳嗽、味覚異常各 3 例（1.8%）であった。

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

<table>
<tr><td>結果</td><td>
また、いずれの投与群でも死亡例は認められなかった。重篤な副作用は、300 IR 群で 2 件（中等度の湿疹、高度の咽頭浮腫）、500 IR 群※で 1 件（中等度の呼吸窮迫）、プラセボ群で 1 件（中等度の蕁麻疹）認められた。
重篤な副作用の症例（プラセボ群の症例除く）について下記に示した。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>重篤な副作用</th><th>詳細</th></tr>
<tr><td>300 IR 群</td><td>中等度の湿疹</td><td>24 歳男性、既往歴としてアトピー性皮膚炎あり。
投与 107 日目、湿疹の悪化により受診した。湿疹は本試験の参加時に存在していたもので、参加後の 2 週間の間に悪化し、投与 107 日目の入院につながった。患者は皮膚科に入院し、hydrocortisone、dexamethasone、zincum oil、calcium pantothenate と lactic acid による治療を受け、改善した。患者は回復し、投与 115 日目に退院した。
留意点として、治療終了後の投与 138 日目に湿疹が再発している。ただし、治験薬の投与は投与方法を変更することなく継続し、本試験は投与 362 日目に終了した。</td></tr>
<tr><td>300 IR 群</td><td>高度の咽頭浮腫</td><td>28 歳女性
投与 11 日目、治験薬投与から約 15 分後、重度咽頭浮腫の症状を発現した。症状として、舌浮腫と錯感覚を伴う咽頭浮腫に進行した舌下浮腫、呼吸困難、嚥下障害と唾液分泌過多がみられた。
そのため、cetirizine を経口投与した。しかし、症状が消失しないため、救急処置室に搬送され、methylprednisolone の筋肉内注射を受けた。治験薬の投与は投与 11 日目に中止し、患者を治験から除外した。患者は投与 12 日目に回復した。</td></tr>
<tr><td>500 IR 群※</td><td>中等度の呼吸窮迫</td><td>27 歳女性、既往歴として喘息あり。
投与 109 日目以降、患者は、治験薬の使用直後に再発呼吸困難を毎回訴えていた。
投与 120 日目、舌下浮腫による中等度呼吸窮迫と、そのための嚥下困難により治験実施施設を受診した。治験薬の投与は中止し（最終投与日、投与 119 日目）、患者を治験から除外した。治療的措置はとられていない。
投与終了 1 日後、患者の状態も改善し、投与 128 日目、完全に回復した。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

③ 小児（5～16 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（D1732）[8]

目的	小児通年性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を検討した。
試験デザイン	多施設共同、確率的最小化法を用いた動的割付け、プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較法
対象	5 歳以上 16 歳以下のダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者
主な登録基準	・通年性アレルギー性鼻炎症状を 2 年以上有する患者 ・スクリーニング時に実施した CAP-RAST で、ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニに対するスコアが 3 以上の患者 ・鼻誘発試験（ハウスダスト）の結果が陽性の患者（ただし過去 2 年以内の陽性結果がある場合は代用可） ・割付け前 7 日間（ベースライン）の日中鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）スコア（0～15 点）の平均が 6 点/日以上の患者
主な除外基準	・秋に飛散する季節性アレルギー性鼻炎の原因抗原（ブタクサ、ヨモギ、カナムグラ）に対して、アレルギー性鼻炎症状を有する、もしくはその疑いがある患者、又はスクリーニング時の CAP-RAST のスコアが 3 以上の患者 ・春に飛散する季節性アレルギー性鼻炎の原因抗原（スギ、ヒノキ、シラカンバ、カモガヤ）に対して、花粉飛散期に継続的に治療薬の使用が必要となる程度の症状を有する、又はスクリーニング時の CAP-RAST のスコアが 5 以上の患者 ・通年性アレルギー性鼻炎のダニ以外の原因抗原（アスペルギルス、カンジダ、クラドスポリウム、アルテルナリア、ゴキブリ、ネコ皮屑、イヌ皮屑）に対して、スクリーニング時の CAP-RAST のスコアが 5 以上の患者 ・ネコ皮屑及びイヌ皮屑に対する CAP-RAST のスコアが 2 以上、並びにそれらの抗原に日常的に曝露されていると考えられる患者（自宅で飼育等） ・ダニ抗原以外の抗原感作によると考えられるアレルギー性鼻炎、結膜炎、喘息等を有し、主要評価期間中の評価に影響を及ぼすと考えられる患者 ・軽症持続型以上〔小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012（日本小児アレルギー学会）による〕の喘息症状を有する患者又は副腎皮質ステロイド薬（吸入）による治療を要する喘息患者
試験方法	本剤 300 IR 群又はプラセボ群にランダム割付けし、52 週間 1 日 1 回舌下投与した。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後嚥下し、その後 5 分間はうがいや飲食を控えた。300 IR 群では 100 IR より投与を開始し、第 2 日目 200 IR、第 3 日目以降は 300 IR を維持用量として投与を継続した。アレルギー性鼻炎症状が増悪し治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は、予め規定したレスキュー薬の使用を可とした。 有効性評価対象例： 422 例（300 IR 群：205 例、プラセボ群：217 例） 安全性評価対象例： 438 例（300 IR 群：219 例、プラセボ群：219 例）
主要評価項目	主要評価期間（投与 48～52 週後）の平均調整鼻症状スコア
副次評価項目	各時点の平均調整鼻症状スコア、平均レスキュー薬スコア、平均併合スコア、平均眼鼻症状スコア、個々の眼鼻症状スコア、症状がコントロールされた割合（PSCD）、全般改善度（医師による評価）、鼻腔所見、被験者（保護者等）による総合評価等

結果

主要評価項目

主要評価指標である投与 48～52 週の平均調整鼻症状スコア#は表Ⅴ－4 のとおりであった。

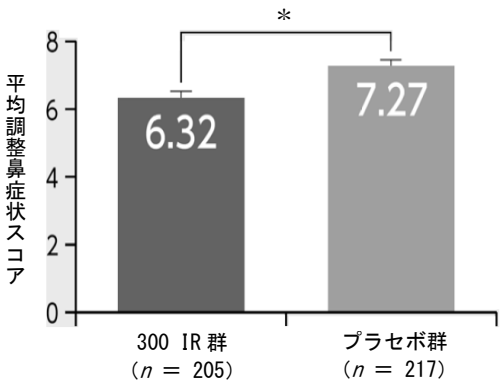
表Ⅴ－4　投与 48～52 週の平均調整鼻症状スコア

	300 IR 群 （205 例）	プラセボ群 （217 例）
ベースライン	9.85 ± 2.24（205）	9.75 ± 2.20（217）
投与 48～52 週	6.37 ± 3.07（193）	7.22 ± 3.05（210）
変化量	－3.52 ± 3.01（193）	－2.56 ± 2.87（210）
プラセボ群との群間差注） ［95%信頼区間］ p 値	－0.95 ［－1.49、－0.42］ p ＝ 0.0005	―

平均値±標準偏差（例数）：Observed Case に基づき算出
（Observed case：欠測値の補完なし、解析に必要な測定値が得られた被験者が対象）

注）観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した混合効果モデル

なお、主要評価期間（投与 48～52 週後）の平均調整鼻症状スコアを主要解析である MMRM 法により比較した結果を図Ⅴ－21 に示す。投与 48～52 週後の平均調整鼻症状スコアの最小二乗平均は 300 IR 群 6.32、プラセボ群 7.27 であり、プラセボ群に比べ有意に低下した。



MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル※

※：主要評価項目の主要解析

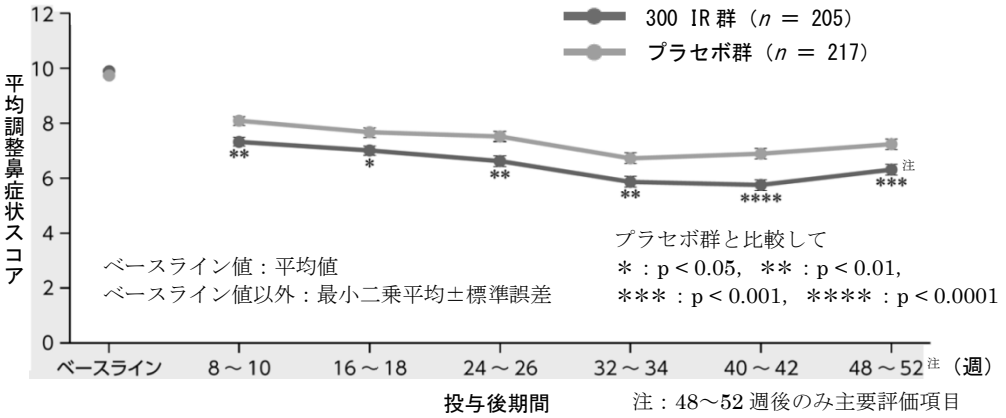
図Ⅴ－21　投与 48～52 週後の平均調整鼻症状スコア

#：平均調整鼻症状スコア

鼻アレルギー診療ガイドライン（2013 年版）症状の基準を一部改変したものに基づき、患者（保護者等）注1が毎日の日中の各鼻症状（起床から就寝まで：くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）の程度について、くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉は 5 段階（0～4 点）、鼻内そう痒感注2は 4 段階（0～3 点）で評価し、鼻アレルギー日記に入力した。このスコア値の合計を日中鼻症状スコアとし、次頁のレスキュー薬の使用状況に基づき調整したものを調整鼻症状スコアとした。平均調整鼻症状スコアは評価期間における調整鼻症状スコアの平均値である。

注 1：原則として 5～11 歳は保護者等が、12～16 歳は患者本人が評価し、評価期間中は評価者を変更しないこととした。

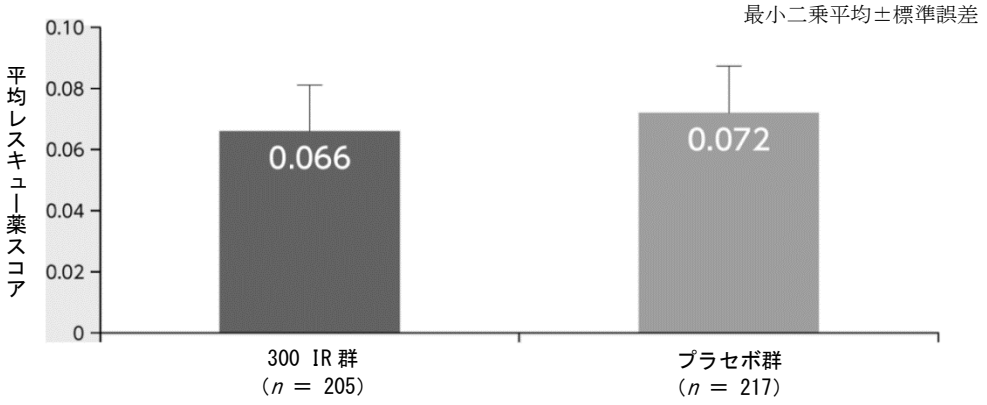
注 2：鼻内そう痒感についてはガイドラインに示されていないことから、過去の点鼻副腎皮質ステロイド剤（モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液）の臨床試験で用いられた基準に基づいて評価した。

結果	〔平均調整鼻症状スコアの算出法〕 1) レスキュー薬†が使用されなかった場合 ・調整鼻症状スコアは日中鼻症状スコアと同じ値 2) レスキュー薬†が使用された場合 ・レスキュー薬使用当日の調整鼻症状スコア：前日の調整鼻症状スコアと当日の日中鼻症状スコアのうち高い値 ・レスキュー薬使用翌日の調整鼻症状スコア：前日の調整鼻症状スコアと当日の日中鼻症状スコアのうち高い値 †：レスキュー薬は、目安として、日中鼻症状スコア 9 点/日以上又は日中眼症状スコア 6 点/日以上の場合、抗ヒスタミン薬（フェキソフェナジン塩酸塩製剤、オロパタジン塩酸塩点眼液）が使用可能とされた。抗ヒスタミン薬を使用しても、目安として日中鼻症状スコア 9 点/日以上の場合には、フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液が使用可能とされ、フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液を使用しても、目安として日中鼻症状スコア 9 点/日以上又は日中眼症状スコア 6 点/日以上の場合には、抗ヒスタミン薬及びフルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液の併用が可能と設定された。 副次評価項目 (1) 各時点の平均調整鼻症状スコア 投与 8～10 週後から 300 IR 群のプラセボ群に対する有意差が認められ、主要評価期間（投与 48～52 週後）まで継続して有意差が認められた。  注：48～52 週後のみ主要評価項目 MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル **図Ⅴ－22　平均調整鼻症状スコアの経時的推移**

結果

(2) 平均レスキュー薬スコア#

主要評価期間（投与 48～52 週後）における平均レスキュー薬スコアは 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。



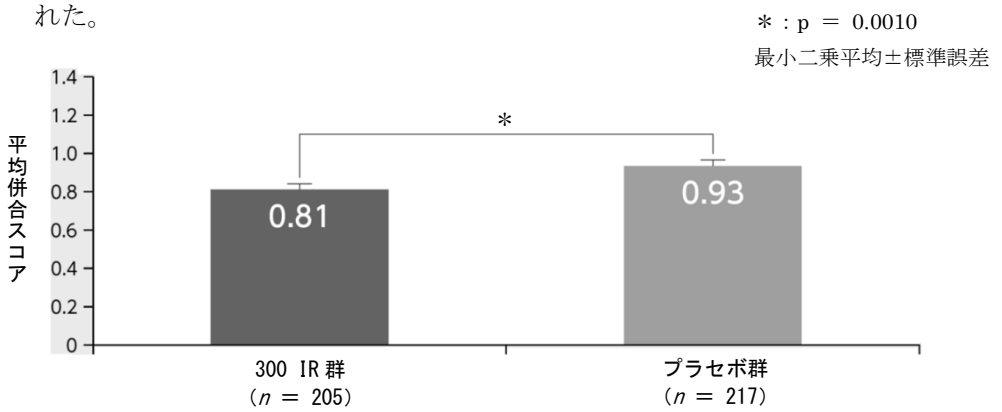
MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図Ⅴ－23　投与 48～52 週後の平均レスキュー薬スコア

#：レスキュー薬スコア；レスキュー薬を使用しなかった＝0、抗ヒスタミン薬の使用［内服又は点眼］＝1、副腎皮質ステロイド薬（点鼻）の使用＝2、副腎皮質ステロイド薬（点鼻）と抗ヒスタミン薬（内服又は点眼）の併用＝2

(3) 平均併合スコア†

主要評価期間（投与 48～52 週後）における平均併合スコア〔（日中鼻症状スコア/4＋レスキュー薬スコア）/2〕は 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

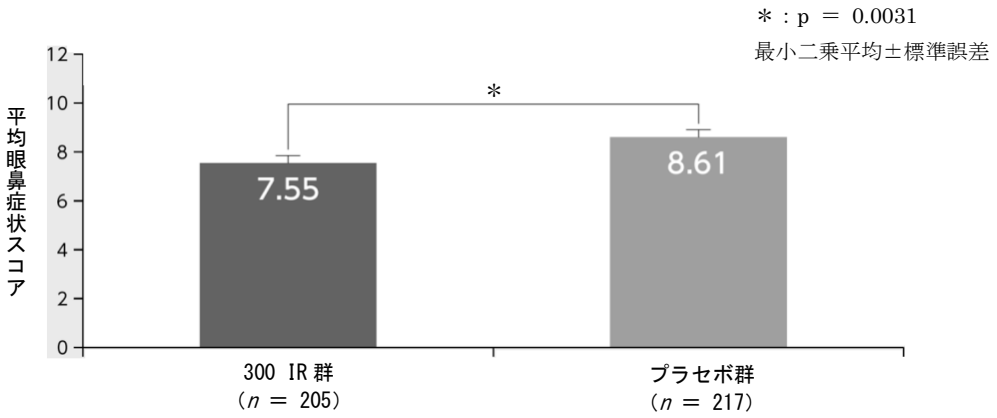
図Ⅴ－24　投与 48～52 週後の平均併合スコア

†：併合スコア；被験者毎の日中鼻症状スコアとレスキュー薬スコアを均等に評価する方法で、併合スコア＝（日中鼻症状スコア/4＋レスキュー薬スコア）/2 の計算式により算出。4 鼻症状の各スコアが 0～4 点（鼻内そう痒感のみ 0～3 点）、レスキュー薬スコアが 0～2 点であるため、1 日の併合スコアは 0～2.875 点となる。評価期間における 1 日あたりの平均値を評価に用いる。

結果

(4) 平均眼鼻症状スコア

主要評価期間（投与 48～52 週後）における平均眼鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感、眼のかゆみ、流涙）は 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

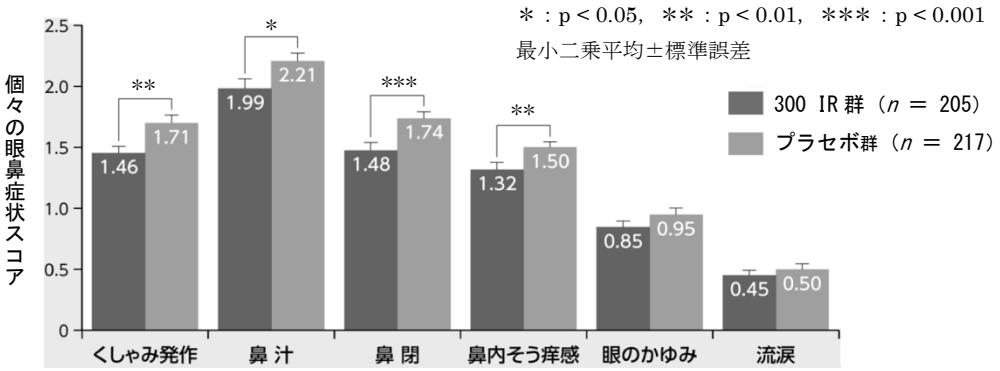


MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図Ⅴ－25　投与 48～52 週後の平均眼鼻症状スコア

(5) 個々の眼鼻症状スコア

主要評価期間（投与 48～52 週後）における個々の眼鼻症状スコアのうち、すべての鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）について 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



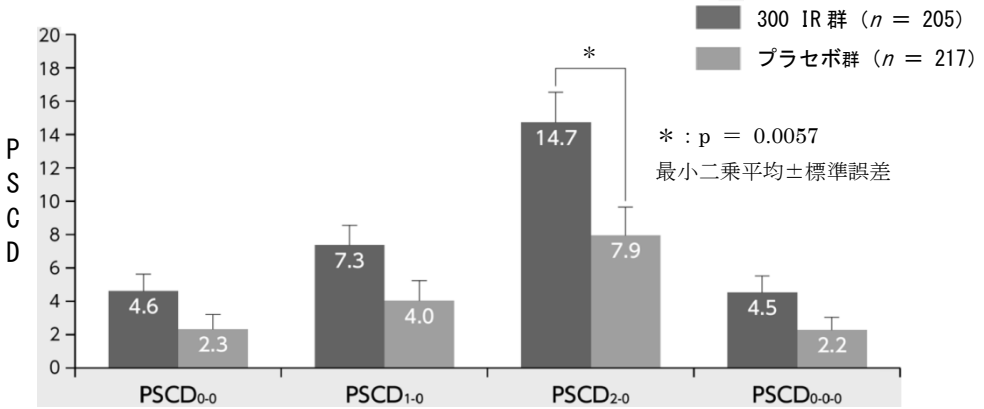
MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図Ⅴ－26　投与 48～52 週後の個々の眼鼻症状スコア

結果

(6) PSCD#

主要評価期間（投与 48～52 週後）における PSCD は、$PSCD_{2\text{-}0}$ について 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図Ⅴ－27　投与 48～52 週後の PSCD

#：PSCD は、PSCD＝（各評価期間の症状がコントロールされた日数/各評価日数）×100 の計算式により算出

$PSCD_{0\text{-}0}$：日中鼻症状スコア及びレスキュー薬スコアが「0」の日数の割合

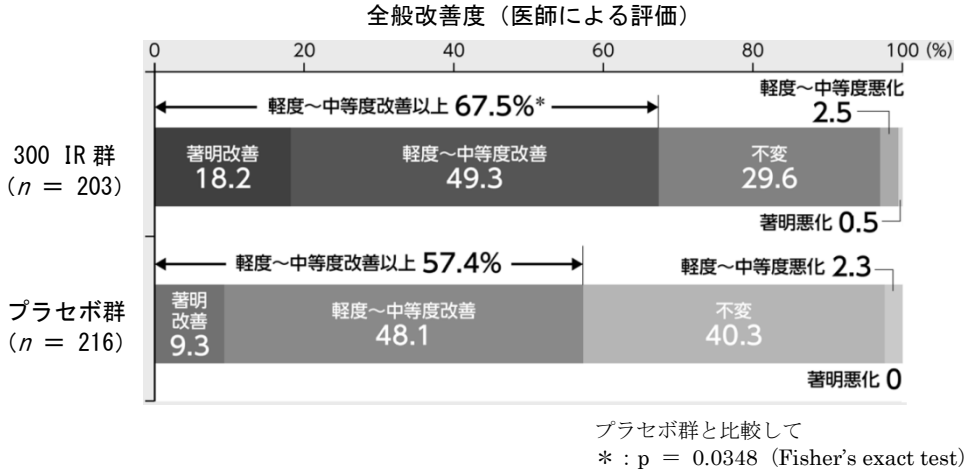
$PSCD_{1\text{-}0}$：日中鼻症状スコアが「1」未満並びにレスキュー薬スコアが「0」の日数の割合

$PSCD_{2\text{-}0}$：日中鼻症状スコアが「2」未満並びにレスキュー薬スコアが「0」であった日数の割合

$PSCD_{0\text{-}0\text{-}0}$：投与日の調整鼻症状スコア、投与日前日及び投与当日のレスキュー薬スコアがいずれも「0」の日数の割合

(7) 全般改善度（医師による評価）†

投与 52 週後に「軽度以上の改善」と評価された被験者の割合は、300 IR 群 67.5%（137 例/203 例）、プラセボ群 57.4%（124 例/216 例）で、両群の間に有意差が認められた。



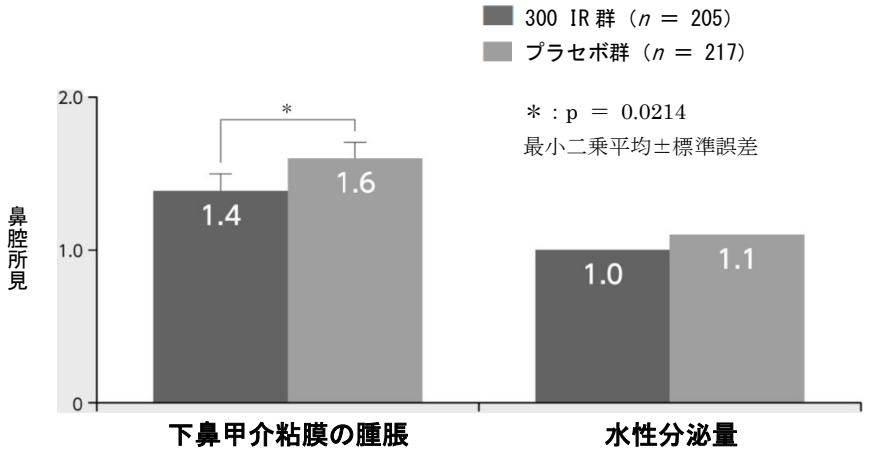
図Ⅴ－28　投与 52 週後の全般改善度（医師による評価）

†：投与 52 週後の来院時又は治療期中止時に、投与開始前と比較した治療効果を治験責任（分担）医師が評価し、「著明悪化」「軽度～中等度悪化」「不変」「軽度～中等度改善」「著明改善」に区分した。

結果

(8) 鼻腔所見

投与 52 週後の鼻腔所見のスコアは、下鼻甲介粘膜の腫脹で 300 IR 群とプラセボ群の間に有意差が認められた。



下鼻甲介粘膜の腫脹，水性分泌量について，鼻アレルギー診療ガイドライン（2013年版）に基づき，それぞれ下記の4段階でスコア化して評価

種類＼程度	3	2	1	0
下鼻甲介粘膜の腫脹	中鼻甲介見えず	3と1の中間	中鼻甲介中央まで見える	なし
水性分泌量	充満	3と1の中間	付着程度	なし

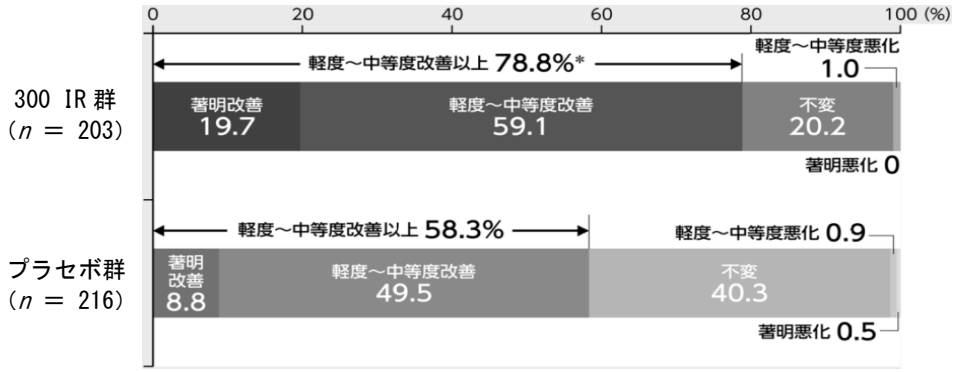
MMRM 法：観測時点、投与群、投与群と観測時点の交互作用、ベースライン値、年齢、春花粉の IgE スコアの 3 以上の有無を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデル

図Ⅴ－29　投与 52 週後の鼻腔所見

(9) 被験者（保護者等）による総合評価#

投与 52 週後に「軽度以上の改善」と評価した被験者（保護者等）の割合（改善率）は、300 IR 群 78.8%（160 例/203 例）、プラセボ群 58.3%（126 例/216 例）であり、両群の間に有意差が認められた。

被験者（保護者等）評価による改善率



プラセボ群と比較して
＊：p < 0.0001（Fisher's exact test）

図Ⅴ－30　投与 52 週後の被験者（保護者等）による総合評価

#：投与 52 週後の来院時又は中止時に、投与開始前と比較した治療効果を被験者（保護者等）が評価し、「著明悪化（とても悪くなった）」「軽度～中等度悪化（少し～やや悪くなった）」「不変（変わらない）」「軽度～中等度改善（少し～やや良くなった）」「著明改善（とても良くなった）」に区分した。

<table>
<tr><td>結果</td><td>
安全性
副作用は、300 IR 群では 219 例中 147 例（67.1%）に認められ、主なものは口腔そう痒症 47 例（21.5%）、口腔浮腫 36 例（16.4%）、咽喉刺激感 33 例（15.1%）、耳そう痒症 27 例（12.3%）、口腔腫脹 22 例（10.0%）であった。
プラセボ群では 219 例中 40 例（18.3%）に認められ、主なものは口内炎 6 例（2.7%）、そう痒症 5 例（2.3%）、咽喉刺激感、口腔そう痒症、蕁麻疹各 4 例（1.8%）であった。重篤な副作用は 300 IR 群で 1 例に仮性クループが認められた。また、いずれの投与群でも死亡例は認められなかった。重篤な副作用の症例について下記に示した。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>重篤な副作用</th><th>詳細</th></tr>
<tr><td>300 IR 群</td><td>仮性クループ</td><td>〔年齢・性〕5 歳・男子
〔病歴〕アトピー性皮膚炎
〔併用薬・併用療法〕なし
〔経過〕
・投与 21 日目：16 時頃、自宅にて治験薬を服用。特に気になる症状はなかった。
・投与 22 日目：深夜に突然犬吠様咳嗽、呼吸困難あり。3 時頃、自宅にて息苦しさを訴え他院救急外来受診。受診時、酸素化不良はなかったが、犬吠様咳嗽、努力呼吸著明だった。クループ症候群と診断。治療のため、ベタメタゾンシロップ 0.01%25 mL（2.5 mg）服用し、息苦しさは軽快したが経過観察の為、入院した。アドレナリン外用液 0.1%適量・デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液適量の吸入
・投与 23 日目：経過良好のため、退院。
・投与 26 日目：17 時頃被験者来院（治験実施施設）。口腔内及び喉頭を含め診察するも、特に異常所見は無かった。他院救急外来先からの情報により、仮性クループと診断。安全性を考慮し、治験の中止と判断し中止時検査実施した。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

2) **安全性試験**

該当資料なし

(5) **患者・病態別試験**

該当資料なし

(6) **治療的使用**

1) **使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

該当資料なし

2) **承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**

医薬品リスク管理計画により以下の調査を実施した。

特定使用成績調査

【目的】

本剤の長期使用（最長 4 年間）実態下の安全性及び有効性を検討した。

【対象症例】

2015 年 12 月から 2021 年 11 月の調査実施期間（2017 年 6 月に登録終了）までに登録された、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を対象に、185 施設から 545 例を収集した。

【観察期間】

観察期間は本剤の投与期間とした。ただし、投与開始後 1 年以上 3 年未満の症例が「症状改善」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した。観察期間の最長は 4 年間とした。なお、投与期間が 3 年以上の症例（投与 4 年を満了した症例を含む）については中止 1 年後の有効性を確認しなかった。

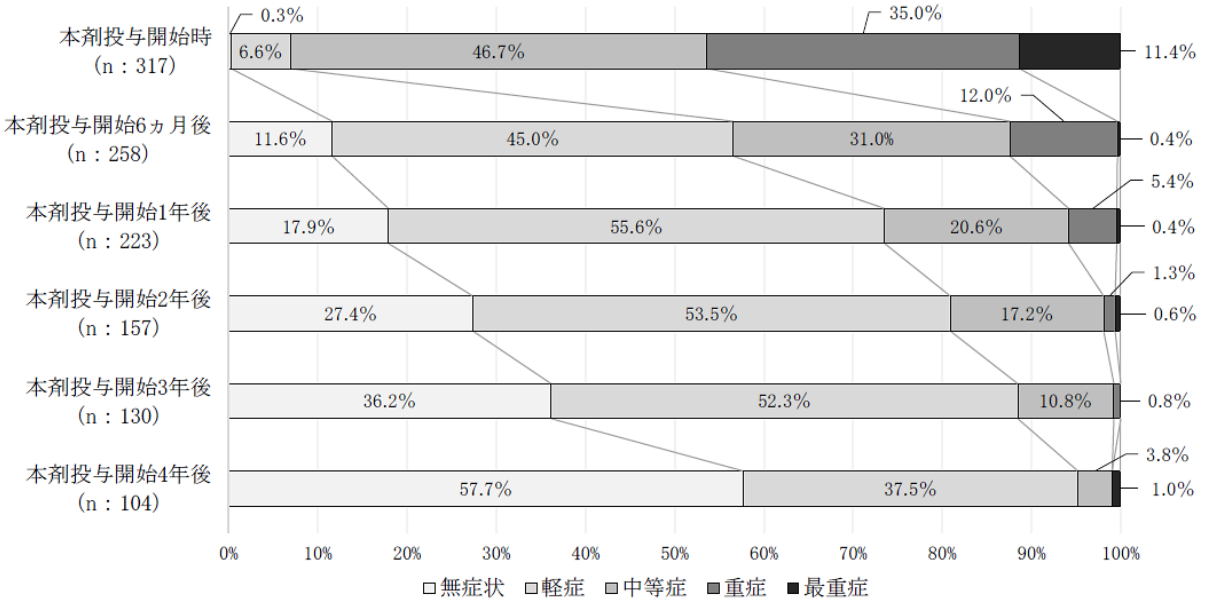
【安全性】

収集症例 545 例のうち、登録違反症例 7 例、契約違反症例 1 例を除く（除外理由が重複している症例あり）538 例を安全性評価対象例とした。副作用は、安全性評価対象例 538 例中 156 例（29.0%）に 249 件認められ、主な副作用は口腔そう痒症 20 例（3.7%）、咽喉刺激感 18 例（3.3%）、口腔腫脹 16 例（3.0%）、口腔浮腫 15 例（2.8%）、耳そう痒症 14 例（2.6%）であった。重篤な副作用は、喘息、腹痛及び胸部不快感の各 1 件であり、転帰はいずれも回復であった。なお、転帰が後遺症及び死亡の副作用は発現しなかった。重要な特定されたリスクであるショック、アナフィラキシーに該当する副作用は報告されなかった。

【有効性】

① 重症度の評価（鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 に基づく治療効果判定）

安全性評価対象例 538 例から有効性未評価症例 142 例、用法・用量逸脱症例 13 例及び適応外症例 1 例を除く（除外理由が重複している症例あり）383 例を有効性評価対象例とした。有効性評価対象例 383 例のうち、本剤投与開始時点と各観察時点のいずれも評価されている症例を対象とし、各観察時点における鼻炎重症度の分布を図Ｖ－31、表Ｖ－5 に示した。また、鼻炎重症度を「無症状：0 点、軽症：1 点、中等症：2 点、重症：3 点、最重症：4 点」とスコア化し、各観察時点の鼻炎重症度（スコア）から本剤投与開始時点の鼻炎重症度（スコア）を引いたスコアを鼻炎重症度（スコア）の変化量として、各観察時点における鼻炎重症度（スコア）の変化量を表Ｖ－6 に示した。



図Ｖ－31　鼻炎重症度の分布

表Ｖ－5　鼻炎重症度の分布

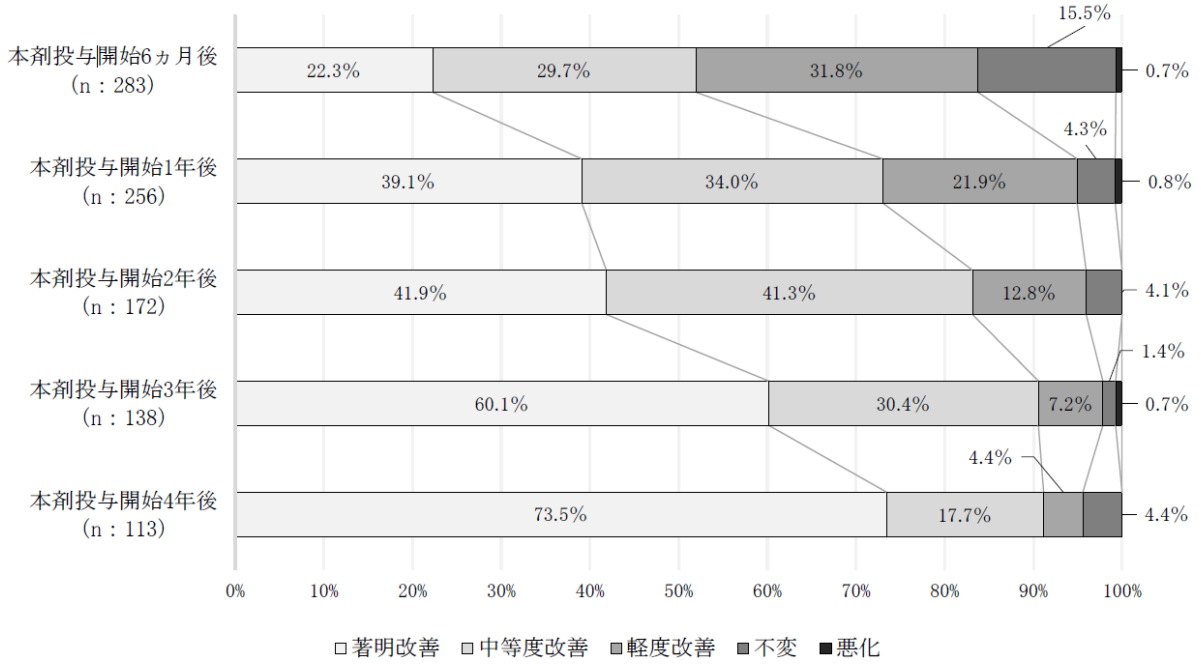
観察時期	評価対象例数	鼻炎重症度				
		無症状	軽症	中等症	重症	最重症
本剤投与開始時	317	1	21	148	111	36
本剤投与開始 6 ヵ月後	258	30	116	80	31	1
本剤投与開始 1 年後	223	40	124	46	12	1
本剤投与開始 2 年後	157	43	84	27	2	1
本剤投与開始 3 年後	130	47	68	14	1	0
本剤投与開始 4 年後	104	60	39	4	0	1

表Ｖ－6　鼻炎重症度（スコア）の変化量

観察時期	評価対象例数	鼻炎重症度（スコア）変化量の平均値±標準偏差
本剤投与開始 6 ヵ月後	258	－1.1±0.8
本剤投与開始 1 年後	223	－1.4±0.8
本剤投与開始 2 年後	157	－1.6±0.9
本剤投与開始 3 年後	130	－1.9±1.1
本剤投与開始 4 年後	104	－2.1±1.0

② 患者による全般改善度評価

有効性評価対象例 383 例のうち、各観察時点で評価されている症例を対象とし、患者による全般改善度の分布を図Ｖ－32、表Ｖ－7 に示した。



図Ｖ－32　患者による全般改善度の分布

表Ｖ－7　患者による全般改善度の分布

観察時期	評価対象例数	患者による全般改善度					改善割合*（%）
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	
本剤投与開始 6 ヵ月後	283	63	84	90	44	2	83.7
本剤投与開始 1 年後	256	100	87	56	11	2	94.9
本剤投与開始 2 年後	172	72	71	22	7	0	95.9
本剤投与開始 3 年後	138	83	42	10	2	1	97.8
本剤投与開始 4 年後	113	83	20	5	5	0	95.6

＊：著明改善、中等度改善、軽度改善に該当する場合を改善とした。

③ 追跡調査の患者による全般改善度評価

投与開始後1年以上3年未満の間に症状改善により本剤の投与を中止した症例に対し、中止1年後の患者による全般改善度評価を追跡調査にて確認した。収集症例545例中、追跡調査を実施した症例は31例であり、このうち有効性評価対象除外症例4例、追跡調査における有効性未評価症例10例を除く17例を追跡調査評価対象例とした。追跡調査評価対象例17例のうち、本剤投与中止1年後の評価が得られた症例を対象とし、追跡調査の患者による全般改善度について、表Ⅴ－8に示した。

投与中止1年後の患者による全般改善度の改善割合*は、100%（10例/10例）であった。

＊：著明改善、中等度改善、軽度改善に該当する場合を改善とした。

表Ⅴ－8　追跡調査の患者による全般改善度

観察時期	評価対象例数	患者による全般改善度				
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
本剤投与中止1年後	10	7	3	0	0	0

【特定の背景を有する患者】

① 小児

ア．安全性

安全性評価対象例538例のうち、小児（15歳未満）への投与症例は173例であり、副作用は61例（35.3%）に認められた。主な副作用は口腔そう痒症12例（6.9%）、咽喉刺激感10例（5.8%）、耳そう痒症8例（4.6%）、悪心及び口腔腫脹6例（3.5%）、「口腔内痛」5例（2.9%）、腹痛、口腔浮腫、口内炎及び胸部不快感4例（2.3%）であった。

イ．有効性

年齢層別の鼻炎重症度（スコア）の変化量を表Ⅴ－9に、年齢層別の患者による全般改善度における改善割合を表Ⅴ－10に示した。

有効性評価対象例383例のうち、小児（15歳未満）への投与は122例であった。各観察時点の評価対象例における鼻炎重症度（スコア）の変化量は、本剤投与開始6ヵ月後で－1.0±0.8、本剤投与開始1年後で－1.4±0.8、本剤投与開始2年後で－1.6±1.0、本剤投与開始3年後で－2.2±1.1、本剤投与開始4年後で－2.4±1.1であり、いずれも改善方向の変化を示した。

患者による全般改善度の改善割合は、本剤投与開始6ヵ月後で76.8%、本剤投与開始1年後で88.4%、本剤投与開始2年後で96.6%、本剤投与開始3年後で97.8%、本剤投与開始4年後で93.5%であった。

② 高齢者

ア. 安全性

安全性評価対象例 538 例のうち、高齢者（65 歳以上）への投与症例は 6 例であり、副作用は認められなかった。

イ. 有効性

有効性評価対象例 383 例のうち、高齢者（65 歳以上）への投与症例は 5 例であった。高齢者（65 歳以上）の有効性評価を表Ｖ－9、表Ｖ－10 に示した。

表Ｖ－9　年齢層別の鼻炎重症度（スコア）の変化量

年齢層	鼻炎重症度（スコア）									
	本剤投与開始 6 ヵ月後		本剤投与開始 1 年後		本剤投与開始 2 年後		本剤投与開始 3 年後		本剤投与開始 4 年後	
	評価対象例数	変化量の平均値	評価対象例数	変化量の平均値	評価対象例数	変化量の平均値	評価対象例数	変化量の平均値	評価対象例数	変化量の平均値
小児（15 歳未満）	76	−1.0±0.8	76	−1.4±0.8	56	−1.6±1.0	43	−2.2±1.1	31	−2.4±1.1
成人（15 歳以上 65 歳未満）	180	−1.1±0.8	146	−1.4±0.7	101	−1.7±0.9	87	−1.7±1.0	73	−2.0±1.0
高齢者（65 歳以上）	2	−0.5±0.7	1	−1.0	0	—	0	—	0	—

鼻炎重症度（スコア）：無症状（0 点）、軽症（1 点）、中等症（2 点）、重症（3 点）、最重症（4 点）
変化量：各観察時期の鼻炎重症度（スコア）－本剤投与開始時の鼻炎重症度（スコア）

表Ｖ－10　年齢層別の患者による全般改善度における改善割合

年齢層	本剤投与開始 6 ヵ月後		本剤投与開始 1 年後		本剤投与開始 2 年後		本剤投与開始 3 年後		本剤投与開始 4 年後	
	評価対象例数	改善割合（%）	評価対象例数	改善割合（%）	評価対象例数	改善割合（%）	評価対象例数	改善割合（%）	評価対象例数	改善割合（%）
小児（15 歳未満）	82	76.8	86	88.4	59	96.6	45	97.8	31	93.5
成人（15 歳以上 65 歳未満）	198	86.9	168	98.2	112	95.5	93	97.8	82	96.3
高齢者（65 歳以上）	3	—（2 例/3 例）	2	—（2 例/2 例）	1	—（1 例/1 例）	0	—	0	—

改善割合：著明改善、中等度改善、軽度改善に該当する場合を改善とした。

③ 妊産婦又は授乳婦

ア. 安全性

安全性評価対象例 538 例のうち、妊産婦への投与が 2 例あり、これらの症例において副作用は認められなかった。また、授乳婦への投与症例は 1 例であり、当該症例において「そう痒症」の副作用が発現した。

なお、胎児及び乳児への異常は確認されていない。

イ. 有効性

有効性評価対象例 383 例のうち、妊産婦への投与が 2 例、授乳婦への投与症例は 1 例であった。妊娠及び授乳の有無別の鼻炎重症度（スコア）の変化量を表Ⅴ－11 に、妊娠及び授乳の有無別の患者による全般改善度における改善割合を表Ⅴ－12 に示した。

表Ⅴ－11　妊娠及び授乳の有無別の鼻炎重症度（スコア）の変化量

項目	カテゴリー	鼻炎重症度（スコア）									
		本剤投与開始 6 ヵ月後		本剤投与開始 1 年後		本剤投与開始 2 年後		本剤投与開始 3 年後		本剤投与開始 4 年後	
		評価対象例数	変化量の平均値	評価対象例数	変化量の平均値	評価対象例数	変化量の平均値	評価対象例数	変化量の平均値	評価対象例数	変化量の平均値
妊娠	なし	116	−1.0±0.8	98	−1.4±0.8	65	−1.5±1.0	54	−1.8±1.2	48	−2.0±1.2
	あり	2	−0.5±0.7	2	−1.0±0.0	0	—	0	—	0	—
授乳	なし	118	−1.0±0.8	99	−1.4±0.7	65	−1.5±1.0	54	−1.8±1.2	48	−2.0±1.2
	あり	0	—	1	−2.0	0	—	0	—	0	—

鼻炎重症度（スコア）：無症状（0 点）、軽症（1 点）、中等症（2 点）、重症（3 点）、最重症（4 点）
変化量：各観察時期の鼻炎重症度（スコア）－本剤投与開始時の鼻炎重症度（スコア）

表Ⅴ－12　妊娠及び授乳の有無別の患者による全般改善度における改善割合

項目	カテゴリー	本剤投与開始 6 ヵ月後		本剤投与開始 1 年後		本剤投与開始 2 年後		本剤投与開始 3 年後		本剤投与開始 4 年後	
		評価対象例数	改善割合（%）	評価対象例数	改善割合（%）	評価対象例数	改善割合（%）	評価対象例数	改善割合（%）	評価対象例数	改善割合（%）
妊娠	なし	127	81.9	111	97.3	71	95.8	58	94.8	52	90.4
	あり	2	—（1 例/2 例）	2	—（2 例/2 例）	0	—	0	—	0	—
授乳	なし	129	81.4	112	97.3	71	95.8	58	94.8	52	90.4
	あり	0	—	1	—（1 例/1 例）	0	—	0	—	0	—

改善割合：著明改善、中等度改善、軽度改善に該当する場合を改善とした。

④ 肝機能障害を有する患者

合併症の有無不明症例を除き、肝機能障害を有する患者への投与症例はなかった。

⑤ 腎機能障害を有する患者

合併症の有無不明症例を除き、腎機能障害を有する患者への投与症例はなかった。

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ハウスダスト抗原、ヤケヒョウヒダニ抗原、コナヒョウヒダニ抗原

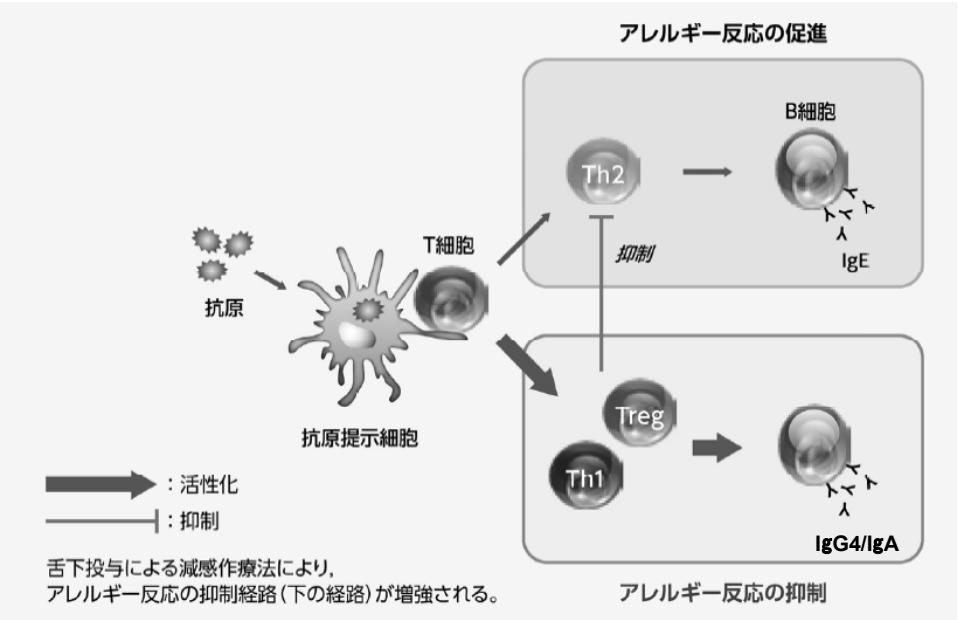
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

舌下投与による減感作療法の効果発現機序には未解明な部分が多いものの、抗原特異的なIgG4／IgA抗体産生やⅠ型ヘルパーT細胞／制御性T細胞によるT細胞応答の調節等、免疫学的変化によりアレルギー性鼻炎の症状が抑えられることが知られている[9] [10]。

抗原を舌下投与すると、抗原は粘膜内のランゲルハンス様細胞や粘膜固有層の骨髄系樹状細胞等の抗原提示細胞に取り込まれ、小ペプチドにプロセシングされた後、MHC分子によって細胞表面に提示される。これらの細胞は、投与部位近傍の所属リンパ組織に移行後、Ⅰ型ヘルパーT細胞や制御性T細胞を誘導し、その結果、抗原特異的なⅡ型ヘルパーT細胞の機能を抑制する。ヘルパーT細胞バランスの変化に起因するサイトカイン産生パターンの変化は、炎症細胞の活性化や粘膜組織への浸潤、抗体産生にも影響すると考えられている。



Th1：Ⅰ型ヘルパーT細胞、Th2：Ⅱ型ヘルパーT細胞、Treg：制御性T細胞

図Ⅵ－1　舌下投与による減感作療法の作用機序 [9]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

（解　説）

本剤の承認時までの臨床試験ではアナフィラキシーショックとしての報告はないが、製造販売後においてショック、アナフィラキシーの発現が報告されている。

よって、緊急時に十分に対応できる医療機関[注 1)]に所属し、減感作療法に十分な知識・経験を持ち、本剤に対しても十分な知識を有する医師[注 2)]のもと、本剤の使用が適切と思われる患者に対してのみ投与されるべきと考えられることから設定した。また、薬剤師[注 3)]においては、同様に調剤前に当該医師を確認するべきと考えられることから設定した。

注 1)：緊急時対応可能な医療機関、もしくは対応が困難になった場合でも緊急搬送先医療機関に協力要請できる体制が構築されている医療機関を指す。

注 2)：事前に関連学会主催の舌下免疫療法（減感作療法）講習会受講、又はアレルゲン免疫療法（減感作療法）e ラーニング受講・e テスト合格の上、アシテア®Web サイトにて「アシテア®適正使用 e ラーニング」を受講し、「アシテア®適正使用 e テスト」に合格した医師を指す。

注 3)：本剤を調剤する前に、処方医師がアシテア登録医師（上記注 2)で合格するとともに処方医療機関が緊急時対応可能であることを確認した上で「医療機関登録」を行い受講修了医師としてデータベースに登録された医師であること）の確認（医師名又はアシテア受講修了医師番号、処方医療機関名）をアシテア登録医師確認窓口（確認用サイト*1、コールセンター*2）にて必ず行う。

詳細は弊社 MR 又は医療者用 Web サイト「アシテア®Web サイト」参照

＊1：確認用サイト

https://med.shionogi.co.jp/disease/allergy/allergic-rhinitis/actair.html#actair04

＊2：コールセンター

登録医師確認用：0120-310-530

IT ヘルプデスク：0120-310-292（操作等に関するお問い合わせ）

受付時間：平日 9:00～19:00　土曜日 9:00～17:30　※日・祝除く

「Ⅰ. 5. (1) 承認条件、(2) 流通・使用上の制限事項」の項参照

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の投与によりショックの既往歴のある患者［9.1.1、11.1.1 参照］

（解　説）

本剤の投与によるショックの既往歴のある患者には、再発のおそれがあることから再投与しないこと。

2.2 重症の気管支喘息患者［9.1.2 参照］

（解　説）

重症の気管支喘息の患者は、本剤の投与により喘息発作が誘発されるおそれがあるので、このような患者へは投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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、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。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。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。［8.2、8.4、11.1.1 参照］

（解　説）

本剤の承認時までの臨床試験ではアナフィラキシーショックとしての報告はないが、製造販売後には、ショック、アナフィラキシーの発現が報告されている。減感作療法の性質上、ショック、アナフィラキシーが発現する可能性があることから、発現した際の対処法を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を設定した。

青年及び成人（12～64 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（D1731）及び小児（5～16 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（D1732）において、副作用発現率は投与初日が最も高いことが確認されている。また、医薬品によるアナフィラキシーは投与 30 分以内に発現しやすいとされており*1、皮下免疫療法では注射後 20～30 分間は患者を監視下におくこと、舌下免疫療法では初回投与は必ず処方した医師の前で施行し、30 分間は監視下におく必要があるとされている*2。そのため、本剤の投与を開始するにあたり医師が患者等に十分な説明を行い、初回投与時は医師の監督下で実施し、投与後 30 分間は患者を医療機関に留めて十分な観察を行うこととした。

特に、初回投与時は患者の状態を十分に観察する必要があると考えられ、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、症状に応じて休薬又は投与を中止するなどの適切な処置を実施すること。また、高度なアレルギー反応があらわれた場合は、直ちに適切な処置が必要となる場合もあることから設定した。

〔参　考〕

＊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

＊2：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（2016 年版及び 2020 年版）

8.2 本剤の投与にあたっては、事前に患者等に対して以下の点を十分に説明、指導すること。［8.1、8.4、9.1.2、11.1.1 参照］

・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こと。

・本剤服用前、及び本剤服用後 2 時間は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避けるよう、また、服用後 2 時間以降にこれらを行う場合にもアナフィラキシー等の副作用の発現に注意する。循環動態が亢進し、本剤の吸収が促進される等により、アナフィラキシー等の副作用が発現するおそれがある。

・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。

・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等に指導すること。

・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こと。

（解　説）

・「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照

・循環動態を亢進することが想定される激しい運動、アルコール摂取等は、本剤服用前、及び服用後 2 時間は行わないことを患者等に指導すること。また、類薬において服薬後 2 時間以上経過したにも関わらず、運動後にアナフィラキシーを発現した症例が報告されていることから、本剤服用後 2 時間以降にこれらを行う場合にもアナフィラキシー等の副作用の発現に注意するよう指導すること。なお、「食物アレルギーの診療の手引き 2014」*で、「原因食物摂取から 2 時間（可能なら 4 時間）運動は控える。」と記載されていることから、2 時間と設定した。

・本剤の承認時までの臨床試験ではアナフィラキシーショックとしての報告はないが、製造販売後にはショック、アナフィラキシーの発現が報告されている。
減感作療法の性質上、ショック、アナフィラキシーが発現する可能性があるため、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を患者等に指導すること。

・青年及び成人（12～64 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（D1731）及び小児（5～16 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（D1732）において、耳そう痒症、咽喉刺激感、口腔浮腫、及び口腔そう痒症の大部分は投与開始初期から発現がみられ、有害事象の大部分は漸増期に発現し始めることが認められている。本剤の漸増期間は原則として 3 日間であるが、医療機関で実施する投与初日にはみられなかったアレルギー反応が漸増中に発現した場合、あるいはアレルギー反応の増悪がみられた場合、その後の増量の可否について医師に確認する必要があると考えられた。また、本剤の臨床試験ではアナフィラキシーショックとしての報告はないが、製造販売後にショック、アナフィラキシーの発現が報告されている。本剤投与初日だけでなく、漸増期に発現するアレルギー反応についても患者等に対して注意喚起を図ることが必要と考え、設定した。

・急性気道感染症の罹患時や気管支喘息の症状が激しいときは、気道の過敏性が亢進し、喘息発作等を誘発又は、喘息症状が悪化する可能性があることから、このような症状がみられる場合は服用の可否を相談するよう患者等に指導すること。「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.2」及び「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.2」の項参照

〔参　考〕

＊：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 2014

8.3 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。

（解　説）

青年及び成人のアレルギー性鼻炎患者を対象とした 4 つの臨床試験の 300 IR 群[注]における投与初日の副作用発現率は 30.8%（181 例/587 例）、投与 4 日目の副作用発現率は 3.6%（21 例/586 例）であった。また、5 歳以上 16 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における投与初日の副作用発現率は 28.3%（62 例/219 例）、投与 4 日目の副作用発現率は 7.8%（17 例/219 例）であった。いずれも投与初日において副作用発現率が高い傾向が認められ、その主な副作用は咽喉刺激感、口腔そう痒症であったことから注意喚起として設定した。

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照

注：評価対象の 4 つの臨床試験併合データのうち、承認された用法・用量と投与法が同じ 300 IR 群を抽出した。

8.4 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。［8.1、8.2、11.1.1 参照］

（解　説）

他の減感作療法薬との併用に関する情報は十分に得られていない。複数の減感作療法薬を併用した場合、曝露される抗原の種類と量が増大してアレルギー反応が増強される可能性があることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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（本剤の投与によりショックの既往歴のある患者を除く）

アレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがある。［2.1 参照］

（解　説）

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ことから、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は慎重に投与すること。

なお、本剤の投与によるショックの既往歴のある患者は「禁忌」としている。

9.1.2 気管支喘息患者（重症の気管支喘息患者を除く）

喘息発作を誘発するおそれがある。［2.2、8.2 参照］

（解　説）

本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがあることから、気管支喘息患者には慎重に投与すること。

なお、重症の気管支喘息の患者は「禁忌」としている。

9.1.3 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。

（解　説）

本剤は、ダニ抗原を含む舌下投与の減感作療法薬のため、免疫系に異常がある患者では、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。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）には慎重に投与すること。

9.1.4 抜歯後等口腔内の術後又は口腔内に傷や炎症等がある患者

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。

（解　説）

口腔内の術後又は口腔内に傷や炎症等がある場合、傷口からの抗原の吸収の増加や血中移行により本剤の安全性及び有効性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。

9.1.5 非選択的β遮断薬投与中の患者

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。

（解　説）

β遮断薬服用患者においては、アナフィラキシーを誘導しやすいことが報告されており[11]、本剤投与の際のアレルギー反応が強くあらわれることがある。

また、β遮断薬は、アレルギー反応の処置のために用いられるアドレナリンの作用を弱めると考えられる*ことから、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ことから設定した。

〔参　考〕

＊：Kannan. J. A. et al.：Curr Allergy Asthma Rep. 2013；13：3811-388（PMID：23636820）

9.1.6 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）投与中の患者

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。

（解　説）

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、血圧の異常上昇をきたすことがあることから設定した。

9.1.7 全身性副腎皮質ホルモン剤投与中の患者

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。

（解　説）

全身性副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者では、免疫系が抑制された状態となり、本剤の効果が得られない可能性があることから設定した。

9.1.8 重症の心疾患、肺疾患及び高血圧症の患者

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。

（解　説）

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ことから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

（解　説）

本剤の妊娠中の使用の安全性を検討する臨床試験は実施していない。また、アレルギー反応が誘発され、遊離されたヒスタミンが子宮筋収縮を惹起することが報告されている[12]ことから、注意喚起として設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

（解　説）

非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であるため設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は 5 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

（解　説）

低出生体重児、新生児、乳児又は 5 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

9.7.2 本剤を適切に舌下投与できると判断された場合にのみ投与すること。また、保護者等に対しても本剤の適切な投与方法を指導すること。

（解　説）

小児等については、患者自身による舌下投与が適切に実施できない可能性があるため、適切に舌下投与できると判断した場合にのみ投与すること。また、保護者等へも本剤の適切な投与方法を指導すること。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

投与の可否を慎重に判断すること。一般に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。

（解　説）

一般的に高齢者では免疫機能及びその他の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を設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）**、咽頭浮腫・喉頭浮腫**（1～5%未満）

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。［2.1、8.1、8.2、8.4 参照］

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

（解　説）

12 歳以上 64 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験及び 5 歳以上 16 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において、アナフィラキシーショックとしての報告はないが、製造販売後において、ショック、アナフィラキシーの発現が報告されている。減感作療法の性質上、製造販売後にショック、アナフィラキシーが発現する可能性がある。

また、12 歳以上 64 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において咽頭浮腫が 36 例、喉頭浮腫が 5 例、また、5 歳以上 16 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において咽頭浮腫が 3 例認められた。製造販売後においても、同様の症状の発現が報告されている。

ショック、アナフィラキシー、咽頭浮腫、喉頭浮腫の症状として、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹、喘息等が考えられることから、これら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。ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状にも注意すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚		そう痒感	蕁麻疹、発疹、湿疹	
口腔内	口腔浮腫（21.2%）、口腔そう痒感（18.9%）、口内炎	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、口腔内痛、舌そう痒感	舌痛、口内乾燥、口蓋浮腫、口腔粘膜紅斑	
鼻			鼻部不快感、くしゃみ、鼻汁、鼻閉	
眼			流涙、眼のそう痒感	
耳	耳そう痒感（10.7%）		耳痛、耳不快感	
呼吸器	咽喉刺激感（19.9%）	咽頭不快感、咳嗽、呼吸困難、咽頭痛、喉頭不快感	喘息、喉頭痛、咽喉乾燥	
消化器	腹痛	悪心、消化不良、下痢、腹部不快感	胃炎、嚥下困難、嘔吐、食道不快感	好酸球性食道炎
精神神経系			異物感、頭痛	
その他		口唇浮腫	胸部不快感、胸痛、口唇炎、倦怠感、味覚異常、口唇のそう痒感	動悸

（解　説）

12 歳以上 64 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験及び 5 歳以上 16 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験における副作用の発現状況に基づき、記載している。また、アレルゲン免疫療法薬は、食道の好酸球増加を誘導し、好酸球性食道炎を引き起こすおそれがある [13] [14]。国内において、本剤による好酸球性食道炎の副作用は報告されていないが、本剤の薬理作用から発症の可能性があるため好酸球性食道炎を頻度不明の項に記載している。

本剤の CCDS 注が改訂され、新たに「動悸」が追記されたこと、及び国内において本剤との因果関係が否定できない「動悸」の症例が集積されていることから、「その他の副作用」の項の「その他」に「動悸」を追記して注意喚起を図った。

注：CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）

グローバル企業で作成される各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されている。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行われる。

◆ 副作用頻度一覧表等

1) 12 歳以上 64 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験[注]における副作用の発現状況

12 歳以上 64 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験[注]における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況は以下のとおりであった。

表Ⅷ－1　副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況[注]

安全性評価対象例数	985 例
副作用発現例数	673 例
副作用発現率	68.3%

副作用の種類	発現例数	発現率（%）
感染症および寄生虫症	10	1.0
鼻咽頭炎	2	0.2
胃腸炎	4	0.4
急性副鼻腔炎	1	0.1
鼻炎	1	0.1
歯肉炎	1	0.1
喉頭炎	1	0.1
歯周炎	1	0.1
血液およびリンパ系障害	1	0.1
鉄欠乏性貧血	1	0.1
精神障害	1	0.1
不安	1	0.1
神経系障害	14	1.4
頭痛	3	0.3
浮動性めまい	2	0.2
味覚異常	4	0.4
傾眠	2	0.2
会話障害	2	0.2
知覚過敏	1	0.1
感覚鈍麻	1	0.1
眼障害	10	1.0
眼そう痒症	2	0.2
結膜炎	2	0.2
流涙増加	3	0.3
眼瞼浮腫	2	0.2
眼精疲労	1	0.1
眼瞼痙攣	1	0.1
耳および迷路障害	111	11.3
耳そう痒症	102	10.4
耳痛	6	0.6
耳不快感	3	0.3
内耳障害	1	0.1
心臓障害	6	0.6
動悸	3	0.3
不整脈	1	0.1
頻脈	2	0.2
狭心症	1	0.1
血管障害	3	0.3
低血圧	1	0.1
リンパ浮腫	1	0.1
ほてり	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	306	31.1
咽喉刺激感	207	21.0
咳嗽	12	1.2
口腔咽頭不快感	38	3.9
口腔咽頭痛	7	0.7
咽頭浮腫	36	3.7
呼吸困難	12	1.2
喘息	9	0.9
喉頭痛	7	0.7
鼻出血	2	0.2
鼻閉	1	0.1
鼻部不快感	3	0.3
くしゃみ	3	0.3
咽喉乾燥	3	0.3
喘鳴	3	0.3
鼻漏	2	0.2
発声障害	2	0.2
喉頭不快感	6	0.6
喉頭浮腫	5	0.5
咽喉絞扼感	2	0.2
息詰まり感	2	0.2
呼吸窮迫	1	0.1
咽頭紅斑	1	0.1
喉頭刺激感	2	0.2
咽頭感覚鈍麻	1	0.1
気管支反応性亢進	1	0.1
上気道咳症候群	1	0.1
気管支閉塞	1	0.1
鼻閉塞	1	0.1
通年性鼻炎	1	0.1
アレルギー性咳嗽	1	0.1
咽頭知覚不全	1	0.1
胃腸障害	518	52.6
口腔そう痒症	180	18.3
口腔浮腫	197	20.0
口内炎	53	5.4
悪心	23	2.3
下痢	14	1.4
口腔内不快感	42	4.3
消化不良	18	1.8
腹痛	24	2.4
口唇浮腫	21	2.1
舌浮腫	20	2.0
上腹部痛	19	1.9
口の錯感覚	17	1.7
口の感覚鈍麻	14	1.4
腹部不快感	12	1.2

注：初回承認時までの 2 試験（D1731、VO57）を併合

副作用の種類	発現例数	発現率（%）
アフタ性口内炎	3	0.3
舌炎	20	2.0
舌腫脹	21	2.1
嘔吐	4	0.4
胃炎	8	0.8
口唇腫脹	16	1.6
口腔内痛	9	0.9
口唇そう痒症	3	0.3
口内乾燥	5	0.5
口腔粘膜水疱形成	13	1.3
口唇炎	4	0.4
嚥下障害	5	0.5
舌痛	6	0.6
口蓋浮腫	5	0.5
舌そう痒症	5	0.5
食道不快感	4	0.4
腹部膨満	2	0.2
胃腸障害	4	0.4
歯肉痛	1	0.1
過敏性腸症候群	1	0.1
歯肉浮腫	3	0.3
胃ポリープ	1	0.1
嚥下痛	2	0.2
食道痛	1	0.1
流涎過多	1	0.1
口唇のひび割れ	1	0.1
歯肉そう痒症	1	0.1
口腔粘膜紅斑	1	0.1
呼気臭	1	0.1
鼓腸	1	0.1
排便回数増加	1	0.1
びらん性胃炎	1	0.1
胃酸過多	1	0.1
口腔内潰瘍形成	1	0.1
口腔粘膜疹	1	0.1
唾液腺腫大	1	0.1
頬粘膜のあれ	1	0.1
排便回数減少	1	0.1
便通不規則	1	0.1
口腔粘膜びらん	1	0.1
食道刺激症状	1	0.1
肝胆道系障害	1	0.1
肝機能異常	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	41	4.2
湿疹	8	0.8
そう痒症	11	1.1
蕁麻疹	7	0.7
発疹	7	0.7
全身性そう痒症	1	0.1
アトピー性皮膚炎	2	0.2
接触性皮膚炎	1	0.1
紅斑	2	0.2
血管浮腫	1	0.1
水疱	1	0.1
多形紅斑	1	0.1
痒疹	1	0.1
毛孔性皮疹	1	0.1
皮膚亀裂	1	0.1
筋骨格系および結合組織障害	1	0.1
筋痙縮	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	27	2.7
胸部不快感	6	0.6
疲労	4	0.4
発熱	1	0.1
胸痛	5	0.5
異物感	5	0.5
疼痛	1	0.1
口渇	2	0.2
無力症	1	0.1
倦怠感	1	0.1
局所腫脹	1	0.1
臨床検査	19	1.9
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	0.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	0.5
血中尿酸増加	1	0.1
尿中ブドウ糖陽性	2	0.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.2
血中ビリルビン増加	3	0.3
肝機能検査異常	2	0.2
尿中血陽性	1	0.1
好塩基球数増加	1	0.1
血中尿素増加	1	0.1
リンパ球形態異常	1	0.1

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.16.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計

注：初回承認時までの 2 試験（D1731、VO57）を併合

2) 5 歳以上 16 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（D1732）における副作用の発現状況

5 歳以上 16 歳以下のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（D1732）における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況は以下のとおりであった。

表Ⅷ－2　副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況注

安全性評価対象例数	219 例
副作用発現例数	147 例
副作用発現率	67.1%

副作用の種類	発現例数	発現率（%）
感染症および寄生虫症	2	0.9
唾液腺炎	1	0.5
仮性クループ	1	0.5
免疫系障害	1	0.5
季節性アレルギー	1	0.5
代謝および栄養障害	1	0.5
食欲減退	1	0.5
神経系障害	3	1.4
頭痛	2	0.9
浮動性めまい	1	0.5
眼障害	5	2.3
眼そう痒症	4	1.8
眼痛	1	0.5
眼充血	1	0.5
結膜充血	1	0.5
耳および迷路障害	27	12.3
耳そう痒症	27	12.3
心臓障害	1	0.5
動悸	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	70	32.0
咽喉刺激感	33	15.1
口腔咽頭不快感	19	8.7
口腔咽頭痛	7	3.2
喉頭不快感	6	2.7
咳嗽	5	2.3
呼吸困難	3	1.4
咽頭浮腫	3	1.4
喉頭刺激感	3	1.4
鼻漏	2	0.9
喘息	1	0.5
咽喉乾燥	1	0.5
鼻閉塞	1	0.5
鼻そう痒症	1	0.5
胃腸障害	124	56.6
口腔そう痒症	47	21.5
口腔浮腫	36	16.4
口腔腫脹	22	10.0
腹痛	17	7.8
口腔内不快感	10	4.6
口唇腫脹	9	4.1
口腔粘膜紅斑	9	4.1
舌そう痒症	9	4.1
悪心	8	3.7
腹部不快感	6	2.7
嘔吐	6	2.7
上腹部痛	5	2.3
口唇浮腫	5	2.3
口内炎	5	2.3
下痢	3	1.4
口腔内痛	3	1.4
舌腫脹	3	1.4
口の感覚鈍麻	2	0.9
口の錯感覚	2	0.9
口唇そう痒症	2	0.9
下腹部痛	1	0.5
アフタ性口内炎	1	0.5
消化不良	1	0.5
おくび	1	0.5
舌炎	1	0.5
口唇痛	1	0.5
食道痛	1	0.5
口唇水疱	1	0.5
食道不快感	1	0.5
皮膚および皮下組織障害	7	3.2
蕁麻疹	4	1.8
そう痒症	2	0.9
発疹	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	8	3.7
胸部不快感	4	1.8
胸痛	2	0.9
倦怠感	1	0.5
発熱	1	0.5
苦悶感	1	0.5
臨床検査	3	1.4
白血球数減少	2	0.9
血中ビリルビン増加	1	0.5
好中球数減少	1	0.5

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.18.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計

注：小児（5～16 歳）鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（D1732）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

> **14. 適用上の注意**
>
> **14.1 薬剤交付時の注意**
>
> 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解　説）

日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日）「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」に基づく注意喚起である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ダニエキス原末混合物中に含まれるたん白質や糖たん白質は、舌下あるいは経口投与したとき、未分解のままでは吸収されないか、吸収されてもごくわずかであると考えられることから、独立した安全性薬理試験は実施しなかった。なお、ラットにおける 26 週間反復皮下投与毒性試験の中で、ダニエキス原末混合物の神経行動学的及び機能学的試験（体温測定含む）を Irwin スクリーン試験に基づいて実施したところ、ダニエキス原末混合物を最高用量 2500 単位(IR)/kg/日まで投与しても、影響は認められなかった [15]。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験

ダニ抗原誘発喘息モデルマウスへの影響

ダニエキス原末混合物を BALB/c マウスの腹腔内に投与することにより作成した喘息モデルマウスに、ダニエキス原末混合物を 2500 及び 20000 単位（IR)/kg/日の用量で 8 週間（週 2 回）舌下投与した（*n*＝雌各 7～8/群）。その結果、いずれの投与量においても、対照群と比較して、呼吸機能（Mann-Whitney U 検定、それぞれ $p<0.05$、$p<0.01$）、気道炎症の指標である気管支肺胞洗浄液中の好酸球数（Mann-Whitney U 検定、それぞれ $p<0.001$、$p<0.01$）、肺組織中のインターロイキン-5（IL-5）産生（Mann-Whitney U 検定、それぞれ $p<0.01$）並びに IL-13 産生（Mann-Whitney U 検定、それぞれ $p<0.01$）への有意な影響がみられた [16]。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける 26 週間反復皮下投与毒性試験

ダニエキス原末混合物をラット（SD 系、*n*＝雌雄各 10/群）に 500、1500 及び 2500 単位（IR)/kg/日の用量で 26 週間反復皮下投与し、毒性を評価した。その結果、特記すべき全身性の毒性はみられなかった。投与局所に炎症性変化を認めたが、臨床投与経路が舌下であることを考慮すると外挿性に乏しく、毒性学的意義は低いと考え、無毒性量は 2500 単位（IR)/kg/日と判断した。また、投与期間終了時に、ダニ抗原特異的 IgG がすべてのダニエキス原末混合物投与群の血清中で認められ、ダニエキス原末混合物投与に対する特異的な免疫反応が確認された [15]。

2) ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験

ダニエキス原末混合物をラット（SD 系、*n*＝雌雄各 20/群）に 500、1500 及び 2500 単位(IR)/kg/日の用量で 26 週間強制経口投与し、毒性を検討した。その結果、いずれの用量でもダニエキス原末混合物の投与に起因した変化は認められず、無毒性量は 2500 単位（IR)/kg/日であった。また、すべてのダニエキス原末混合物投与群で、投与 13 週目及び 26 週目に、ダニ抗原特異的 IgG が認められ、ダニエキス原末混合物投与に対する特異的な免疫反応が確認された [15]。

(3) 遺伝毒性試験

ヤケヒョウヒダニエキス原末及びコナヒョウヒダニエキス原末は、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験で、いずれも陰性であった [17]。

(4) がん原性試験

以下の理由からダニエキス原末混合物はがん原性の懸念がないと判断し、がん原性試験は実施しなかった。

・ダニエキス原末混合物のラットにおける 26 週間反復皮下投与及び経口投与毒性試験 [15]で、投与局所の変化を除き、いずれの組織にも病理組織学的傷害は認められなかった。

・ヤケヒョウヒダニエキス原末及びコナヒョウヒダニエキス原末の *in vitro* 遺伝毒性試験 [17]において、遺伝毒性は認められなかった。

・舌下あるいは経口投与ではヤケヒョウヒダニエキス原末及びコナヒョウヒダニエキス原末に含まれるたん白質や糖たん白質は、未分解のままでは吸収されないか、吸収されてもごくわずかであると考えられる。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 胚・胎児発生に関する試験 [18]

ダニエキス原末混合物をラット（SD 系）の母動物（*n*＝24/群）に妊娠 6～17 日まで 300、1500 及び 2500 単位（IR)/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した。その結果、いずれの用量でも母動物及び胚・胎児に投与に起因した影響は認められず、母動物の無毒性量及び胚・胎児の無影響量は 2500 単位（IR)/kg/日であった。

ダニエキス原末混合物をニュージーランド白色種ウサギの母動物（*n*＝22/群）に妊娠 6～18 日まで 300、1500 及び 2500 単位（IR)/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した。投与期間を通じて 2500 単位（IR)/kg/日投与群で母動物の平均体重増加量が対照群と比較して低値を示した。この変化は本群の妊娠 6 日の平均体重が低いことが要因の 1 つとして考えられたが、摂餌量との間に相関はみられず、毒性学的意義は低いと判断した。母動物及び胚・胎児に投与に起因した影響は認められず、母動物の無毒性量及び胚・胎児の無影響量は 2500 単位（IR)/kg/日であった。

2) 新生児を用いた試験 [18]

ダニエキス原末混合物をラット（SD 系、*n*＝雌雄各 14/群）に 300、1500 及び 2500 単位(IR)/kg/日の用量で生後 10 日から生後 80 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。投与期間終了後に雌雄を同居させて交配させた後、母動物の妊娠 15 日目に帝王切開を行い母動物及び胎児に対する影響を検討した。1500 及び 2500 単位（IR)/kg/日投与群の雌雄で眼瞼開裂の遅延が認められたが、離乳時には全動物で眼瞼開裂が確認され、離乳後の発育にも投与に起因した影響は認められなかった。交尾及び受胎能及び帝王切開時のパラメータにも投与に起因した変化は

認められず、無毒性量は 2500 単位（IR)/kg/日と判断した。

ラットで眼瞼開裂の遅延が認められたことから、動物種を変えて精査する目的でダニエキス原末混合物をビーグルイヌ（*n*＝雌雄各 10/群）に 300、1500 及び 2500 単位（IR)/kg/日の用量で生後 1 日から生後 28 日まで 1 日 1 回強制経口投与した。その結果、体重と体長を指標とした成長率及び眼瞼開裂に投与に起因した影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

シリアンハムスター（12 週齢、*n*＝雌雄各 5/群）の頬袋に 100、300 及び 500 単位（IR）の用量で 1 日 1 回 1 錠、4 週間反復投与した。その結果、いずれの用量でも局所及び全身共に良好な耐容性を示し、頬袋の病理組織学的検査でも錠剤投与に起因した所見は認められなかった [19]。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アシテアダニ舌下錠 100 単位（IR）　処方箋医薬品[注)]
　　アシテアダニ舌下錠 300 単位（IR）　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

有効成分
(1) ヤケヒョウヒダニエキス原末　該当しない
(2) コナヒョウヒダニエキス原末　該当しない

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド　：あり
くすりのしおり　　：あり

その他の患者向け資材（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）
・アシテア患者携帯カード
・アシテアダニ舌下錠の治療を受けられる患者さんへ
・アシテアを服用される患者さんと保護者の方へ
「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

上記以外のその他の患者向け資材
・「アレルゲン免疫療法」をご存知ですか？
・アシテアを服用される患者さんや保護者の方のための飲み方ガイド
・アシテアを服用される患者さんや保護者の方のためのガイドブック
・アシテアを服用される患者さんや保護者の方のための服用記録・症状日誌
・おやこでよむダニアレルギーとアシテアのおはなし【簡易版】
・あれぞうのお役立ちアプリ「鼻アレルギー日記」
https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/actair.html

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」1000 JAU/mL、10,000 JAU/mL、100,000 JAU/mL、ミティキュアダニ舌下錠 3,300 JAU、10,000 JAU
同　効　薬：治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト 1：10、1：100

7. 国際誕生年月日

2015 年 3 月 26 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表Ｘ－1　承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
アシテアダニ舌下錠 100 単位(IR)	2015 年 3 月 26 日	22700AMX00638000	2015 年 5 月 20 日	2015 年 11 月 19 日
アシテアダニ舌下錠 300 単位(IR)	2015 年 3 月 26 日	22700AMX00639000	2015 年 5 月 20 日	2015 年 11 月 19 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：2018 年 2 月 16 日

追加承認された内容

用法及び用量の一部変更（対象年齢の変更）

「Ｖ．3.(1) 用法及び用量の解説」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

(1) 初回承認時

2015 年 3 月 26 日～2023 年 3 月 25 日（8 年）

(2) 用法及び用量の一部変更（対象年齢の変更）

2018 年 2 月 16 日～2023 年 3 月 25 日（初回承認時の再審査期間の残余期間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表Ｘ－2　各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アシテアダニ舌下錠 100 単位(IR)	4490030F1024	4490030F1024	124246101	622424601
アシテアダニ舌下錠 300 単位(IR)	4490030F2020	4490030F2020	124247801	622424701

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI．文献

（文献請求番号）

1. 引用文献

1. Arlian, L. G. et al.：Curr. Allergy Asthma Rep. 2002；2：401-411（PMID：12165207） 201500350
2. 社内資料：成人鼻炎患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（2015/3/26 承認、申請資料概要 2.7.6.1） 201500385
3. 社内資料：成人鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ相曝露室試験（2015/3/26 承認、申請資料概要 2.7.6.4） 201500361
4. Okamoto, Y. et al.：Allergy. 2017；72：435-443（PMID：27471838） 201700090
5. 社内資料：S-524101 の通年性アレルギー性鼻炎患者（青年・成人）を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（2015/3/26 承認、申請資料概要 2.7.6.2） 201500126
6. Bergmann, K. C. et al.：J. Allergy Clin. Immunol. 2014；133：1608-1614.e6（PMID：24388010） 201500360
7. 社内資料：成人鼻炎患者を対象とした海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（2015/3/26 承認、申請資料概要 2.7.6.3） 201700541
8. 社内資料：S-524101 の通年性アレルギー性鼻炎患者（5～16 歳）を対象とした国内第Ⅲ相試験 201700540
9. Moingeon, P. et al.：Clin. Dev. Immunol. 2012；2012 DOI 10. 1155/2012/623474（PMID：22110534） 201500127
10. Moingeon, P.：J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2013；1：228-241（PMID：24565479） 201500128
11. Toogood, J. H. et al.：CMAJ. 1987；136：929-933（PMID：2882832） 201500247
12. Rudolph, M. I. et al.：Br J Obstet Gynaecol. 1993；100：1125-1130（PMID：8297847） 201500249
13. Antico A. et al.：J Allergy Clin Immunol. 2014；133：1482-1484（PMID：24636095） 202100072
14. Miehlke S. et al.：Case Rep Gastroenterol. 2013；7：363-368（PMID：24163646） 201700412
15. 社内資料：反復投与毒性試験（2015/3/26 承認、申請資料概要 2.6.6.3） 201500363
16. 社内資料：ダニ抗原誘発喘息モデルマウスへの影響（2015/3/26 承認、申請資料概要 2.6.2.3） 201500362
17. 社内資料：遺伝毒性試験（2015/3/26 承認、申請資料概要 2.6.6.4） 201500364
18. 社内資料：生殖発生毒性試験（2015/3/26 承認、申請資料概要 2.6.6.6） 201500368
19. 社内資料：局所刺激性試験（2015/3/26 承認、申請資料概要 2.6.6.7） 201500365

2. その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

5.3 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効性及び安全性は確立していない。（使用経験がない。）

6. 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。

7. 用法・用量に関連する注意

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。

表XII－1　外国での発売状況

<table>
<tr><td>国名</td><td>英国</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>STALLERGENES</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ACTAIR</td></tr>
<tr><td>剤形・規格</td><td>100 IR & 300 IR sublingual tablets</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2021 年 6 月 25 日</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>4.1 Therapeutic indications
ACTAIR is indicated in adolescents (12-17 years) and adults for treatment of moderate to severe house dust mite-induced allergic rhinitis or rhinoconjunctivitis, diagnosed by clinical history and a positive test of house dust mite sensitisation (skin prick test and/or specific IgE).</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>4.2 Posology and method of administration
<u>Posology</u>
Initiation treatment
The dose of ACTAIR should be increased over a three-day period to reach the maintenance dose, according to the following scheme:
<table>
<tr><td>Day 1</td><td>1 tablet of 100 IR</td></tr>
<tr><td>Day 2</td><td>2 tablets of 100 IR simultaneously</td></tr>
<tr><td>Day 3</td><td>1 tablet of 300 IR</td></tr>
</table>
The dose-escalation period could be prolonged, when considered necessary by the physician according to the patient's condition.

Maintenance treatment
The dose for adults and adolescents is 300 IR daily.

Treatment duration
Onset of the clinical effect is expected about 8-16 weeks after treatment initiation.
International treatment guidelines refer to a treatment period of 3 years for allergen immunotherapy to achieve disease modification, but only efficacy data over 12 months of treatment with ACTAIR are available for adolescents (12-17 years) and adults (see section 5.1). Interruption should be considered if no improvement is observed during the first year of treatment with ACTAIR.

Paediatric population
The posology is the same for adolescents (12-17 years) and adults. The efficacy of ACTAIR in children below the age of 12 years has not been established. Available data are described in sections 4.8 and 5.1.

Elderly population
Clinical experience on immunotherapy with ACTAIR in adults >65 years of age has not been established. ACTAIR is not intended for use in adults >65 years of age (see section 5.1).

<u>Method of administration</u>
ACTAIR is to be prescribed to patients with a documented diagnosis and initiated by physicians experienced in the treatment of allergic diseases.
Physician should give to the patient appropriate information on the treatment as well as education on possible side effects.
The first tablet of ACTAIR should be taken under medical supervision and the patient monitored for at least 30 minutes.
ACTAIR should be administered during the day, in an empty mouth.
ACTAIR should be placed and kept under the tongue until tablet dissolution before swallowing. Food and beverage should not be taken for the following 5 minutes.

<u>Discontinuation of therapy</u>
If treatment with ACTAIR is interrupted for a period up to 7 days, treatment can be resumed by the patient. If the treatment is interrupted for more than 7 days, it is recommended to contact a physician before resuming the treatment.</td></tr>
</table>

国名	オーストラリア（改訂年月：2022 年 2 月）
会社名	Stallergenes Australia Pty Ltd
販売名	ACTAIR
剤形・規格	100 IR and 300 IR sublingual tablets
承認年月日	2016 年 4 月 15 日
効能・効果	**4.1 THERAPEUTIC INDICATIONS** Treatment of house dust mite allergic rhinitis with or without conjunctivitis in adults, adolescents and children 5 years and over diagnosed with house dust mite allergy.
用法・用量	**4.2 DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment with ACTAIR should only be prescribed and initiated by physicians with adequate training and experience in the treatment of allergic diseases. In the case of treatment of adolescent and paediatric patients 5 years and over, the physicians should have the corresponding training and experience in patients in this age group. It is recommended that the first tablet of ACTAIR is taken under medical supervision and that the patient is monitored for 30 minutes. **Method of administration** It is recommended to take the tablets during the day in an empty mouth. Tablets should be placed under the tongue until complete disintegration (at least 2 minutes) and then swallowed. Food or beverage should not be taken for the following 5 minutes. On the first day, one 100 IR tablet should be taken. On the second day of treatment, two 100 IR tablets should be placed under the tongue simultaneously **Dose regimen in adults, adolescents and children 5 years and over** The therapy is composed of an initiation treatment (including a 3-day dose escalation) and a continuation treatment. The initiation treatment pack corresponds to the first month of treatment with ACTAIR 100 IR & 300 IR sublingual tablets: Small blister: Day 1 — 1 x 100 IR tablet; Day 2 — 2 x 100 IR tablets Large blister: Day 3 — 1 x 300 IR tablet; Day 4 — 1 x 300 IR tablet; Day 5 — 1 x 300 IR tablet; . ; . ; Day 30 — 1 x 300 IR tablet From the 2nd month onwards, treatment must be continued with the continuation treatment packs, with one ACTAIR 300 IR sublingual tablet per day until the end of treatment. The dose-escalation period could be prolonged, when considered necessary by the physician according to the patient's condition. Study 1 (VO57.07) has shown that, after one year of ACTAIR treatment in adults, efficacy is demonstrated during the subsequent treatment free year. **Duration of treatment** Post treatment efficacy data after 12 months of treatment with ACTAIR are available (see Section 5.1 PHARMACODYNAMIC PROPERTIES, Clinical trials). Discontinuation should be considered if no improvement is observed during the first year of treatment with ACTAIR.

上記を含み、フランス、ドイツ等、世界 25 ヵ国で承認又は販売されている（2022 年 5 月現在）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、英国の製品概要（SPC）、オーストラリアの添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
英国の SPC （2021 年 6 月）	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy There is a limited amount of data on the use of house dust mite allergen extracts in pregnant women. Performed animal studies do not indicate increased risk to the foetus. Relevance of these animal studies for the human application is, however, limited, as the application route in the test species differed from the sublingual administration in humans. Treatment with ACTAIR should not be initiated during pregnancy (See Section 4.3). If pregnancy occurs during treatment, the treatment may continue after evaluation of the general condition of the patient and reactions to previous administration of ACTAIR. Breastfeeding No clinical data are available for the use of ACTAIR during lactation. No effects on the breastfed new born/infant are anticipated since the systemic exposure of the breast-feeding woman to ACTAIR is assumed negligible. Fertility No human data on the effect of ACTAIR on fertility are available. No animal fertility studies were conducted with ACTAIR active substances. However, in a repeat-dose toxicity study with mite allergen extracts, no effects were observed in the reproductive organs of both genders.

MHRA＜https://products.mhra.gov.uk/＞（2022/5/26 アクセス）

出典	記載内容
オーストラリアの添付文書 （2022 年 2 月）	**Use in pregnancy (Category B2)** There are no adequate and well-controlled studies of ACTAIR in pregnant women. There was no evidence of maternal and embryofetal development toxicity following oral administration of ACTAIR active substances to pregnant rats and rabbits, commencing on gestation day 6, at doses at least 76 times the 300 IR ACTAIR dose, based on body surface area. No peri-postnatal toxicity study has been conducted. Treatment with ACTAIR should not be initiated during pregnancy (see Section 4.3 CONTRAINDICATIONS). If pregnancy occurs during treatment, the treatment may continue after evaluation of the general condition of the patient and reactions to previous administration of ACTAIR. **Use in lactation.** No clinical data are available for the use of ACTAIR during lactation. Studies in animals to investigate excretion of ACTAIR into milk were not conducted. No effects on the breastfed infants are anticipated. It is not recommended to initiate immunotherapy during breast-feeding. However, if a patient is under treatment at delivery, she can breast-feed with close supervision.

TGA＜https://www.tga.gov.au/product-information-0＞（2022/5/19 アクセス）

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

(1) 平成27年3月26日付薬食審査発0326第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「舌下投与用ダニエキス原末製剤の使用に当たっての留意事項について」

薬食審査発 0326 第 1 号
平成 27 年 3 月 26 日

各 都道府県 / 保健所設置市 / 特別区 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

舌下投与用ダニエキス原末製剤の使用に当たっての留意事項について

舌下投与用ダニエキス原末製剤（販売名：アシテアダニ舌下錠100単位（IR）、同舌下錠300単位（IR））（以下「本剤」という。）については、本日、「ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法」を効能又は効果として承認したところですが、本剤については、ショックを含むアナフィラキシーなど、重篤な副作用が発現するリスクがあること等から、その使用に当たっては、下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

記

1．本剤の適正使用について

（1）本剤の効能又は効果は、「ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法」であることから、投与開始に際し、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）本剤については、舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験を持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、今回の承認に当たり、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（昭和 35 年法律第 145 号）第 79 条に基づき、製造販売業者に適正な流通管理の実施を義務付けたこと。

（参考：流通管理に係る承認条件）
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。

（3）本剤の使用に当たっては、あらかじめ、最新の添付文書の内容を理解し、その注意を遵守すること。

（4）本剤の流通管理の基本は別添「アシテア適正使用管理体制全体図」のとおりであり、その概要は以下のとおりであること。

本剤の処方・使用に当たっては、

① 医師は減感作療法及び本剤の適正使用に関する講習を受講
② 製造販売業者は講習を修了した医師をデータベースに登録
③ 薬剤師は処方医が講習を修了した医師であることを確認した上で調剤

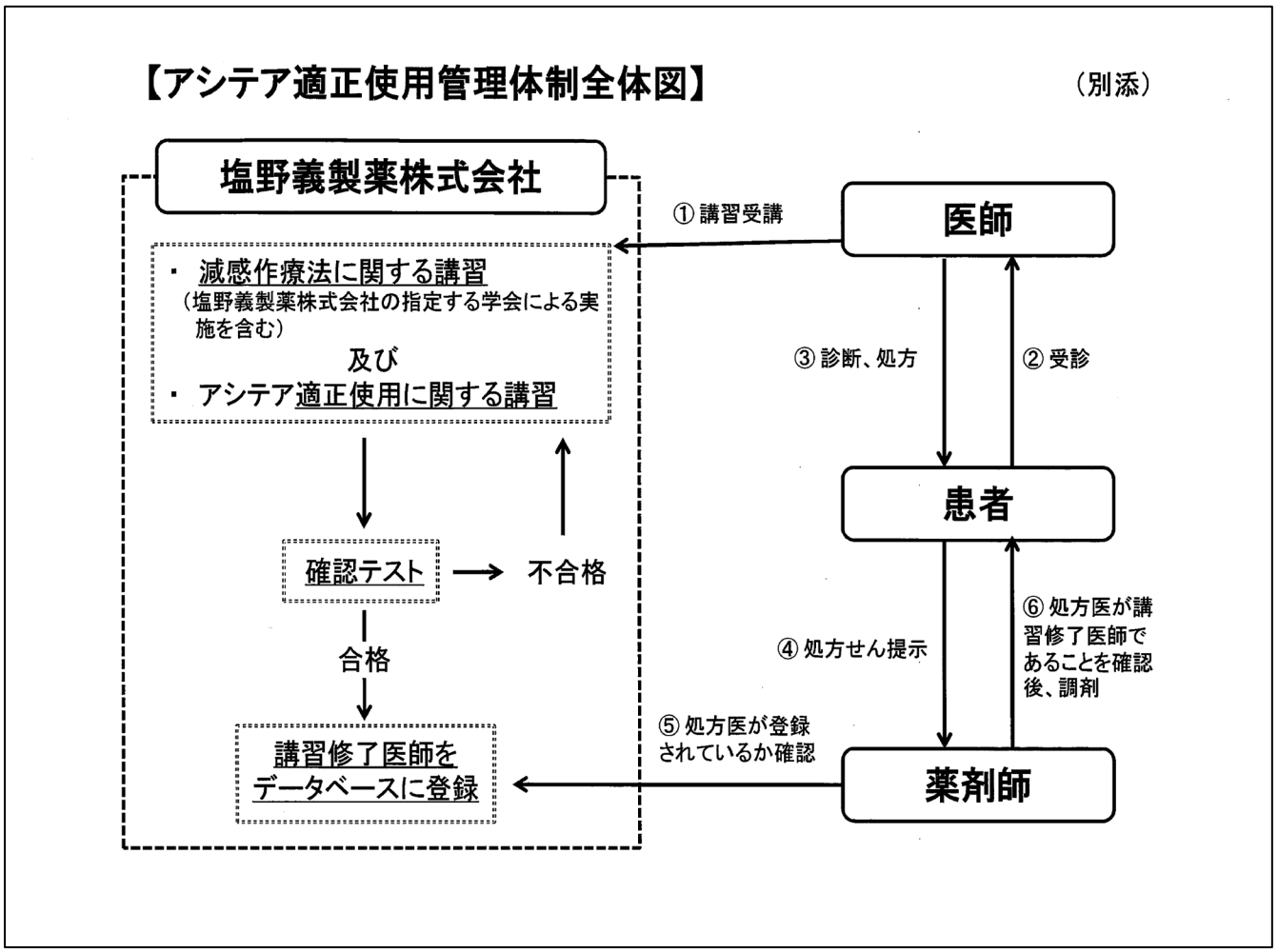
2．本剤の流通管理に関する周知事項について

（1）本剤については、上記１（4）の流通管理がなされること。

（2）上記１（4）①の講習の受講を希望する医師については、製造販売業者への問合せ等をお願いしたいこと。

（3）薬剤師は本剤の調剤前に、処方医が上記１（4）①の講習を修了した医師であることを確認すること。また、その確認ができない場合には、調剤することを拒むこと。

（4）上記（3）に基づく理由により調剤を拒むことについては、薬剤師法（昭和 35 年法律第 146 号）第 21 条（調剤の求めに応ずる義務）の「正当な理由」に当たるものと解されること。



(2) リスク最小化活動のために作成された資材

医療従事者向け資材

・アシテアダニ舌下錠適正にご使用いただくために
・医師のみなさまへ　アシテアダニ舌下錠処方までの流れと留意点
・薬剤師のみなさまへ　アシテアダニ舌下錠安全対策へのご協力のお願い
・アシテア適正使用 e ラーニング
・アシテア適正使用 e テスト

患者／保護者向け資材

・アシテア患者携帯カード
・アシテアダニ舌下錠の治療を受けられる患者さんへ
・アシテアを服用される患者さんと保護者の方へ

上記の資材については、以下のウェブサイトに掲載

https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/actair.html

®：登録商標

製造販売元（輸入）
塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町３-１-８
SHIONOGI

提携

STALLERGENES GREER

ACT-D-50（H1）2023年11月作成