

審議結果報告書

平成 25 年 11 月 26 日
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル、 シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL ボトル、 シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL パック
- [一 般 名] なし
- [申請者名] 鳥居薬品株式会社
- [申請年月日] 平成 24 年 12 月 25 日
平成 25 年 3 月 22 日

[審議結果]

平成 25 年 11 月 18 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 6 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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るのみ処方・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。

審査報告書

平成 25 年 9 月 24 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

| | |
|-----------|--|
| [販 売 名] | ①シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル、②シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL ボトル、③シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL パック |
| [一 般 名] | なし |
| [申 請 者 名] | 鳥居薬品株式会社 |
| [申請年月日] | ①②平成 24 年 12 月 25 日 ③平成 25 年 3 月 22 日 |
| [剤形・含量] | ①1 ボトル (10 mL) 中に標準化スギ花粉エキス原液 10,000 JAU/mL を 0.2 mL 含有する舌下液剤 ②1 ボトル (10 mL) 中に標準化スギ花粉エキス原液 10,000 JAU/mL を 2 mL 含有する舌下液剤 ③1 パック (1 mL) 中に標準化スギ花粉エキス原液 10,000 JAU/mL を 0.2 mL 含有する舌下液剤 |
| [申 請 区 分] | 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品 |
| [特 記 事 項] | 医薬品事前評価相談実施品目 |
| [審査担当部] | 新薬審査第四部 |

審査結果

平成 25 年 9 月 24 日

[販 売 名] ①シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル、②シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL ボトル、③シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL パック

[一 般 名] なし

[申 請 者 名] 鳥居薬品株式会社

[申請年月日] ①②平成 24 年 12 月 25 日
③平成 25 年 3 月 22 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤のスギ花粉症（減感作療法）に対する有効性は示されているものと判断する。本剤の安全性について、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よう体制を整備する必要があり、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、指導を行う必要があると考える。また、長期の製造販売後調査等を実施し、長期投与時の寛解の達成・維持、寛解を長期間維持するために必要な投与期間、効果不十分の判断時期、再投与時の有効性及び安全性等についてさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] スギ花粉症（減感作療法）

[用法・用量] 1. 増量期（1～2 週目）

通常、成人及び 12 歳以上の小児には、増量期として投与開始後 2 週間、以下の用量を 1 日 1 回、舌下に滴下し、2 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがい・飲食を控える。

| 1 週目増量期 | | 2 週目増量期 | |
|--------------------------------|--------|----------------------------------|--------|
| シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル | | シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL ボトル | |
| 1 日目 | 0.2 mL | 1 日目 | 0.2 mL |
| 2 日目 | 0.2 mL | 2 日目 | 0.2 mL |
| 3 日目 | 0.4 mL | 3 日目 | 0.4 mL |
| 4 日目 | 0.4 mL | 4 日目 | 0.4 mL |
| 5 日目 | 0.6 mL | 5 日目 | 0.6 mL |
| 6 日目 | 0.8 mL | 6 日目 | 0.8 mL |
| 7 日目 | 1 mL | 7 日目 | 1 mL |

2. 維持期（3 週目以降）

増量期終了後、維持期として、シダトレンスギ花粉舌下液2,000 JAU/mLパックの全量（1 mL）を1日1回、舌下に滴下し、2分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがい・飲食を控える。

[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。

審査報告 (1)

平成 25 年 8 月 6 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①シダトレン舌下液 200 JAU/mL、②シダトレン舌下液 2,000 JAU/mL、③シダトレン舌下液 2,000 JAU/mL 1 mL (申請時)
- [一 般 名] なし
- [申 請 者 名] 鳥居薬品株式会社
- [申請年月日] ①②平成 24 年 12 月 25 日
③平成 25 年 3 月 22 日
- [剤形・含量] ①1 ボトル (10 mL) 中に標準化スギ花粉エキス原液 10,000 JAU/mL を 0.2 mL 含有する舌下液剤
②1 ボトル (10 mL) 中に標準化スギ花粉エキス原液 10,000 JAU/mL を 2 mL 含有する舌下液剤
③1 パック (1 mL) 中に標準化スギ花粉エキス原液 10,000 JAU/mL を 0.2 mL 含有する舌下液剤
- [申請時効能・効果] スギ花粉症 (アレルギー免疫療法)
- [申請時用法・用量] 1. 増量期 (1~2 週目)
通常、増量期として投与開始後 2 週間、以下の用量を 1 日 1 回、舌下に滴下し、2 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがい・飲食を控える。

| 1 週目増量期 | | 2 週目増量期 | |
|---------------|--------|-----------------|--------|
| 本剤 200 JAU/mL | | 本剤 2,000 JAU/mL | |
| 1 日目 | 0.2 mL | 1 日目 | 0.2 mL |
| 2 日目 | 0.2 mL | 2 日目 | 0.2 mL |
| 3 日目 | 0.4 mL | 3 日目 | 0.4 mL |
| 4 日目 | 0.4 mL | 4 日目 | 0.4 mL |
| 5 日目 | 0.6 mL | 5 日目 | 0.6 mL |
| 6 日目 | 0.8 mL | 6 日目 | 0.8 mL |
| 7 日目 | 1 mL | 7 日目 | 1 mL |

2. 維持期 (3 週目以降)

増量期終了後、維持期として、本剤 2,000 JAU/mL を 1 日 1 回 1 mL、舌下に滴下し、2 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがい・飲食を控える。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、スギ花粉から抽出し、調製した標準化スギ花粉エキス原液 10,000 JAU¹/mL（以下、「本薬」）を含有する舌下液剤である。本邦においては、本薬を有効成分とする皮下注用製剤の『アレルゲン治療エキス「トリイ」スギ花粉 1：100』、『同 1：1,000』、『同 1：10,000』、『同 1：100,000』が 1969 年 1 月より販売され、同製剤の抗原量を標準化した『治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000 JAU/mL』及び『同 200 JAU/mL』（以下、「既存スギ花粉エキス製剤」）が 2000 年 1 月より販売されており、本剤は皮下注用製剤の製造方法を改良し、舌下投与用として開発されたものである。

スギ花粉症は、スギ (*Cryptomeria japonica* D.Don) の花粉をアレルゲンとして発症するアレルギー疾患の総称であり、スギ花粉の暴露により、くしゃみ、鼻汁、鼻閉等の鼻症状、眼のかゆみ、涙目等の眼症状、喉のかゆみ等の咽頭症状、全身のかゆみ、乾燥等の皮膚症状といった I 型アレルギー症状が発現する。減感作療法の作用機序は明らかとはなっていないものの、感作された患者にアレルゲンを投与することにより、アレルゲンに対する IgE 抗体の産生抑制（抑制性 T 細胞誘導、アレルゲンによるアナジー誘導等）、局所浸潤リンパ球亜分画の変化、遮断抗体の産生亢進等の免疫学的機序を誘導させることにより、アレルゲンに対するアレルギー症状の発現を抑制すると考えられており、アレルギー疾患を根治又は長期寛解させることが可能な治療法とされている（鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 年版、WHO position paper: Bousquet J et al. *J Allergy Clin Immunol.* 102: 558-62, 1998、以下、「WHO position paper 1998」）。減感作療法は、皮下注射による免疫療法（subcutaneous immunotherapy、SCIT）が従来行われてきたが、アナフィラキシー等の重篤な副作用が発現する可能性があること、注射による疼痛が持続すること及び長期間定期的な通院が必要であること等の問題点があることから、本邦においては普及しておらず、治療例は限られている。一方、近年、SCIT の問題点を解決する投与方法として、欧州を中心に、舌下投与による免疫療法（sublingual immunotherapy、SLIT）の開発が進められ、現在、海外ではイネ科植物花粉、ダニ等に対する SLIT 用製剤が既に承認されている。本邦においても、既存スギ花粉エキス製剤を用いて、スギ花粉症に対する SLIT の臨床研究が複数実施されており（Okubo K et al. *Allergology International.* 57: 265-275, 2008、Horiguchi S et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 146: 76-84, 2008、阪口雅弘ら。厚生労働科学研究費補助金 スギ花粉症およびダニアレルギーに対する新しい免疫療法の開発 平成 18-20 年度総合研究報告書 54-64, 2009、岡本美孝ら。厚生労働科学研究費補助金 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性、効果予測法の確立研究 平成 21 年度 分担研究報告書 12-14, 2010、岡本美孝ら。厚生労働科学研究費補助金 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性、効果予測法の確立研究 平成 22 年度分担研究報告書 9-11, 2011 他）、有効性及び安全性を示唆する結果が報告されている。

以上の背景を踏まえ、本邦における本剤の臨床開発は 2010 年 7 月より開始され、今般、国内臨床試験成績に基づきスギ花粉症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。なお、2013 年 8 月現在、海外において、本剤の開発は行われていない。

本剤の販売名については、医療過誤防止の観点により、申請時の「シダトレン舌下液 200 JAU/mL」、「シダトレン舌下液 2,000 JAU/mL」及び「シダトレン舌下液 2,000 JAU/mL 1 mL」から、「シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル」、「シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL ボトル」及び「シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL パック」に変更された。

¹ 日本アレルギー学会アレルゲン検討委員会において、1 mL 中に主要アレルゲンである Cry j 1 を 7.3~21 µg 含むエキスを 10000 JAU と表示することが定義されている（安枝ら、*アレルギー* 45: 416-421, 1996）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、既存スギ花粉エキス製剤の原薬と同様のスギ花粉の抽出液であり、皮下注射から舌下投与への投与経路の変更に伴い、収量・操作性を考慮して、製造方法が改良されている。

1) 特性

原薬は、スギ (*Cryptomeria japonica* D.Don) 花粉から抽出した Cry j 1²及び Cry j 2³等のアレルゲンを含む淡黄色澄明の液体であり、性状、確認試験 (■■■■■)、pH、定量法 (Cry j 1)、定量法 (Cry j 2)、安全試験、純度試験 (■■■■■)、タンパク質量、総アレルゲン活性、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (以下、「SDS-PAGE」)、液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」) による抽出物プロファイル、紫外可視吸光スペクトル、多糖類及び無機成分について検討されている。

原薬は、一定の化学構造を持たない。

2) 製造方法

原薬は、国内のスギの■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■スギ花粉を出発物質としている。スギ花粉の規格及び試験方法として、性状 (色・形)、性状 (検鏡)、純度試験、乾燥減量、灰分、酸不溶性灰分が設定されており、審査の過程において、無機成分 (■■■■■) が規格及び試験方法に追加設定された。当該規格及び試験方法に適合するスギ花粉のみが用いられ、抽出、分離及び清澄ろ過の調製工程により原薬が製造される。重要工程として、原薬調製工程が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量 (Cry j 1)、性状 (外観)、確認試験 (■■■■■)、pH、定量法 (Cry j 1、■■■■■) が設定されている。なお、審査の過程において、確認試験 (■■■■■)、タンパク質量、含量 (Cry j 2) 及び定量法 (Cry j 2、■■■■■) が原薬の規格及び試験方法に設定された。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

| 試験名 | 基準ロット | 温度 | 保存形態 | 保存期間 |
|--------|----------------|------|------------|-------|
| 長期保存試験 | パイロット 3 ロット | -20℃ | 密閉式ステンレス容器 | 18 ヶ月 |

以上より、原薬の有効期間は、気密容器で-25℃～-15℃で保存するとき、18 ヶ月と設定された。な

² スギ花粉中に存在する主要アレルゲンの一つである糖タンパク質。

³ スギ花粉中に存在する主要アレルゲンの一つであるタンパク質。

お、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤には、50%グリセリン溶液が添加剤として含まれており、増量期での使用を目的とした 200 JAU/mL 10 mL 製剤及び 2000 JAU/mL 10 mL 製剤（以下、「ボトル容器製剤」）、並びに維持期での使用を目的とした 2000 JAU/mL 1 mL 製剤（以下、「アルミラミネート容器製剤」）がある。

2) 製造方法

ボトル容器製剤及びアルミラミネート容器製剤は、複数ロットの原薬を用いる場合の原薬混合工程、薬液が表示力価となるよう原薬を秤量及び希釈する薬液調製・ろ過工程及び充填工程により製造される。原薬混合、薬液調製・ろ過、アルミラミネート容器製剤の充填の各工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（Cry j 1）、性状（外観）、pH、分包品の製剤均一性⁴、微生物限度、定量法（Cry j 1、XXXXXXXXXX）が設定されている。なお、審査の過程において、確認試験（XXXXXXXXXX）⁵、含量（Cry j 2）及び定量法（Cry j 2、XXXXXXXXXX）が製剤の規格及び試験方法に設定された。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

| 試験名 | 製剤 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
|--------|-------------------------|----------------|-----|-------|----------------|-------|
| 長期保存試験 | 2000 JAU/mL 1 mL 製剤 | パイロット 3 ロット | 5℃ | — | アルミラミネ ート容器 | 18 ヶ月 |
| 加速試験 | | パイロット 3 ロット | 25℃ | 60%RH | | 3 ヶ月 |
| 長期保存試験 | 2000 JAU/mL 10 mL 製剤 | パイロット 3 ロット | 5℃ | — | ボトル容器 | 18 ヶ月 |
| 加速試験 | | パイロット 3 ロット | 25℃ | 60%RH | | 3 ヶ月 |
| 長期保存試験 | 200 JAU/mL 10 mL 製剤 | パイロット 3 ロット | 5℃ | — | | 18 ヶ月 |
| 加速試験 | | パイロット 3 ロット | 25℃ | 60%RH | | 6 ヶ月 |

以上より、製剤の有効期間は、気密容器で 2～8℃で保存するとき 18 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

< 審査の概略 >

(1) Cry j 1 含量の管理について

原薬の製造における抽出工程においては、XXXXXXXXXXと抽出液中の Cry j 1 含量が関連することが示さ

⁴ アルミラミネート容器製剤のみに設定されている。

⁵ 200 JAU/mL 10 mL 製剤ではバンドが検出されなかったことから、2000 JAU/mL 10 mL 製剤及び 2000 JAU/mL 1 mL 製剤に設定された。

れていることから、[]、Cry j 1 含量が []ug/mL となるよう []
した上で、[]を目安に []が調節されている。

機構は、[]がロットごとに変化することにより、Cry j 1 含量以外の品質特性
にロット間差が生じる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、臨床試験及び安定性試験で使用された原薬、及び実生産スケールで製造した原薬各 3 ロット
(計 9 ロット) を製造したときの []は []であり、これらのロ
ット分析結果から、Cry j 1 含量以外の品質においても、[]に起因する品質プロファイルの差
は認められなかったことを説明した。

機構は、[]はスギ花粉エキスの抽出効率に影響を及ぼす重要な工程パラメー
タであり、[]が安定性試験及び臨床試験で使用されたロットの製造時
の []と大きく乖離した場合には、Cry j 2、タンパク質量等、Cry j 1 含量以外の原薬の品質プロファ
イルに影響を及ぼす可能性が否定できないと考えることから、[]について
は承認事項として設定し、適切に管理するよう申請者に求めた。

申請者は、Cry j 1 含量の多いスギ花粉を原材料とした場合には、製造実績より []で製造可
能である可能性が考えられること、Cry j 1 含量の少ないスギ花粉を原材料とした場合には、[]で
[]する必要があるものの、[]は製造機器へ負荷をもたらすことから、製造機器の耐久
性も考慮した現実的な管理幅として []～ []と設定し、管理すると回答した。

機構は、以上の説明を了承した。

(2) スギ花粉の採取場所について

機構は、本剤の原料は国内のスギとされているが、採取場所、採取時期等のスギの生育環境が異なる
ことにより、スギ花粉の品質に影響を及ぼす可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

2010 年から 2013 年において []、[]、[]、[]、[]、[]及び []で採取され
た計 58 ロットの純度、灰分及び酸不溶性灰分を比較した結果、品質の差は認められず、採取場所、採取
時期の年次毎の違いによるロット間のばらつきは小さかった。また、スギ花粉の採取地が離れることが
品質に影響を及ぼす可能性を検討するため、[]及び []で採取したスギ花粉について、原薬の抽
出溶媒と同一の抽出溶媒を用いてスギ花粉エキスを抽出し、Cry j 1 含量、Cry j 2 含量、タンパク質量及
び確認試験 ([])等の品質プロファイルについて比較したところ、大きな差は認められなかった
ことから、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性はないと考える。さらに、関東、東北地方で採取さ
れたスギ花粉を原料として製造されたスギ花粉エキスをを用いて、中部地方で実施された SLIT の臨床研究
においても治療効果が報告されており(湯田厚司ら. アレルギー. 58: 124-132, 2009、藤枝重治ら. 厚生労働
科学研究費補助金(免疫アレルギー等疾患予防・治療研究事業)総括研究報告書. 183-186, 2009)、地域に
よる本剤の有効性への影響はないと考える。なお、新たにスギ花粉の採取場所を選定する際には、[]
[]スギ花粉について抽出を行い、[]が評価基準を満たした採
取場所のスギ花粉のみを原薬の製造原料に用いる予定である。

機構は、以上の説明を了承した。

(3) 原薬及び製剤の規格及び試験方法について

機構は、原薬に含有されると考えられる成分及びこれらの成分が適切に管理されているかについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

スギ花粉には、主要アレルゲンである Cry j 1、Cry j 2 の他、アレルゲンタンパク質、非アレルゲンタンパク質、脂質、糖類、無機物等のさまざまな物質が含まれていると考えられる。アレルゲンについては、スギ花粉症患者 145 名における検討の結果、血清中の特異的 IgE が Cry j 1 及び Cry j 2 の両方に反応した患者は 92% であり、Cry j 1 又は Cry j 2 のいずれか一方のみに反応した患者は 5% 未満であったことが報告されていること (Hashimoto M et al. *Clin Exp Allergy*. 25: 848-852, 1995)、その他にもアレルゲンとなり得るタンパク質についての報告はあるが (Fujimura T et al. *Clin Exp Allergy*. 35: 234-243, 2005、Kawamoto S et al. *Clin Exp Allergy*. 32: 1064-1070, 2002、Ibrahim AR et al. *Biosci Biotechnol Biochem*. 74: 504-509, 2010、Ibrahim AR et al. *Int Arch Allergy Immunol*. 152: 207-218, 2010)、アレルギー症状への関与について断定できるだけの情報がないことから、有効性確保の観点からは主要アレルゲンとして Cry j 1 及び Cry j 2 を管理することが重要と考えており、原薬には Cry j 1 及び Cry j 2、製剤には Cry j 1 の規格及び試験方法を設定して管理している。安全性の観点からは、Cry j 1 及び Cry j 2、その他のアレルゲンタンパク質、非アレルゲンタンパク質を含む [REDACTED] を原薬の規格及び試験方法に設定して管理している。また、無機物については、無機成分 ([REDACTED]) を原薬の原材料であるスギ花粉の規格及び試験方法に設定して管理している。また、有機物については規格及び試験方法は設定していないが、主な成分は植物全般に含まれているフラボノイドであり、本剤 2000 JAU/mL 1mL を服用したときの摂取量は主な食用植物中のフラボノイド含有量を超えるものではなかったことから、安全性に特段の懸念はないと考えられる。以上より、原薬に含有される成分について、適切に管理されていると考える。

機構は、以上の対応に加え、Cry j 1 とともに Cry j 2 も主要アレルゲンとして本剤の有効性及び安全性に影響する重要な成分であることから、Cry j 2 についても製剤の規格及び試験方法に設定することが適切と考え、申請者に対応を求めたところ、申請者は了解した。

機構は、以上の審査を踏まえ、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の申請に当たり、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は新たに実施されていない。

<審査の概略>

申請者は、本剤の申請に当たり、舌下投与による非臨床薬理試験を新たに実施しなかった理由について、以下のように説明している。

効力を裏付ける試験については、①海外において各種アレルゲンの SLIT について有効性が認められ、臨床使用されており、既存スギ花粉エキス製剤を用いて国内で実施された臨床研究 (Okubo K et al. *Allergology International*. 57: 265-275, 2008、Horiguchi S et al. *Int Arch Allergy Immunol*. 146: 76-84, 2008、阪口雅弘ら. 厚生労働科学研究費補助金 スギ花粉症およびダニアレルギーに対する新しい免疫療法の開

発 平成18-20年度総合研究報告書. 54-64, 2009、岡本美孝ら. 厚生労働科学研究費補助金 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性、効果予測法の確立研究 平成21年度 分担研究報告書. 12-14, 2010、岡本美孝ら. 厚生労働科学研究費補助金 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性、効果予測法の確立研究 平成22年度分担研究報告書. 9-11, 2011 他)において、SLITにおける有効性が報告されていること、②既存スギ花粉エキス製剤を用いた SCIT については、本邦において有効性が確認され、承認されていること、③減感作療法における詳細な作用機序は明確になっておらず、有効性を適切に評価できる動物モデルの作製が現時点で困難であることから、実施しなかった。

副次的薬理試験及び安全性薬理試験については、①本剤に含まれる主要アレルゲンの一つである Cry j 1 を用いた薬物動態試験において、¹²⁵I で標識した Cry j 1 をラットに単回舌下投与したとき、単回皮下投与したときと比較して血漿中放射能濃度は低く推移し、最高血漿中放射能濃度は単回皮下投与時の約 1/20 であったことから、SCIT と比較して SLIT では全身暴露が増大しないと推測されること（「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）、②既存スギ花粉エキス製剤を用いた SCIT における臨床使用経験から副作用が把握できていること、③ラット 26 週間反復経口及び皮下投与毒性試験を含む本薬を用いた毒性試験において副次的薬理作用及び安全性に懸念を及ぼす作用の兆候は認められていないこと（「(iii) 毒性試験成績の概要」の項参照）から、実施しなかった。

薬力学的薬物相互作用試験については、 β 遮断薬の併用によりスギ花粉エキス製剤によるアレルギー反応が強く現れることが知られているが、現在のところ、既存スギ花粉エキス製剤を用いた SCIT において、併用したスギ花粉症治療薬の副作用が増大したという報告はなく、薬力学的相互作用に関する特段の懸念はないと考えることから、実施しなかった。

機構は、現時点で得られている知見から、SLIT の作用機序について SCIT と比較しながら説明するよう求めた。

申請者は、公表文献から以下のように説明した。

減感作療法の作用機序は十分に解明されていないものの、効果発現の起点として、SLIT 及び SCIT とともに抗原提示細胞である樹状細胞にアレルゲンが捕捉されることが重要と考えられており、SLIT の投与部位である口腔粘膜下の樹状細胞は、SCIT の投与部位である皮膚の樹状細胞と比較して IgE 受容体の一つである FcεRI を多く発現していることから、SCIT よりも効率的にアレルゲンを捕捉し、IL-10 産生による免疫寛容を誘導することが示唆されている (Cappella A et al. *Hum Vaccin Immunother.* 8: 1499-1512, 2012)。

また、効果発現の起点以降は、SLIT 及び SCIT は共に、Th2 細胞増加の抑制及び Th1 細胞の増加、制御性 T 細胞の誘導、抗原特異的 IgG 及び IgA の増加等によりアレルギー症状が寛解すると考えられており、最終的に免疫寛容を誘導するメカニズムは共通すると推測されている (World Allergy Organization Position Paper 2009. 233-281、以下、「WAO position paper 2009」、Cappella A et al. *Hum Vaccin Immunother.* 8: 1499-1512, 2012、Bahceciler NN et al. *Immunotherapy.* 3: 747-756, 2011、Allam JP et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 11: 571-578, 2011、Soyer OU et al. *Immunol Allergy Clin N Am.* 31: 175-190, 2011)。

機構は、以上の説明を了承し、SCIT 及び SLIT により惹起される薬理作用に大きな相違はないと考え、舌下投与による新たな非臨床薬理試験が実施されていないことについて受け入れ可能と判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料として、ラットにおける舌下投与及び皮下投与時の試験成績が提出された。また、トキシコキネティクス試験として、ラットにおける皮下投与及び経口投与時の試験成績が提出された。本剤に含まれる主要アレルゲンの一つである Cry j 1 の薬物動態が検討され、血清中 Cry j 1 濃度は XXXXXXXXXX 法（定量下限：1.00 ng/mL）により測定された。また、Cry j 1 の標識体（¹²⁵I 標識体）を用いた検討では、血漿、血液及び組織中放射能はガンマーウェルカウンター（定量下限：バックグランド値の 2 倍）又は全身オートラジオグラフィーにより、代謝物放射能は HPLC により測定された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示している。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.1)

雄性ラット（各群 3 例）に ¹²⁵I 標識体 7.5 µg を単回舌下投与⁶又は単回皮下投与したときの血漿中放射能濃度推移は表 3 のとおりであり、舌下投与群では血漿中放射能濃度は投与後 4 時間（最終測定時間）まで経時的に増加し、皮下投与群では投与後 2 時間で最高濃度を示した後、経時的に減少し、投与後 24 時間で最高濃度の 22%に、投与後 168 時間で 3%に減少した。舌下投与後 4 時間（最終測定時間）の血漿中放射能濃度は、皮下投与時の最高血漿中放射能濃度の約 1/20 であった。

表 3 ラットに ¹²⁵I 標識体を単回舌下投与又は単回皮下投与したときの血漿中放射能濃度(pg eq. of Cry j 1/mL)

| 測定時間 | 舌下投与群 | 皮下投与群 |
|--------|----------------|------------------|
| 15 分 | ND | 3130.09±354.31 |
| 30 分 | 309.93±64.71 | 6400.52±1402.46 |
| 1 時間 | 660.73±132.61 | 19247.94±5958.38 |
| 2 時間 | 966.12±265.84 | 31013.14±4101.66 |
| 4 時間 | 1595.07±551.09 | 26488.06±1998.92 |
| 6 時間 | - | 23630.30±2511.73 |
| 8 時間 | - | 17970.69±2152.36 |
| 10 時間 | - | 14133.86±1269.87 |
| 24 時間 | - | 6850.49±1231.43 |
| 48 時間 | - | 4495.27±1592.70 |
| 72 時間 | - | 3250.11±636.63 |
| 96 時間 | - | 2189.21±343.13 |
| 120 時間 | - | 1775.05±231.79 |
| 144 時間 | - | 1351.13±363.28 |
| 168 時間 | - | 1029.30±316.67 |

平均値±標準偏差

ND : not detected (定量下限未満)、各群 3 例

また、血漿中放射能のトリクロロ酢酸（TCA）不溶性画分中の割合⁷は、舌下投与群では、すべての測定時点で定量下限未満のため算出不能であり、皮下投与群では、投与後 15 分で 41.9±7.3%、投与後 30 分で 17.6±3.0%、投与後 1～10 時間で 5.4±0.7～9.5±1.1%、投与後 24～168 時間で 52.7±12.0～93.9±8.1%であった。以上より申請者は、¹²⁵I 標識体投与後の早い時点で血漿中には ¹²⁵I 標識体由来の低分子物質が多く存在すると推定しており、また皮下投与後 24 時間以降では TCA 不溶性画分中の放射能の割合が増加し

⁶ 舌下投与は食道を結さつて実施しており、動物倫理に鑑み、舌下投与群の血漿中放射能濃度の測定は投与後 4 時間までとされた。

⁷ ¹²⁵I 標識体の未変化体等のタンパク質は不溶性画分中に含まれ、¹²⁵I 標識体由来の低分子物質及びヨードイオン等は可溶性画分中に含まれる。

たことについて、脱離した ^{125}I を取り込んだ生体内高分子に由来するものと考察している。

2) 反復投与試験 (トキシコキネティクス) (4.2.3.2.1、5)

ラット (雌雄各 5 例) に本薬 1 mL/kg (\blacksquare $\mu\text{g Cry j 1/kg}$) を 1 日 1 回、26 週間反復経口投与したときの血清中 Cry j 1 濃度は、いずれも定量下限 (1.00 ng/mL) 未満であった。

ラット (各群雌雄各 5 例) に本薬 0.2 又は 1 mL/kg (\blacksquare 及び \blacksquare $\mu\text{g Cry j 1/kg}$) を 1 日 1 回、26 週間反復皮下投与したときの血清中 Cry j 1 濃度は、1 mL/kg 群の投与後 26 週目の雌 5 例中 1 例で投与後 1 及び 2 時間にそれぞれ 1.52 及び 1.01 ng/mL を示した以外は定量下限 (1.00 ng/mL) 未満であった。

(2) 分布 (4.2.2.2.1)

雄性ラット (3 例) に ^{125}I 標識体 7.5 μg を単回舌下投与⁸したとき、顎下リンパ節、膀胱及び腸における放射能は投与後 2 時間で最高濃度を示し、その他の組織、血漿及び血液では投与後 4 時間 (最終測定時間) で最高濃度を示した。投与後 4 時間の放射能濃度は肺で最も高く、次いで甲状腺、気管、顎下リンパ節、胃、腎臓、膀胱、血漿及び血液で高かった。

雄性ラット (3 例) に ^{125}I 標識体 7.5 μg を単回皮下投与したとき、放射能は投与後 30 分までに全身で検出され、甲状腺では投与後 24 時間で最高濃度を示し、その他の組織、血漿及び血液では投与後 2 時間で最高濃度を示した。投与後 2 時間の放射能濃度は甲状腺で最も高く、次いで胃、血漿、血液、皮膚、腎臓、気管、膀胱で高かった。いずれの組織も投与後 168 時間までに経時的な消失が認められた。

また、組織中放射能の TCA 不溶性画分の割合は、舌下投与群では、投与後 4 時間において、肺で $101.8\pm 1.7\%$ と高かったが、 ^{125}I 標識体が吸気に伴い唾液とともに流入したためと考察されており、その他の組織では $19.0\pm 3.6\sim 61.8\pm 20.5\%$ であった。皮下投与群では、投与後 24 時間まで各組織で大きな違いはなく、投与 24 時間で $42.6\pm 3.9\sim 74.6\pm 2.0\%$ 、投与後 168 時間では定量下限未満であった顎下腺を除く他の組織で $72.2\pm 7.0\sim 90.9\pm 3.4\%$ であった。

全身オートラジオグラフィにより測定した、雄性ラット (各群各時点 1 例) に ^{125}I 標識体 7.5 μg を単回舌下投与又は単回皮下投与したときの放射能の分布は、各組織内放射能濃度の測定結果とほぼ同様の結果であり、舌下投与群では、投与後 4 時間の放射能は、鼻腔で最も高く、次いで気管、肺及び甲状腺で高かった。皮下投与群では、投与後 2 時間の放射能は、甲状腺で最も高く、次いで胃内容物、投与部位、小腸内容物、皮膚、気管、小腸及び胃で高かった。甲状腺、皮膚及び大腸内容物を除いた全組織で投与後 168 時間では検出不可となった。

以上より、申請者は、SLIT の作用機序の詳細は明らかになっていないものの、舌下投与時の顎下リンパ節において、血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度の比が、皮下投与時と比較して高い値で推移していたこと、またアレルゲンが投与部位の口腔粘膜に存在する樹状細胞に取り込まれた後、近隣のリンパ節 (顎下リンパ節等) に移行し、免疫反応を引き起こすことが報告されていること (Moingeon P et al. *Allergy*. 61: 151-165, 2006) も踏まえると、SLIT の作用発現には頸部リンパ節 (顎下リンパ節等) へのアレルゲンの移行が関与している可能性があると考えられている。

⁸ 舌下投与は食道を結さつて実施しており、動物倫理に鑑み、血漿、血液及び組織中放射能濃度の測定は投与後 4 時間までとされた。

(3) 代謝 (4.2.2.2.1)

雄性ラット (3 例) に ^{125}I 標識体 7.5 μg を単回皮下投与し、投与後 30 分、2、24 及び 168 時間の血漿をゲル濾過 HPLC 及び逆相 HPLC により分析した結果、いずれの投与時間後の血漿においても ^{125}I 標識体と同じ溶出時間のピークは検出されず、主にヨードイオンと推測される放射性ピーク及びヨードチロシンと同じ溶出時間の放射性ピークが検出された。各ピークの総計測数に対する割合は、投与後 30 分では 53.9~57.8 及び 8.6~13.1%、投与後 2 時間では 87.5~89.8 及び 3.2~4.2%、投与後 24 時間では、ヨードチロシンと同じ溶出時間の放射性ピークは検出されず、ヨードイオンと推測される放射性ピークは 36.4~52.4%であった。

以上より、申請者は、他の外来タンパク質同様、 ^{125}I 標識体は投与後速やかに代謝されると考察している。

(4) 排泄 (4.2.2.2.1)

雄性ラット (3 例) に ^{125}I 標識体 7.5 μg を単回皮下投与したとき、投与後 168 時間までの尿中及び糞中放射能排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 74.4 \pm 5.2 及び 6.3 \pm 1.4%であり、体内放射能残存率は 11.8 \pm 2.3%であった。また、尿中放射能の TCA 不溶性画分中の割合は 4.9 \pm 0.6~8.7 \pm 1.2%であった。

<審査の概略>

機構は、Cry j 1 のみの薬物動態が検討されているが、スギ花粉に含まれる主要アレルゲンとして Cry j 1 及び Cry j 2 が同定されていることから、Cry j 2 の薬物動態について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

Cry j 1 と Cry j 2 はアミノ酸配列の相同性は認められないが、ほぼ同程度のアミノ酸数より成り、分子量 (Cry j 1 : 41 kDa、46 kDa、Cry j 2 : 45 kDa) や等電点 (Cry j 1 : pI 8.9、pI 9.2、Cry j 2 : pI 9.5) は大きく異なる (Yasueda H et al. *J Allergy Clin Immunol.* 71: 77-86, 1983、Sakaguchi M et al. *Allergy.* 45: 309-312, 1990)。①一般にタンパク質やペプチド等の口腔粘膜からの吸収は受動拡散によるとされ、分子量や荷電状態に依存するとされている (Rojanasakul Y et al. *Pharm Res.* 9: 1029-1034, 1992) もの、吸収が可能な分子量の閾値は 500~1000 Da と考えられていること (Merkle HP et al. *J Control Release.* 21: 155-164, 1992)、②カベイラクサの主要アレルゲンの一つである Par j 1 (10 kDa) 及びヤケヒョウヒダニの主要アレルゲンの一つである Der p 2 (15 kDa) の ^{123}I 標識体をヒトに舌下投与したとき、未変化体のアレルゲンタンパク質は血漿中に検出されなかったとの報告があること (Bagnasco M et al. *J Allergy Clin Immunol.* 100: 122-129, 1997、Bagnasco M et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 138: 197-202, 2005) から、Cry j 1 と同様、Cry j 2 も舌下部位から未分解のまま循環血中に移行するとは考えにくく、両者は類似した生体内挙動を示すと推察される。

機構は、以上の説明を了承し、提出された資料より、本剤の臨床使用に当たり、非臨床薬物動態の観点からは特段の問題は認められていないと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び局所刺激性試験が実施さ

れた。臨床投与経路である舌下投与よりも高い全身暴露を得るために皮下投与試験が実施され、また、開発の過程において、用法を「舌下に滴下し 2 分間保持後吐き出す」方法から「舌下に滴下し 2 分間保持後飲み込む」方法に変更されたことに伴い、経口投与試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (参考資料 4.2.3.1.1)

雌雄 SD ラットに本薬⁹を 0 (媒体:50%グリセリン・塩化ナトリウム溶液 5 mL/kg)、25000 JAU/kg (10000 JAU/mL を 2.5 mL/kg) 又は 50000 JAU/kg (10000 JAU/mL を 5 mL/kg) の用量で単回皮下投与した試験で、概略の致死量は 50000 JAU/kg 超と判断されている。一般状態の観察において、媒体として用いられたグリセリンに起因する可能性が高いと考えられる尿中潜血、自発運動の低下、痂皮及び脱毛が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、ラットにおける 26 週間経口及び皮下投与試験が実施された。いずれの試験においても媒体の刺激性に起因すると考えられる所見が認められた。反復投与毒性試験の最高用量は、予定臨床最大用量 (2000 JAU/mL を 1 mL/日。ヒトの体重を 60 kg とした場合 33 JAU/kg/日) の約 300 倍 (10000 JAU/kg/日) に設定された。無毒性量は、ラット経口投与試験で 10000 JAU/kg/日 (10000 JAU/mL として 1 mL/kg/日)、ラット皮下投与試験で 2000 JAU/kg/日未満 (局所影響: 10000 JAU/mL として 0.2 mL/kg/日未満) 及び 10000 JAU/kg/日 (全身影響: 10000 JAU/mL として 1 mL/kg/日) と判断されており、予定臨床最大用量に基づいて算出した安全域は、ラット経口投与試験で約 300 倍、ラット皮下投与試験で約 300 倍 (全身影響) であった。なお、トキシコキネティクス試験において本薬に含まれる主要アレルゲンの一つである Cry j 1 の血清中濃度は大部分の測定時点で定量下限未満であったことから、Cry j 1 の暴露量に基づく安全域は算出されていない。

1) ラットにおける 26 週間経口投与試験 (4.2.3.2.1)

雌雄 SD ラットに本薬を 0 (生理食塩水 1 mL/kg/日)、0 (媒体:50%グリセリン・塩化ナトリウム溶液 1 mL/kg/日)、200 JAU/kg/日 (200 JAU/mL を 1 mL/kg/日)、2000 JAU/kg/日 (2000 JAU/mL を 1 mL/kg/日) 又は 10000 JAU/kg/日 (10000 JAU/mL を 1 mL/kg/日) の用量で 26 週間経口投与した試験で、全身毒性を示唆する変化は認められなかった。媒体群及び 10000 JAU/kg/日群の病理組織学的検査において、前胃の境界縁扁平上皮の過形成及び腺胃の球状白血球の増加が認められたが、いずれも 4 週間の休薬により消失した。これらの変化は媒体の刺激性に起因した変化と考えられ、体重換算で臨床用量 (体重 60 kg のヒトに媒体 1 mL/kg/日を投与した場合) の 60 倍の用量で認められたこと、出血・潰瘍を伴っていないこと等から、臨床問題となる変化ではないと考察されている。以上の結果より、本試験の無毒性量は 10000 JAU/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける 26 週間皮下投与試験 (4.2.3.2.5)

雌雄 SD ラットに本薬を 0 (生理食塩水 1 mL/kg/日)、0 (媒体:50%グリセリン・塩化ナトリウム溶液 1 mL/kg/日)、2000 JAU/kg/日 (10000 JAU/mL を 0.2mL/kg/日) 又は 10000 JAU/kg/日 (10000 JAU/mL を

⁹ 既存スギ花粉エキス製剤の原薬が使用された。

1 mL/kg/日)の用量で26週間皮下投与した試験で、全身毒性を示唆する変化は認められなかった。投与局所においては、媒体に起因すると考えられる投与部位の痂皮、投与部位皮下の暗赤色斑、出血、線維化、炎症性細胞浸潤、変性・壊死、浮腫及び投与部位の直上皮膚の表皮の肥厚、痂皮、潰瘍、並びに本薬に起因すると考えられる投与部位皮下の炎症性細胞浸潤及び浮腫の頻度と程度増加が認められたが、本剤の臨床投与経路は舌下投与であることから臨床上問題となる変化ではないと考察されている。以上の結果より、本試験の無毒性量は局所影響については2000 JAU/kg/日未満及び全身影響については10000 JAU/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1~3、4.2.3.3.2.1)

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施され、本薬による遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験及び生殖発生毒性試験

がん原性試験及び生殖発生毒性試験については、スギ花粉は自然界に常在し、花粉飛散時期には大量に自然暴露されていることに加え、既存スギ花粉エキス製剤による SCIT の臨床使用経験においてがん原性又は生殖発生毒性が示唆されるような副作用は報告されていないこと、及び SCIT と比較して本薬の全身暴露は増大しないと考えられるとの理由から実施されていない。

(5) 局所刺激性試験

1) ウサギにおける1週間舌下投与試験 (4.2.3.6.2)

雄性 NZW ウサギに本薬を 0 (生理食塩水 0.2 mL/body/日)、0 (媒体: 50%グリセリン・塩化ナトリウム溶液 0.2 mL/body/日) 又は 400 JAU/body/日 (2000 JAU/mL を 0.2 mL/body/日) の用量で1日1回、1週間舌下投与し、20分間舌下に保持した試験で、本薬は舌下に対して刺激性を示さないと判断されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より、本剤の臨床使用に当たり毒性学的観点からは特段の問題は認められていないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の有効性及び安全性を検討した試験成績として、日本人スギ花粉症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (194-3-1 試験<5.3.5.1.1>) の成績が提出された。

(1) スギ花粉症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(5.3.5.1.1: 194-3-1 試験<■■■■年■■月～■■■■年■■月>)

日本人スギ花粉症患者¹⁰ (目標症例数 440 例<各群 220 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、既存スギ花粉エキス製剤を使用して実施された SLIT の複数の国内臨床研究 (岡本美孝ら、厚生労働科学研究費補助金 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性、効果予測法の確立研究 平成 21 年度 分担研究報告書 12-14, 2010 他) を参考に、投与 1 及び 2 週目を増量期、投与 3 週目以降を維持期として、表 4 に従い、本剤又はプラセボを 1 日 1 回舌下投与することと設定され、投与後 2 分間舌下に保持した後に飲み込み、その後 5 分間は、うがい・飲食を行わないことと設定された。投与期間は増量期が 2 週間、維持期が最長約 81 週間¹¹、計最長 83 週間と設定された。レスキュー薬として、耐え難い症状 (原則として鼻症状のいずれかが 4+、又は眼症状のいずれかが 3+) が発現した場合、原則として、鼻閉にはトラマゾリン塩酸塩点鼻液 (トーク点鼻液 0.118% 又はトラマゾリン点鼻液 0.118%「AFP」) を、眼症状にはケトチフェンフマル酸塩点眼剤 (ザジテン点眼液 0.05%) を、これらの薬剤を使用しても症状が耐え難い場合及びくしゃみ又は鼻汁が耐え難い場合にはフェキソフェナジン塩酸塩経口剤 (アレグラ錠 60 mg) を 1 日量使用可能と設定された。なお、本剤の投与は、有効性評価時期であるスギ花粉飛散ピーク期までに各症例において一定の投与期間を確保するため、また、アレルゲンの高暴露下では、患者の過敏性が上昇し、アナフィラキシーの発現リスクが高い可能性があることが指摘されていること (Calderón MA et al. *Allergy*. 67: 302-311, 2012) から、スギ花粉飛散時期の投与開始を避けるために、スギ花粉飛散前の 2010 年 10 月 1 日から原則として 2010 年 12 月 15 日までに開始することと設定され、実際の投与開始日は 2010 年 10 月 2 日～2010 年 12 月 14 日であった。

表 4 第Ⅲ相臨床試験の用法・用量

| 1 週目増量期 | | 2 週目増量期 | | 維持期 3 週目以降 |
|---------------|------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| 本剤 200 JAU/mL | | 本剤 2000 JAU/mL | | 本剤 2000 JAU/mL |
| 1 日目 | 0.2 mL (40 JAU) | 1 日目 | 0.2 mL (400 JAU) | 1 mL (2000 JAU) |
| 2 日目 | 0.2 mL (40 JAU) | 2 日目 | 0.2 mL (400 JAU) | |
| 3 日目 | 0.4 mL (80 JAU) | 3 日目 | 0.4 mL (800 JAU) | |
| 4 日目 | 0.4 mL (80 JAU) | 4 日目 | 0.4 mL (800 JAU) | |
| 5 日目 | 0.6 mL (120 JAU) | 5 日目 | 0.6 mL (1200 JAU) | |
| 6 日目 | 0.8 mL (160 JAU) | 6 日目 | 0.8 mL (1600 JAU) | |
| 7 日目 | 1 mL (200 JAU) | 7 日目 | 1 mL (2000 JAU) | |

用量 (力価)

無作為化された 531 例 (本剤群 266 例、プラセボ群 265 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、治験薬が投与され、2 シーズン目¹²の有効性の評価が実施された 482 例 (本剤群 241 例、プラセボ群 241 例) が FAS (Full Analysis Set) 及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 8.6% (23/266 例)、プラセボ群 9.1% (24/265 例) に認められ、主な中止理由は被験者の都合 (本剤群 3.8%<10/266 例>、プラセボ群 5.3%<14/265 例>) 等であった。

アレルギー性鼻炎に対する減感作療法の有効性評価項目として確立した指標はないが、欧州のアレル

¹⁰ 選択基準: ①同意取得日の満年齢が12歳以上65歳未満、②観察開始日のスギに対する特異的IgE抗体検査でClass 3以上、③2009及び2010年のスギ花粉飛散期間中に、くしゃみ、鼻汁又は鼻閉のいずれかの鼻症状が2+ (くしゃみ: 6~10回、鼻汁: 6~10回、鼻閉: 鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、ときどきあり) 以上かつ1週間以上発現、④観察開始日に■■■■地区 (■■■■) に在住及び通勤・通学しているスギ花粉症患者。

¹¹ 全症例の投与終了日は、2012年4月30日と設定された。

¹² スギ花粉飛散前及び飛散期間 (2012年1月8日~4月30日)。

ゲンエキス製剤の臨床開発ガイドラインにおいて、主要評価項目は症状の程度とレスキュー薬の使用の双方を反映したものとすべきとされていること (Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. EMEA CHMP/EWP/18504/2006, London, 20 November 2008) を参考に、本試験における有効性の主要評価項目は、スギ花粉症の主症状であるくしゃみ、鼻汁及び鼻閉の程度を指標とする総合鼻症状スコア (total nasal symptom score、TNSS) と、レスキュー薬の使用状況から算出される薬物スコアを合算した総合鼻症状薬物スコア (total nasal symptom medication score、TNSMS) ¹³と設定された。

有効性の主要評価項目である2シーズン目の症状ピーク期¹⁴1週間とその前後1週間の計3週間 (2012年3月19日～3月31日¹⁵、期間A)におけるTNSMSは表5のとおりであり¹⁶、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

表5 2シーズン目の期間A^{a)}における平均TNSMS (FAS)

| 本剤群 | プラセボ群 | 群間差 [95%信頼区間]、p値 ^{b)} |
|-----------------|-----------------|--------------------------------|
| 4.00±2.99 (241) | 5.71±3.70 (241) | -1.71 [-2.31,-1.11], p<0.0001 |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 症状ピーク期+前後1週間 (2012年3月19日～3月31日)、b) t検定

また、1シーズン目及び2シーズン目の期間Aにおける有効性の副次評価項目の結果は表6のとおりであった。

表6 1シーズン目及び2シーズン目の期間A^{a)}の副次評価項目 (FAS)

| | 1シーズン目 | | | 2シーズン目 | | |
|----------------------|---------------|-----------------|---------------------|---------------|-----------------|---------------------|
| | 本剤群 (261例) | プラセボ群 (256例) | 群間差 [95%信頼区間] | 本剤群 (241例) | プラセボ群 (241例) | 群間差 [95%信頼区間] |
| 総合鼻症状薬物スコア (TNSMS) | 7.04±3.62 | 8.61±4.01 | -1.57 [-2.23,-0.91] | - | - | - |
| 総合鼻眼症状薬物スコア (TNOSMS) | 9.86±5.30 | 12.35±5.92 | -2.49 [-3.46,-1.52] | 5.62±4.51 | 8.10±5.46 | -2.49 [-3.38,-1.59] |
| 総合眼症状薬物スコア (TOSMS) | 2.82±1.97 | 3.75±2.36 | -0.92 [-1.30,-0.55] | 1.62±1.81 | 2.40±2.18 | -0.78 [-1.14,-0.42] |
| 総合鼻眼症状スコア (TNOSS) | 8.69±3.80 | 10.30±3.87 | -1.61 [-2.27,-0.95] | 5.19±3.53 | 7.13±3.99 | -1.94 [-2.62,-1.27] |
| 総合鼻症状スコア (TNSS) | 6.32±2.66 | 7.34±2.68 | -1.03 [-1.49,-0.57] | 3.77±2.40 | 5.13±2.78 | -1.37 [-1.83,-0.90] |
| 総合眼症状スコア (TOSS) | 2.38±1.36 | 2.95±1.50 | -0.58 [-0.82,-0.33] | 1.42±1.34 | 2.00±1.52 | -0.58 [-0.83,-0.32] |
| レスキュー薬無使用日数 | 16.1±6.6 | 12.8±8.0 | 3.2 [2.0,4.5] | 11.0±3.0 | 9.5±4.3 | 1.5 [0.9,2.2] |
| Well day日数 | 3.7±5.6 | 2.1±4.4 | 1.6 [0.7,2.5] | 5.7±4.9 | 3.5±4.3 | 2.2 [1.4,3.0] |
| Severe symptom day日数 | 7.2±7.1 | 10.9±8.1 | -3.6 [-4.9,-2.3] | 1.4±3.1 | 3.4±4.4 | -2.0 [-2.7,-1.3] |

平均値±標準偏差

総合鼻症状薬物スコア (TNSMS) : 鼻症状3項目 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉) とフェキソフェナジン塩酸塩錠及びトラマゾリン塩酸塩点鼻液の薬物スコアの合計点

総合鼻眼症状薬物スコア (TNOSMS) : 鼻症状3項目、眼症状2項目 (眼の痒み、涙目) とフェキソフェナジン塩酸塩錠、トラマゾリン塩酸塩点鼻液及びケトチフェンフェマル酸塩点眼液の薬物スコアの合計点

総合眼症状薬物スコア (TOSMS) : 眼症状2項目とケトチフェンフェマル酸塩点眼液の薬物スコアの合計点

総合鼻眼症状スコア (TNOSS) : 鼻症状3項目と眼症状2項目の合計点

総合鼻症状スコア (TNSS) : 鼻症状3項目の合計点

総合眼症状スコア (TOSS) : 眼症状2項目の合計点

a) 症状ピーク期+前後1週間 (1シーズン目: 2011年3月7日～3月27日、2シーズン目: 2012年3月19日～3月31日)

¹³ 総合鼻症状スコア (total nasal symptom score: TNSS) 及び薬物スコアを合算したスコア (最高18点)。TNSSは鼻症状 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉の3項目) の程度を各項目0～4点で評価した合計点とされ、薬物スコアはフェキソフェナジン塩酸塩錠又はトラマゾリン塩酸塩点鼻液を使用した場合各3点、使用しなければ各0点としたときの合計点とされた。なお、薬物スコアは、TNSSとして3症状を使用したこと (各4点、計12点) から、TNSSと薬物スコアの配点比を考慮し、レスキュー薬1製剤当たり3点 (計6点) と設定された。

¹⁴ スギ花粉飛散前及び飛散期間 (1月8日～4月30日) における1週間のTNSMSの積算値を1日毎にスライドさせて算出し、最も積算値が高かった1週間と定義された (1シーズン目: 2011年3月14日～3月20日、2シーズン目: 2012年3月26日～4月1日)。

¹⁵ 「ヒノキ花粉の影響を避けるため、3月31日を超えた場合でも終了日は3月31日とする」との規定により、評価終了日は3月31日となり、計13日間とされた。

¹⁶ 申請者は、GCP実地調査を踏まえ、手書き紙患者日記により収集したデータについて、電子患者日記により収集したデータと同等の質を担保することは難しいと判断し、手書き紙患者日記に基づいてEDC (electronic data capture) に入力されたすべてのデータを有効性解析対象から除外した上で、再解析結果を提出した。

1シーズン目及び2シーズン目のTNSMSの推移は、図1のとおりであった。

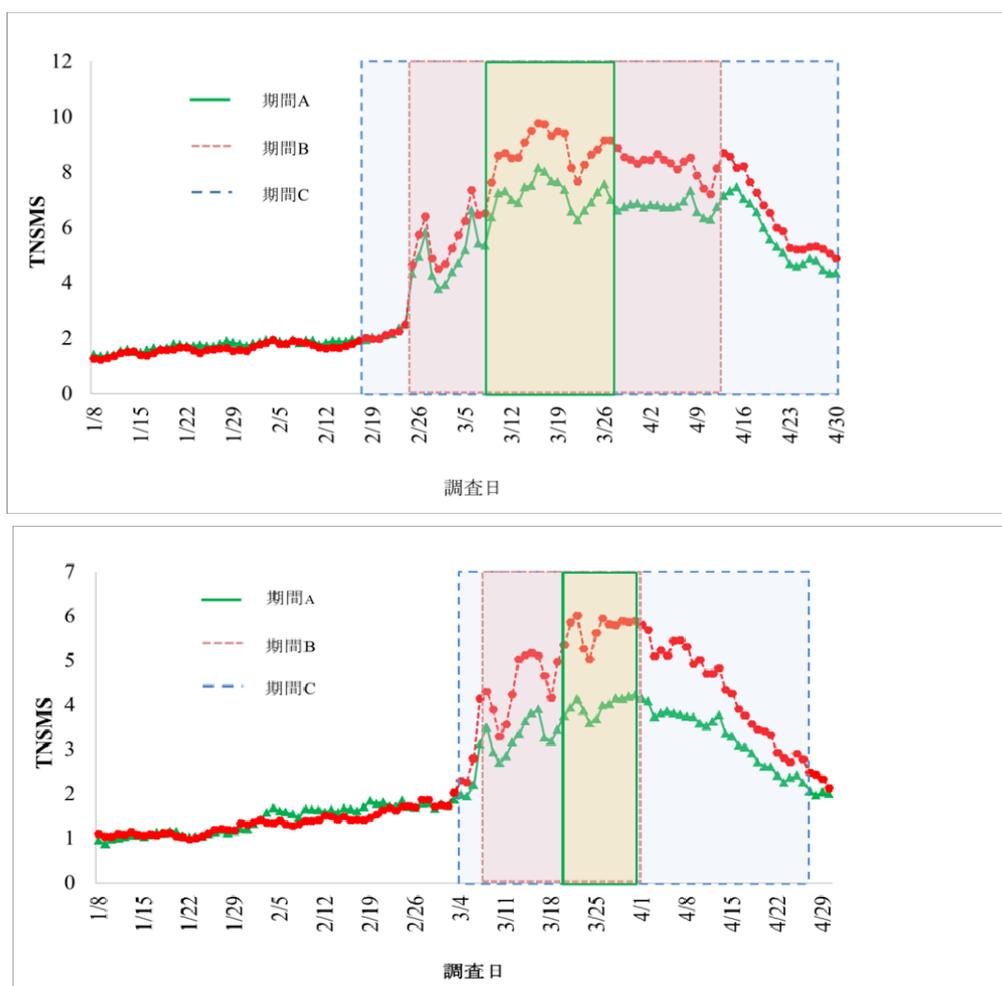


図1 TNSMSの全評価期間の平均値の推移(上段:1シーズン目、下段:2シーズン目、▲:本剤群、●:プラセボ群)
 期間A:症状ピーク期+前後1週間(1シーズン目:2011年3月7日~3月27日、2シーズン目:2012年3月19日~3月31日)
 期間B:スギ花粉本格飛散期間(1シーズン目:2011年2月25日~4月12日、2シーズン目:2012年3月6日~3月31日)
 期間C:スギ花粉全飛散期間(1シーズン目:2011年2月17日~4月30日、2シーズン目:2012年3月3日~4月27日)

有害事象は、本剤群 79.7% (212/266 例)、プラセボ群 71.3% (189/265 例) に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 2.6% (7/266 例、軟部組織新生物、帯状疱疹、鎖骨骨折、中咽頭癌、子宮頸部上皮異形成、マイコプラズマ性肺炎、憩室炎各 1 例)、プラセボ群 2.3% (6/265 例、脳圧低下、乳癌、憩室炎、大腸癌、裂肛、縦隔の良性新生物各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤群 1.9% (5/266 例、中毒性皮疹、歯周病、メニエール病、片頭痛、中咽頭癌各 1 例)、プラセボ群 1.1% (3/265 例、ブドウ膜炎、乳癌、大腸癌各 1 例) に認められ、このうち本剤群の中毒性皮疹 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。休薬に至った有害事象は、本剤群 4.1% (11/266 例、口腔浮腫 2 例、齲歯、浮腫、ノロウイルス性胃腸炎/軟部組織新生物、顔面腫脹、咽喉刺激感/発声障害/帯状疱疹、蕁麻疹、鎖骨骨折、口内炎、末梢性浮腫各 1 例)、プラセボ群 0.8% (2/265 例、蜂巣炎/脳圧低下、蕁麻疹/口の錯感覚) に認められ、転帰はプラセボ群 1 例 (脳圧低下) は軽快、その他の事象はいずれも回復であった。

副作用¹⁷は、本剤群 13.5% (36/266 例)、プラセボ群 5.3% (14/265 例) に認められ、このうちいずれかの群で 2%以上の発現率を示した副作用は、口腔浮腫 (本剤群 3.8%<10/266 例>) であった。

表 7 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

| 事象名 | 本剤群 (266 例) | プラセボ群 (265 例) |
|---------|----------------|------------------|
| 鼻咽頭炎 | 113 (42.5) | 104 (39.2) |
| 上気道の炎症 | 34 (12.8) | 31 (11.7) |
| インフルエンザ | 17 (6.4) | 15 (5.7) |
| 頭痛 | 14 (5.3) | 21 (7.9) |
| 咽頭炎 | 13 (4.9) | 14 (5.3) |
| 齲蝕 | 12 (4.5) | 11 (4.2) |
| 口腔浮腫 | 10 (3.8) | 0 |
| 背部痛 | 9 (3.4) | 8 (3.0) |
| 胃腸炎 | 7 (2.6) | 6 (2.3) |
| 口内炎 | 7 (2.6) | 3 (1.1) |
| 咳嗽 | 6 (2.3) | 4 (1.5) |
| 湿疹 | 6 (2.3) | 4 (1.5) |
| 鼻漏 | 6 (2.3) | 4 (1.5) |
| 下痢 | 6 (2.3) | 3 (1.1) |
| 歯肉炎 | 6 (2.3) | 1 (0.4) |
| 発疹 | 5 (1.9) | 6 (2.3) |
| 口腔咽頭痛 | 2 (0.8) | 6 (2.3) |

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、アレルギー性鼻炎に対する減感作療法における、症状の程度とレスキュー薬の使用の双方を反映した有効性評価方法として、レスキュー薬を使用した日及びその翌日の症状スコアをレスキュー薬使用前日のスコアで代替して鼻症状スコアを算出する方法 (Grouin JM et.al. *Clin Exp Allergy*. 41: 1282-1288, 2011) も報告されていることから、第Ⅲ相臨床試験の結果について、当該方法による解析も行い、TNSMS による結果と比較検討するよう求めた。

申請者は、Grouin らの方法を用いて計算した鼻症状スコアは表 8 のとおりであり、当該方法においても、プラセボ群と本剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、TNSMS による結果と一致する結果であったことを説明した。

表 8 2 シーズン目の期間 A^{a)}における平均 TNSMS 及びレスキュー薬使用の影響を考慮した平均鼻症状スコア (FAS)

| | 本剤群 | プラセボ群 | 群間差 [95%信頼区間]、p 値 |
|------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|
| TNSMS | 4.00±2.99 (241) | 5.71±3.70 (241) | -1.71 [-2.31,-1.11], p<0.0001 |
| レスキュー薬使用の影響を考慮した鼻症状スコア | 3.85±2.53 (241) | 5.40±3.04 (241) | -1.55 [-2.05, -1.05], p<0.0001 |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 症状ピーク期+前後 1 週間 (2012 年 3 月 19 日～3 月 31 日)

機構は、減感作療法における最終的な治療目標は、アレルギー症状の寛解であると考えられることから、第Ⅲ相臨床試験において寛解に至った症例の割合について本剤群及びプラセボ群で比較するよう求めた。

¹⁷ 有害事象と治験薬との因果関係を「関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 3 段階で評価し、「関連なし」以外の有害事象を副作用とされた。

申請者は、以下のように説明した。

スギ花粉症の寛解の定義は確立されていないものの、鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版において、「症状は無い、あるいはあってもごく軽度で、日常生活に支障のない、薬もあまり必要でない状態」を目指すとしていることを踏まえ、各有効性評価項目について患者が不快感なく日常生活を送ることができる状態におおむね合致すると考えられるカットオフ値を設定し、部分集団解析を実施したところ、表 9 のとおりであった。このうち、臨床的観点から寛解の定義に最も符合していると考えられる TNSMS が 3 点未満の患者の割合及びすべて Well day (評価期間中の鼻症状スコア及び眼症状スコアすべてが「-」または「1+」、かつレスキュー薬の未使用と定義) であった患者の割合は、1 シーズン目の結果はそれぞれ本剤群 11.9%及びプラセボ群 7.0%並びに本剤群 2.3%及びプラセボ群 1.6%であり、いずれも両群間で大きな相違はなく、投与期間が短かったこと及びスギ花粉量が大量の年であったことが要因と考えられたが、2 シーズン目の結果は、それぞれ本剤群 44.4%及びプラセボ群 25.3%並びに本剤群 17.0%及びプラセボ群 8.3%であったことから、2 シーズン目には一定数の患者が寛解に至ったと考えられた。

表 9 各評価基準における寛解症例のまとめ (症状ピーク期+前後 1 週間 (合計 3 週間))

| 各評価項目スコアに対する カットオフ値 | 1 シーズン目 | | 2 シーズン目 | | |
|---------------------------------------|----------------|------------------|----------------|------------------|------------|
| | 本剤群 (261 例) | プラセボ群 (256 例) | 本剤群 (241 例) | プラセボ群 (241 例) | |
| TNSMS | 3 点未満 | 31 (11.9) | 18 (7.0) | 107 (44.4) | 61 (25.3) |
| | 4 点未満 | 52 (19.9) | 31 (12.1) | 147 (61.0) | 95 (39.4) |
| TNOSMS | 5 点未満 | 45 (17.2) | 24 (9.4) | 132 (54.8) | 84 (34.9) |
| | 6 点未満 | 63 (24.1) | 37 (14.5) | 155 (64.3) | 109 (45.2) |
| TOSMS | 2 点未満 | 100 (38.3) | 66 (25.8) | 166 (68.9) | 131 (54.4) |
| | 3 点未満 | 168 (64.4) | 115 (44.9) | 207 (85.9) | 171 (71.0) |
| TNSS | 3 点未満 | 31 (11.9) | 18 (7.0) | 107 (44.4) | 61 (25.3) |
| | 4 点未満 | 52 (19.9) | 31 (12.1) | 148 (61.4) | 98 (40.7) |
| TOSS | 2 点未満 | 108 (41.4) | 71 (27.7) | 168 (69.7) | 134 (55.6) |
| | 3 点未満 | 188 (72.0) | 128 (50.0) | 212 (88.0) | 177 (73.4) |
| すべて Well day だった患者 | 6 (2.3) | 4 (1.6) | 41 (17.0) | 20 (8.3) | |
| Severe symptom day が 0 日の患者 例数 (%) | 73 (28.0) | 52 (20.3) | 177 (73.4) | 120 (49.8) | |

機構は、SLIT と SCIT の有効性の差違について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

スギ花粉症を対象に SLIT と SCIT を比較した成績は報告されていないが、他のアレルゲンに対する文献報告においては、SLIT 及び SCIT とともにアレルギー性鼻炎及び喘息患者に対する有効性が示されており (Calderón MA et al. *Cochran Database Syst Rev* 2007 CD001936、Abramson MJ et al. *Cochran Database Syst Rev* 2010 CD001186、Wilson DR et al. *Cochran Database Syst Rev* 2003 CD002893、Radulovic S et al. *Allergy*. 66: 740-752, 2011、Bona DD et al. *J Allergy Clin Immunol*. 130: 1097-1107, 2012)、SLIT と SCIT を直接比較した臨床試験においては、両者の有効性に明確な差は報告されていない (Calderón MA et al. *Allergy*. 67: 302-311, 2012、Quirino T et al. *Clin Exp Allergy*. 26: 1253-1261, 1996、Khinchi MS et al. *Allergy*. 59: 45-53, 2004)。一方で、イネ科植物花粉による季節性アレルギー性鼻炎の二重盲検プラセボ対照比較試験 36 試験 (SLIT <液剤> 10 試験、SLIT <錠剤> 12 試験、SCIT 14 試験) を対象としたメタ解析においては、SCIT 及び SLIT (液剤、錠剤) とともにプラセボに対する優越性が示されているものの、SCIT の方が SLIT よりも大きな臨床的ベネフィットが得られることが示唆されている (Bona DD et al. *J Allergy Clin Immunol*. 130: 1097-1107, 2012)。

以上より、SLIT 及び SCIT とともに有効性は示されているものの、両者の有効性の差違については明確な結論は得られておらず、特に SLIT についてはエビデンスの蓄積が少ないことから、更なるエビデンスの

集積が必要であると考える。

機構は、以上の結果を踏まえ、第Ⅲ相臨床試験成績に基づき、スギ花粉によるアレルギー症状の軽減について、本剤の有効性は示されたと考える。一方、減感作療法は長期の投与を要する治療法であり、その最終的な治療目標はアレルギー症状の寛解であると考えことから、製造販売後調査において、本剤の長期投与時の寛解の達成率及び本剤治療終了後の寛解の維持率等について情報を収集する必要があると考える。また、これらについてより明確なエビデンスを医療現場に提供できるよう、製造販売後臨床試験等の実施についても検討することが望ましいと考える。さらに、SLIT と SCIT の有効性の差について現時点で明確に結論することは困難であるが、当該情報は治療方法を選択する上で重要な情報となると考えることから、今後検討することが望ましいと考える。

(2) 用法・用量について

1) 通常用法・用量について

申請者は、第Ⅲ相臨床試験の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

国内臨床研究の多くで、安全性を考慮して少量の初回投与量から維持期の投与量まで漸増する増量期が設定されていたこと、海外の SLIT 製剤において増量期が設定されている製剤があることも参考に、第Ⅲ相臨床試験においても増量期を設定することとした。堀口らの報告 (Horiguchi S et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 146: 76-84, 2008) において、初回投与量を 20 JAU/mL 0.2 mL (4 JAU) とし、増量ペースが 2 倍を超えないよう 0.2 mL ずつ 3 週間かけて 2000 JAU/mL 1 mL (2000 JAU) まで増量したときの安全性に特段の問題は認められなかったこと、200 JAU/mL よりも低力価では、容器への吸着又は分解によると考えられる Cry j 1 の消失量が相対的に大きくなり、規格を担保できる製剤の製造が技術的に困難であったことから、本試験においては、初回投与量を 200 JAU/mL 0.2 mL (40 JAU) とし、増量ペースが 2 倍を超えない範囲で 2 週間かけて維持用量まで増量することと設定した。また、減感作療法におけるアレルゲンの投与量は、アナフィラキシー等の許容できない副作用が発現しない範囲で臨床的に明らかな効果が得られる最大の投与量が至適用量として必要とされていること (WHO position paper 1998)、岡本らの報告において、維持期の用法・用量を 2000 JAU/mL 1 mL を 1 日 1 回投与したとき、許容できない副作用は発現しておらず、症状スコアの減少が認められたこと (岡本美孝ら、*厚生労働科学研究費補助金 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性、効果予測法の確立研究 平成 21 年度分担研究報告書*. 12-14, 2010)、及び現在の製法で製剤化し得る最も高濃度で、かつ安定供給可能な本剤の最高力価は 2000 JAU/mL であることから、本試験における維持期の投与量は 2000 JAU/mL 1 mL、1 日 1 回投与と設定した。

また、SLIT では主な投与方法としてアレルゲンエキスを舌下に 1~2 分間置いた後飲み込む方法が記載されていること (WAO position paper 2009)、国内臨床研究において、舌下に 2 分間保持し、吐き出す方法で実施し有効性が示唆されているものの、欧州において承認されている SLIT 製剤はすべて飲み込み法で使用されていること、及び患者の服薬時の負担軽減及び利便性の向上を考慮して、本剤投与後舌下に 2 分間程度保持し、その後飲み込むことと設定した。さらに、舌下投与後に口腔粘膜上皮細胞に付着したアレルゲンが口腔粘膜下の樹状細胞に捕捉されるためには一定の時間舌下に保持される必要があることから、欧州で既承認のイネ科植物花粉 (オオアワガエリ、*Phleum pratense*) の SLIT 製剤において投与後 5 分の飲食は避けることが用法・用量に設定されていることも参考に、本剤を飲み込み後 5 分間はうがい・飲食を行わないことと設定した。

機構は、用量反応関係等は検討されておらず、本剤の至適用量について十分な検討が行われたとは言えないものの、製剤設計の技術上やむを得ず、第Ⅲ相臨床試験において、スギ花粉症に対する本剤の有効性が認められ、安全性についても大きな問題は示唆されていないことを踏まえれば、本剤の用法・用量を、申請のとおり、200 JAU/mL の 0.2 mL 投与を開始用量とし、2 週間かけて 2000 JAU/mL 1 mL まで増量し、投与 3 週目以降は維持期として 2000 JAU/mL 1 mL を 1 日 1 回舌下投与することと設定することは許容可能と考える。また、本剤投与後舌下に 2 分間程度保持し、その後飲み込むこと、及び飲み込み後 5 分間はうがい・飲食を行わないことについても、第Ⅲ相臨床試験成績を踏まえれば特段の問題はないと判断した。

なお、申請時の用法・用量では、適用対象の年齢に特段の制限は設けられていないが、第Ⅲ相臨床試験において 12 歳未満の小児に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていないことから、本剤の適用対象は 12 歳以上の小児及び成人とすることが適切であり、12 歳未満の小児への投与については、添付文書の「小児等への投与」の項に 12 歳未満の小児等に対する安全性は確立していない旨を記載し注意喚起する必要があると考える。小児においても、スギ花粉症患者が増加していることを踏まえると、今後、12 歳未満の小児に対する本剤の開発も検討すべきと考える。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量は以下のように整備することが適切と考える。（下線部、申請用法・用量から変更）

[用法・用量]

1. 増量期（1～2 週目）

通常、成人及び 12 歳以上の小児には、増量期として投与開始後 2 週間、以下の用量を 1 日 1 回、舌下に滴下し、2 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがい・飲食を控える。

| 1 週目増量期 | | 2 週目増量期 | |
|--|--------|--|--------|
| <u>シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル</u> | | <u>シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL ボトル</u> | |
| 1 日目 | 0.2 mL | 1 日目 | 0.2 mL |
| 2 日目 | 0.2 mL | 2 日目 | 0.2 mL |
| 3 日目 | 0.4 mL | 3 日目 | 0.4 mL |
| 4 日目 | 0.4 mL | 4 日目 | 0.4 mL |
| 5 日目 | 0.6 mL | 5 日目 | 0.6 mL |
| 6 日目 | 0.8 mL | 6 日目 | 0.8 mL |
| 7 日目 | 1 mL | 7 日目 | 1 mL |

2. 維持期（3 週目以降）

増量期終了後、維持期として、シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL パックを用いて本剤 2,000 JAU/mL を 1 日 1 回 1 mL、舌下に滴下し、2 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがい・飲食を控える。

2) 適切な投与期間、効果不十分の判断時期、再投与時の用法・用量等について

機構は、本剤の適切な投与期間について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

アレルギー性鼻炎患者（78例）を対象としたハウスダストマイトのSLITの臨床研究において、被験者を3年間投与群（19例）、4年間投与群（21例）、5年間投与群（17例）及び薬物療法のみを行う対照群（21例）に割り付け15年間観察したところ、SLITの3投与群ではいずれも3年間の投与で症状・薬物スコアがベースライン値の50%未満に達し、SLIT終了後もその効果は持続したが、3年間投与群では投与終了7年後に、4年間投与群及び5年間投与群では8年後に、症状・薬物スコアがベースライン値の50%を超え、症状が再発する傾向が認められたことが報告されている（Marogna M et al. *J Allergy Clin Immunol.* 126: 969-975, 2010）。また、欧州において承認されているイネ科植物花粉のSLIT錠であるGrazaxでは、3年間の投与後その効果が2年間持続したことが報告されている（Durham SR et al. *J Allergy Clin Immunol.* 129: 717-725, 2012）。なお、SCITの減感作療法については、治療終了後に効果を長期間持続させるためには、3年間以上の投与期間が推奨されている（WHO position paper 1998、日本鼻科学会アレルギー鼻炎に対する免疫療法の指針2012. *日鼻誌* 51, 2012）。以上のように、本剤によるSLITにおいても治療終了後に効果を長期間維持させるためにはSCITと同様に3年以上を目安として長期の投与が必要と考えられる。

機構は、効果不十分例に対する本剤の投与継続の可否の判断時期及び判断方法について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相臨床試験において、期間AにおけるTNSMSの平均値がプラセボ群の平均値より20%以上低いスコアの患者（1シーズン目6.89、2シーズン目4.57）を有効例として定義した場合の有効率は、1シーズン目で55.6%（145例）、2シーズン目で67.2%（162例）であり、2シーズン目の方が高かった。一方、期間Aにおけるプラセボ群のTNSMSの平均値よりも高いスコアの患者を無効例として定義した場合の有効率は、1シーズン目で31.0%（81例）、2シーズン目で20.3%（49例）であり、2シーズン目の方が低く、1シーズン目に無効であった患者のうち、2シーズン目には有効になった患者は32例、無効のままであった患者は36例であった。以上より、1シーズン目はスギ花粉飛散量が多く、2シーズン目はスギ花粉飛散量が少なかったことが影響を及ぼしている可能性があるものの、当該結果は治療を継続することにより奏功する可能性があることを示唆しているとも考えられ、1シーズン目で効果不十分であっても直ちに治療を中止することは妥当ではないと考える。

一方、減感作療法で効果を示さない患者、反応性が低い患者が認められることが知られており、これらの患者にむやみに減感作療法を継続することは避けるべきと考えることから、1シーズン目の終了時点で、症状の改善状態、患者の印象やQOL等に基づき、それ以降の投与継続の可否について、医師が総合的に判断することが適切であると考えられる。

機構は、再投与時の用法・用量について、安全性の理由等による短期休薬後の再投与、寛解後の再発に対する再投与の別に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相臨床試験の本剤群において、副作用により休薬した5例（休薬期間1～8日）、有害事象又はそれ以外の理由で2週間以上休薬した9例（休薬期間14～35日間）について、いずれも維持期投与量（2000 JAU/mL 1 mL、1日1回）から再開したところ、主要評価項目等のスコアは本剤群全体と大きく異ならな

かったこと、再投与による副作用は発現しなかったことから、短期間の休薬であれば有効性及び安全性には影響が生じないと考える。しかしながら、さらに長期間にわたる休薬後の再投与に係る知見は得られていないこと、再投与時にアナフィラキシーが発現する可能性は否定できないことから、休薬後の再投与は、医師が患者毎の休薬期間の長さや休薬の原因となった症状の種類や程度等を考慮した上で再投与時の初回投与量を判断すべきであり、必要に応じて、医師の監督下での再開が推奨されるものと考え

る。
寛解後の再発に対する再投与について、スギ花粉の SLIT での情報は得られていないが、アレルギー性鼻炎患者に対するハウスダストマイトの SLIT において、再発時に再投与した場合には初回投与時と同様の有効性がより速やかに認められることが報告されていることから (Marogna M et al. *J Allergy Clin Immunol.* 126: 969-975, 2010)、本剤においても同様に再投与時の有効性が認められる可能性があると考え

る。なお、寛解後の再発例に本剤を再投与する場合は、新たに開始する場合と同様に、スギ花粉飛散時期の投与開始を避け、増量期を設定して再投与することが妥当であると考え

機構は、適切な投与期間、効果不十分の判断時期、再投与時の用法・用量等の情報は本剤の治療を実施する上で重要な情報であるが、現時点ではこれらについて確立した知見は得られておらず、医師が各患者の状態等により判断することが必要になることから、関連学会の協力の下、治療ガイドライン等を作成し、これらの情報について適切に医療現場に提供する必要があると考える。また、1 シーズン目の効果不十分例に対する投与継続時の有効性、安全性の理由等により投与を休止した患者における投与再開時の安全性等については、製造販売後調査においてさらに情報を収集する必要があり、寛解を長期間維持するために必要な投与期間、寛解後の再発例に対する再投与時の有効性及び安全性等については、製造販売後臨床試験等により検討することが望ましいと考える。

(3) 効能・効果について

関連学会等において「減感作療法」を「アレルゲン免疫療法」に名称を変更する動向があることを踏まえ、申請時の効能・効果は、「スギ花粉症 (アレルゲン免疫療法)」と設定されているが、現状では「アレルゲン免疫療法」の呼称について十分なコンセンサスは得られていないと考えられることから、機構は、本剤の効能・効果は既承認の既存スギ花粉エキス製剤と同様に「スギ花粉症 (減感作療法)」とすることが妥当と判断した。

(4) 安全性及び製造販売後の安全対策等について

機構は、第Ⅲ相臨床試験における有害事象及び副作用の投与期間別の発現状況について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相臨床試験で死亡例及びアナフィラキシーは認められず、重篤な有害事象は本剤群で 2.6%に認められたが、プラセボ群 (2.3%) と同程度であり、すべての事象について治験薬との因果関係は否定された。本剤を投与したときに比較的好く認められた副作用は口腔浮腫及び口腔内所見に関連した事象であったが、重症度が高度な副作用は発現せず、中等度の副作用として報告された咽喉刺激感、発声障害、中毒性皮疹以外は、すべて軽度であった。しかしながら、第Ⅲ相臨床試験において認められた口腔浮腫、口内炎、発声障害、咽喉刺激感等の局所性のアレルギー症状が咽頭・喉頭浮腫、喘息様症状等の気道系

狭窄による呼吸困難につながる可能性も否定できないこと、重篤ではないものの中毒性皮疹、蕁麻疹等の全身性のアレルギー症状も認められていることから、医療関係者及び患者に対し、局所性及び全身性のアレルギー症状の発現について十分に注意喚起する必要があると考える。

また、第Ⅲ相臨床試験における有害事象の投与時期別の有害事象の発現状況は、表 10 のとおりであり、1 シーズン目の 9 週以降に多く認められたが、これは冬期に鼻咽頭炎、上気道の炎症、インフルエンザ感染症等の感冒に関連した有害事象が多く発現したためと考えられた。また、本剤群で発現した副作用、計 52 件のうち 21 件が増量期にあたる 2 週以内に発現した。治験薬投与開始日から 4 週以内に全体の 69.2% (36/52 件) にあたる副作用が発現し、以後、発現件数は減少し、24 週を超えた 12 週毎の各期間における本剤群での発現件数はいずれも 1 件以下であった。主な副作用の時期別の発現状況は、増量期では、口内炎、咽喉刺激感、耳そう痒症等の口腔内関連症状が発現し、維持期開始初期（本剤投与開始 3～4 週目）には口腔浮腫が多く発現し、投与開始 4 週間以降の維持期では、副作用の発現頻度は低くなったが、投与初期には認められなかった中等度の副作用 2 例（咽喉刺激感、発声障害/中毒性皮疹各 1 例）が発現した。以上より、口腔内に関連する事象については特に増量期～投与 4 週目までに多く認められていることから、注意を払う必要があると考える。一方で、投与 4 週目以降の維持期において増量期と比べて発現頻度や重症度が高くなる事象は認められていないものの、維持期においても局所性及び全身性のアレルギー症状やアナフィラキシー等の発現に対する注意は引き続き必要であると考えられる。

表 10 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象の投与時期別発現状況（安全性解析対象集団）

| 事象名 | 投与群 | 増量期 (投与開始 後 1~2 週) | 維持期 (投与開始 後 3~4 週) | 維持期 (投与開始 後 5~8 週) | 1 シーズン目 (投与開始 後 9 週以降) | 2 シーズン目 | 合計 |
|---------|-------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|---------|-----|
| 鼻咽頭炎 | 本剤群 | 9 | 6 | 20 | 51 | 133 | 219 |
| | プラセボ群 | 7 | 4 | 24 | 47 | 106 | 188 |
| 上気道の炎症 | 本剤群 | 4 | 3 | 2 | 18 | 19 | 46 |
| | プラセボ群 | 1 | 3 | 1 | 12 | 21 | 38 |
| インフルエンザ | 本剤群 | 1 | 0 | 0 | 9 | 7 | 17 |
| | プラセボ群 | 0 | 0 | 0 | 3 | 12 | 15 |
| 頭痛 | 本剤群 | 3 | 0 | 0 | 4 | 10 | 17 |
| | プラセボ群 | 2 | 0 | 0 | 14 | 12 | 28 |
| 咽頭炎 | 本剤群 | 1 | 1 | 0 | 7 | 9 | 18 |
| | プラセボ群 | 2 | 1 | 5 | 3 | 8 | 19 |
| 齲歯 | 本剤群 | 0 | 1 | 0 | 5 | 6 | 12 |
| | プラセボ群 | 0 | 1 | 0 | 3 | 9 | 13 |
| 口腔浮腫 | 本剤群 | 0 | 9 | 1 | 0 | 0 | 10 |
| | プラセボ群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 本剤群 | 0 | 0 | 0 | 2 | 7 | 9 |
| | プラセボ群 | 0 | 0 | 0 | 3 | 5 | 8 |
| 胃腸炎 | 本剤群 | 0 | 1 | 0 | 1 | 5 | 7 |
| | プラセボ群 | 0 | 0 | 0 | 3 | 5 | 8 |
| 口内炎 | 本剤群 | 4 | 0 | 1 | 1 | 1 | 7 |
| | プラセボ群 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 5 |
| 咳嗽 | 本剤群 | 0 | 0 | 0 | 2 | 5 | 7 |
| | プラセボ群 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 5 |
| 湿疹 | 本剤群 | 0 | 0 | 0 | 1 | 7 | 8 |
| | プラセボ群 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 5 |
| 鼻漏 | 本剤群 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 6 |
| | プラセボ群 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 5 |
| 下痢 | 本剤群 | 1 | 0 | 0 | 5 | 3 | 9 |
| | プラセボ群 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 歯肉炎 | 本剤群 | 0 | 0 | 0 | 4 | 2 | 6 |
| | プラセボ群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 発疹 | 本剤群 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 5 |
| | プラセボ群 | 1 | 1 | 0 | 3 | 1 | 6 |
| 口腔咽頭痛 | 本剤群 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | プラセボ群 | 0 | 0 | 0 | 2 | 6 | 8 |

件数

機構は、第Ⅲ相臨床試験においてアナフィラキシーは認められていないものの評価例数は限られていること、減感作療法はアレルゲンを投与する治療法であり、アナフィラキシーの発現には十分な留意が必要であることから、他の SLIT 製剤に関する文献情報等を踏まえ SLIT によるアナフィラキシーの発現リスクについて説明するとともに、アナフィラキシーに対する安全対策について詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SLIT が実施された 58 試験（3984 例、計 1019826 回投与）において、死亡例やアナフィラキシーの発現例は認められなかったが、重篤な有害事象は 14 件発現していたことから（Cox LS et al. *J Allergy Clin Immunol.* 117: 1021-1035, 2006）、重篤な有害事象は 100000 回当たり 1.4 件、又は 285 例当たり 1 件発現すると推定されている（WAO position paper 2009）。また、2000 年以降、各 SLIT 製剤における海外製造販売後の総投与回数は約 10 億回と推定される一方で、アナフィラキシーの報告は 11 件であったことから、約 1 億回の SLIT 投与に対しアナフィラキシーは 1 回程度発現すると推定されている（Calderón MA et al. *Allergy.* 67: 302-311, 2012）。なお、SCIT については、AAAAI（American Academy of Allergy Asthma and Immunology）の調査より、死亡は 200~250 万回当たり 1 件（Reid MJ et al. *J Allergy Clin Immunol.* 92: 6-15,

1993, Lockey RF et al. *J Allergy Clin Immunol.* 79: 660-677, 1987, Bernstein DI et al. *J Allergy Clin Immunol.* 113: 1129-1136, 2004)、致死性反応（重度呼吸器障害及び／又はエピネフリン緊急投与が必要な血圧低下）は1年当たり4.7件、又は100万回当たり1件発現すると推定されており（Amin HS et al. *J Allergy Clin Immunol.* 117: 169-175, 2006）、さらに季節性アレルギー性鼻炎の患者に減感作療法を実施した36試験のメタ解析でSCITとSLITの安全性が比較され、エピネフリンを必要としたアナフィラキシーの発現率は、SCITで1.07%（12例）、SLITでは0.05%（1例）であったと報告されている（Bona DD et al. *J Allergy Clin Immunol.* 130: 1097-1107, 2012）。以上より、SLITでは、投与部位に関連した局所性のアレルギー症状が比較的高頻度に発現するものの、ほとんどが軽度で速やかに回復する症状であり、アナフィラキシーの発現はSCITに比べて少ないと考えられるが、SLITにおいてもアナフィラキシーの発現及びショックへの進展の可能性があることから、安全対策として、医療従事者及び患者等に対して指導や情報提供を実施し、注意喚起を行う予定である。

主な安全対策として以下のとおり予定している。

- 欧州等で承認されているSLIT製剤の安全性定期報告において、投与後に発現した重篤なアナフィラキシーの半数以上（13/21例）は、初回投与後2～20分に発現していたことから、欧州では医師の監督下での初回投与が推奨されていること、重篤なアナフィラキシーの多くは初回投与初日に発現する可能性が高く、初回投与は医療機関にて医師の監督下で行うことが必要と考えることから、本剤の初回投与時は医師の監督のもと、投与後少なくとも30分間は患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこととする。
- 投与2回目以降に自宅等の医療機関外で服用する際は、服用後30分間は副作用及び有害事象の発現又は急な体調変化に注意し、本剤を服用する前後は激しい運動、アルコール摂取や入浴等を避けること、万一、体調の変化を感じた場合には服薬を中止し、直ちに医療機関に連絡し医師の診察を受けるように患者又はその家族に対して指導する。
- アナフィラキシーの前兆症状の発現について、添付文書、資材等において注意喚起を行うとともに、医師向け資材においては、WAOアナフィラキシーガイドライン（日本語版）の「アナフィラキシー：診断と治療 診断のための臨床判断基準（臨床クライテリア）」（海老澤元宏ら、アレルギー. 62: 144-154, 2013）等を参考に、アナフィラキシーの診断と治療に関して情報提供する。また、患者向け資材等において、アナフィラキシーの発現に対する注意やその初期症状、早期発見のポイント、初期症状が発現した際の対応（直ちに医師に相談する等）等の注意喚起をする。また、資材等において、異常が認められた場合の対処が可能なよう、家族がいる場所での服用や日中の服用を推奨する。
- アナフィラキシーのリスク要因として、アレルゲンの高暴露下では、患者の過敏性が高く、アナフィラキシーの発現リスクが高くなる可能性が指摘されていること（Calderón MA et al. *Allergy.* 67: 302-311, 2012）から、スギ花粉飛散時期は新たに投与を開始しないことを注意喚起する。また、本剤の投与によりショックを発現した患者に対しては、再投与によりショック、アナフィラキシーが発現する可能性が高いと考えられることから、再投与を行わないよう周知する。
- 口腔内の術後又は口腔内に傷や炎症等がある場合は、本剤の吸収に影響が生じる可能性があることから、本剤投与の可否を慎重に判断することを注意喚起する。
- スギ花粉症の患者数は多く、これまでに減感作療法の治療経験がない医師にも本剤が使用されることが想定されること、また、外来通院で処方され、主に患者が在宅投与することが想定されること

等を踏まえ、本剤の使用を希望するすべての医師に対して、インターネット上のウェブサイトを紹介した講習（e-learning）等を実施し、減感作療法に関する知識、アナフィラキシー等の副作用への対処方法等について十分な知識を有し、本剤の適正使用の重要性及び副作用発現時の対処法に係る患者教育の重要性を十分に認識したことが確認された医師により処方されるよう、さらに薬局においても、本剤の使用が可能な医師による処方であることを確認した上で調剤されるよう管理体制を整備する。

機構は、申請者の予定している安全対策に加えて、以下についても検討が必要と考える。

- 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・経験を有し、本剤の使用に関して適切かつ十分な患者指導ができる医師のもとで本剤が使用されるよう添付文書の警告欄において注意喚起する。
- 初回投与については、ショック、アナフィラキシーに対して迅速かつ適切な対応が可能な医療機関で投与を実施する。
- SCIT と比較して安全であるとの情報提供は避け、本剤においてもアナフィラキシーの発現のおそれがあることについて適切に情報提供し、患者の理解を得た上で、投与を開始する。
- 患者に対して用法・用量を厳守すること、過量に投与した際にはすぐに吐き出し、うがいをする事、患者自身の判断による投与中止や再投与を行わないこと、他人に本剤を譲渡しないこと等について十分な指導を行う。
- 本剤は、医療機関外での自己投与が基本となり、重篤な副作用が発現した場合には患者自身で医療機関に連絡が取れない場合も想定されることから、患者の家族等に対してもアナフィラキシー等の異常が認められた場合の対処方法について指導する。また、医療機関の連絡先及びアナフィラキシー等の異常が認められた場合には直ちに医療機関に連絡する旨を記載した患者カードを携帯させる。
- 初回投与で局所性及び全身性のアレルギー症状が認められた場合は、2回目以降の投与においても医師の監督下で投与を行うことも考慮することを注意喚起する。

機構は、SLIT は SCIT に比べてアレルゲンの暴露量が少ないためアナフィラキシーの発現頻度が低いと一般的に考えられているものの、SLIT についてのエビデンスの蓄積は少なく SCIT と SLIT の安全性について比較可能な情報は限られていること、特にスギ花粉の SLIT によるアナフィラキシーの発現リスクに係る情報は非常に限られていること、また、減感作療法はアレルゲンを投与する治療法であることを踏まえると、SLIT においてもアナフィラキシーの発現リスクはあると認識することが安全対策上重要と考えることから、SCIT と比較して SLIT は安全であるとの情報提供は避け、本剤においてもアナフィラキシーの発現のおそれがあることについて適切に情報提供し、安全対策を講じることが重要と考える。また、本剤は本邦で減感作療法に用いられる初めての SLIT 用製剤であり、医療現場では投与の簡便性や SCIT による減感作療法よりも安全性が高いとの期待から、投与を希望する患者の増加やこれまで減感作療法の治療経験のない医師により投与されることが想定されることも踏まえ、本剤の製造販売に当たっては、万全の安全管理体制を整備しておく必要があると考えることから、製造販売後の安全対策については、専門協議において十分に議論する必要があると考える。

(5) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後の使用実態下において、本剤の安全性及び有効性を確認することを目的とした使用成績調査（調査症例数 3000 例）の中で、長期使用時の本剤の安全性及び有効性についても確認すること（観察期間 1 年間）を予定している。

機構は、減感作療法では、治療終了後に効果を長期間持続させるためには、3 年間以上の投与期間が推奨されていること（WHO position paper 1998、日本鼻科学会アレルギー鼻炎に対する免疫療法の指針 2012、*日鼻誌* 51, 2012）を踏まえると、少なくとも 3 年（3 シーズン）以上の観察期間を設定し、本剤長期投与時の有効性に係るデータを取得し、寛解に至る症例の割合及びその維持期間等について検討するとともに、効果不十分の判断時期、再投与時の有効性・安全性等の情報についても収集する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、電子患者日記データ収集に係るシステム障害による影響を受けた症例データが認められたものの、当該データは解析から除外され、システム障害に係る再発防止策が講じられる等、適切な対応がなされた。以上の改善すべき事項は認められたものの、適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、スギ花粉症（減感作療法）に対する本剤の有効性は示されているものと判断する。本剤の安全性については、アナフィラキシーが発現する可能性があることから、安全対策を徹底する必要がある、そのための医療従事者及び患者等に対する啓発、指導が必須と考える。また、製造販売後には、長期投与時の寛解の達成・維持、効果不十分の判断時期、再投与時の安全性及び有効性等についても検討可能な 3 年（3 シーズン）以上の長期の調査を実施し、得られた情報を逐次医師、患者等に対して提供していく必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないものとする。

審査報告 (2)

平成 25 年 9 月 24 日

I. 申請品目

| | |
|-----------|--|
| [販 売 名] | ①シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル、②シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL ボトル、③シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL パック |
| [一 般 名] | なし |
| [申 請 者 名] | 鳥居薬品株式会社 |
| [申請年月日] | ①②平成 24 年 12 月 25 日 ③平成 25 年 3 月 22 日 |

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性、用法・用量及び効能・効果について

本剤の有効性、用法・用量及び効能・効果について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

専門協議において、第Ⅲ相臨床試験の実施条件等を踏まえて、以下について添付文書上で注意喚起する必要があるとされ、申請者は適切に対応した。

- 本剤の使用開始に当たっては、前シーズンのスギ花粉飛散時期における患者の症状を踏まえ、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。
- スギ花粉以外のアレルゲンに対する特異的 IgE 抗体値が高い患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていないこと。
- 65 歳以上の高齢者に対する使用経験はなく、一般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可能性があること。

また、12 歳未満のスギ花粉症患者に対する本剤の開発を検討すべきとの機構意見についても支持され、専門委員より 12 歳未満の患児への舌下投与による減感作療法 (SLIT) のニーズは高いと考えられることから、早急に開発を進める必要があるとの意見が出された。申請者は、12 歳未満の患児に対しても SLIT が適用可能となるよう開発を検討する旨を回答した。

(2) 安全性及び製造販売後の安全対策等について

本剤の安全性及び製造販売後の安全対策等について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員から支持された。専門委員からは、本剤のアナフィラキシーの発現リスクに対して万全の安全対策を取

るべきであり、安全対策を徹底するための方策として、以下についても追加で検討する必要があるとの意見が出された。

- e-learning の受講修了医師について、アナフィラキシー等の発現に対して、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かつ適切な対応が可能な医療機関に所属していること、また当該医療機関での対応が困難な状況になった場合でも、緊急搬送が可能な医療機関との連携が取れる体制が整備された医療機関に所属していることを確認すること。
- 患者カードにかかりつけ医療機関及び緊急搬送先を記載すること。
- 薬剤師による本剤交付時の確認（スギ花粉飛散時期の初回投与の禁止、受講修了医師による処方であることの確認、患者カードの携帯、緊急搬送先の確認等）が徹底されるよう、薬剤師向け業務手順書を作成すること。また、薬剤師に対しても、e-learning の受講を推奨すること。
- アナフィラキシー等が発現した場合の対処等を考慮し、家族がいる場所や日中の投与が望ましいことを添付文書において情報提供すること。
- アレルギー症状の内容、程度等に応じた対処方法について、患者向け資材において情報提供すること。
- 長期休薬後及び寛解中止後の再発例に対して本剤を再投与する場合は、安全性を考慮して増量期の用法・用量から医師の監督の下で再開することを医師向け資材において情報提供すること。

機構は、審査報告（1）に記載した事項及び上記の事項を踏まえ、安全対策を再整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

（3）製造販売後調査等について

本剤の臨床使用に際しては、審査報告（1）「4. 臨床に関する資料（i）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（1）有効性について、（2）用法・用量について」の項における記載のとおり、長期投与時の寛解の達成・維持、寛解を長期間維持するために必要な投与期間、効果不十分の判断時期、再投与時の有効性及び安全性等を明らかにすることが今後の重要な検討課題であり、製造販売後に、可能な限り情報収集する必要があるとの機構意見は専門委員からも支持され、機構は、これらについて検討可能な長期の製造販売後調査等を計画するよう申請者に指示した。

申請者は、スギ花粉症患者を対象に、本剤投与下の観察期間を2年（2シーズン）、目標症例数を2000例とする長期の特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤の有効性及び安全性データを収集し、シーズン毎の有効性の推移、副作用等による短期中止後又は寛解中止後の再投与時の有効性及び安全性等を検討すること、また、ショック、アナフィラキシー、本剤に対するアレルギー反応等の有害事象についても情報収集を行うこと等を説明した。さらに、寛解中止後の有効性の維持、寛解を維持するために必要な投与期間等について検討するため、3年（3シーズン）以上の臨床試験を実施する予定である旨を説明した。

機構は、これらの使用成績調査及び臨床試験を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に提供すべきと考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は6年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] スギ花粉症（減感作療法）

[用法・用量] 1. 増量期（1～2週目）

通常、成人及び12歳以上の小児には、増量期として投与開始後2週間、以下の用量を1日1回、舌下に滴下し、2分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがい・飲食を控える。

| 1週目増量期 | | 2週目増量期 | |
|--------------------------------|--------|----------------------------------|--------|
| シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル | | シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL ボトル | |
| 1日目 | 0.2 mL | 1日目 | 0.2 mL |
| 2日目 | 0.2 mL | 2日目 | 0.2 mL |
| 3日目 | 0.4 mL | 3日目 | 0.4 mL |
| 4日目 | 0.4 mL | 4日目 | 0.4 mL |
| 5日目 | 0.6 mL | 5日目 | 0.6 mL |
| 6日目 | 0.8 mL | 6日目 | 0.8 mL |
| 7日目 | 1 mL | 7日目 | 1 mL |

2. 維持期（3週目以降）

増量期終了後、維持期として、シダトレンスギ花粉舌下液2,000 JAU/mLパックの全量（1 mL）を1日1回、舌下に滴下し、2分間保持した後、飲み込む。その後5分間は、うがい・飲食を控える。

[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。