シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU
シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
鳥居薬品株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

鳥居薬品株式会社

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び
添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

鳥居薬品株式会社

1.5 の略号及び用語の定義一覧

略号		
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
IFN-γ	Interferon-γ	インターフェロン γ
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG4	Immunoglobulin G4	免疫グロブリン G4
IL-4	Interleukin-4	インターロイキン 4
IL-5	Interleukin-5	インターロイキン 5
IL-10	Interleukin-10	インターロイキン 10
IL-12	Interleukin-12	インターロイキン 12
JAU	Japanese allergy units	日本アレルギー学会アレルゲン検討委員会で規定したアレルゲン活性単位
QOL	Quality of life	生活の質
SCIT	Subcutaneous immunotherapy	皮下注射によるアレルゲン免疫療法
SLIT	Sublingual immunotherapy	舌下投与によるアレルゲン免疫療法
TGF-β	Transforming growth factor-β	トランスフォーミング増殖因子 β
Th1 細胞	T helper type 1 cell	1 型ヘルパーT 細胞
Th2 細胞	T helper type 2 cell	2 型ヘルパーT 細胞
TNOSMS	Total nasal ocular symptom medication score	総合鼻眼症状薬物スコア
TNSMS	Total nasal symptom medication score	総合鼻症状薬物スコア
Treg 細胞	Regulatory T cell	制御性 T 細胞

用語の定義	
TO-206	原薬及び製剤の開発コード
TO-206 原薬	スギ花粉から[redacted]を使用して抽出した液の[redacted]
TO-206 錠	TO-206 原薬から凍結乾燥法により製造された速溶性の SLIT 用錠剤で，添加物としてゼラチン，マンニトール及び pH 調節剤を含む。
TO-194SL	シダトレン® 3 品目の原薬及び製剤の開発コード
TO-194SL 製剤	シダトレン®と同一の製剤。194-3-1 試験及び 194-4-1 試験における使用製剤名として記載。
シダトレン®	鳥居薬品株式会社が製造販売する SLIT 用製剤で，シダトレン®スギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル，同 2,000 JAU/mL ボトル及び同 2,000 JAU/mL パックの 3 品目がある。
既存スギ花粉エキス製剤	鳥居薬品株式会社が製造販売する SCIT 用製剤で，治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200 JAU/mL 及び同 2,000 JAU/mL の 2 品目がある。
ミティキュア®	鳥居薬品株式会社が製造販売する SLIT 用製剤で，ミティキュア®ダニ舌下錠 3,300 JAU，同 10,000 JAU の 2 品目がある。
[^{125}I]Cry j 1	^{125}I で標識した Cry j 1
Cry j 1	スギ花粉中に存在する主要アレルゲンの一つである糖たん白質
Cry j 2	スギ花粉中に存在する主要アレルゲンの一つであるたん白質
日本アレルギー学会	一般社団法人日本アレルギー学会（Japanese society of allergology）

評価期間の定義	
症状ピーク期	1 週間の総合鼻症状薬物スコア（TNSMS）の積算値を 1 日毎にスライドさせて算出し，最も TNSMS の積算値が高かった 1 週間
期間 A	症状ピーク期＋前後 1 週間（合計 3 週間/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）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 TO-206 開発の経緯

TO-206 錠は，（1）シダトレン®スギ花粉舌下液（以下，シダトレン®）と同じスギ花粉を原料とした，（2）シダトレン®の 2,000 JAU よりも高力価の 5,000 JAU，10,000 JAU を含有することが可能となった，（3）速溶性の凍結乾燥錠（舌下投与後，口腔底で速やかに溶解する）で，（4）室温で長期保存が可能となった利便性の高い，スギ花粉舌下錠である。

当社は 1963 年 4 月より各種アレルゲンの SCIT（Subcutaneous immunotherapy）用製剤を販売しており，スギ花粉の SCIT 用製剤については，1969 年 1 月に「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」の販売を開始した。その後，一般社団法人日本アレルギー学会がスギ花粉エキスの標準化を行ったことを受けて，2000 年 1 月に国内初の「標準化」アレルゲン製剤となる「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，同 200 JAU/mL」（以下，既存スギ花粉エキス製剤）の販売を開始した。

しかしながら，SCIT は，頻度は低いもののアナフィラキシーショック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り患者への負担が大きいこと，さらに薬剤調製と準備に手間がかかることなどが課題であった。このため，厚生労働省健康局疾病対策課，東京都福祉保健局健康安全室環境保健課，一般社団法人日本アレルギー学会及びアレルゲン免疫療法を実施している医師から，スギ花粉症に対して SCIT に比べ重篤な副作用が発現する可能性が低い投与方法である SLIT（Sublingual immunotherapy）用製剤の開発に関する強い要望が当社に寄せられていた。

そこで当社は，SCIT より安全性が高いとされており，投与に際して患者への負担も少ない SLIT 用スギ花粉エキス製剤（開発コード：TO-194SL）の開発に着手し，「シダトレン®スギ花粉舌下液」として 2014 年 10 月より販売するに至った。

しかし，液剤であるシダトレン®は，製剤上の理由から 2,000 JAU/mL より高濃度の製剤を供給することが困難であったこと，シダトレン®開発当時国内では既存スギ花粉エキス製剤を転用した SLIT の臨床研究において，2,000 JAU の有効性及び安全性が示唆されていたこと [1), 2)]から，開発時には維持用量を 2,000 JAU に固定した第 III 相臨床試験における有効性の検証及び安全性の確認にとどまり，2,000 JAU よりも高用量での検討ができなかったという課題があった。

このような背景及び海外の SLIT 用錠剤の成績 [3), 4)]から 2,000 JAU よりも高用量であればより高い効果を示すと期待できると考えられたことから，シダトレン®と比べてより高力価で，さらに，利便性に優れた SLIT 用製剤の開発に着手した。

製剤技術を検討した結果，既に欧州にて販売されていたイネ科花粉 SLIT 用錠剤 Grazax®や当時当社が開発中であったミティキュア®ダニ舌下錠（2015 年 9 月製造販売承認を取得）で用いられている口腔内速溶製剤技術 Zydis®（Catalent U.K. Swindon Zydis Limited 社が開発）が最適であると判断した。Zydis®を応用した凍結乾燥錠は，多孔性のマトリックス構造であり，少量の唾液で瞬時に溶解する特徴がある。この技術の導入により，シダトレン®2,000 JAU と同力価の錠剤，さらに高力価の 5,000 JAU 及び 10,000 JAU を含有する，室温保存が可能な速溶錠の製剤化に成功した。

TO-206 錠とシダトレン®は剤形の違いこそあるものの，同じスギ花粉を原料とした製剤である。その主要アレルゲンは Cry j 1 及び Cry j 2 であり，同じ力価であれば両剤の本質は変わらない。

以上より，TO-206 錠の開発においては，シダトレン®開発時［TO-194SL 第 III 相臨床試験（194-3-1 試験）］には実施できなかった「スギ花粉舌下製剤」としての用量反応関係の検討も含めることとして，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と協議を重ねながら，臨床開発を 20[redacted] 年 [redacted] 月から開始した。なお，SLIT の 12 歳未満の小児への適応について医療関係者からの要望が強く，TO-206 錠においても小児に対する早急な開発が求められていたことから，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と協議の上，5 歳以上の小児も第 II/III 相臨床試験に含めることとした。

スギ花粉症は日本スギ（*Cryptomeria japonica* D. Don）を原因アレルゲンとする日本特有の疾患であることから，TO-206 錠は国内のみで開発を行っており，海外において開発は行っていない。

1.5.1.1　TO-206 錠の有効性及び安全性

TO-206 錠 2,000，5,000 及び 10,000 JAU の 3 用量を維持用量とした国内第 II/III 相臨床試験（206-2-1 試験）において，1 年目の期間 A（花粉飛散期間の症状ピーク期及びその前後 1 週間）の総合鼻症状薬物スコア（TNSMS）の最小二乗平均値は，TO-206 錠のいずれの実薬投与群においても，プラセボ群と比較して有意な差が認められ，TO-206 錠の優越性が検証された。TO-206 錠 5,000 及び 10,000 JAU 群の効果は同程度であり，いずれも 2,000 JAU 群と比較して有意な差を示した。また，同一シーズンに評価した TO-206 錠 2,000 JAU（206-2-1 試験）とシダトレン®2,000 JAU［TO-194SL 製造販売後臨床試験（194-4-1 試験）］の成績を比較したところ，臨床効果が同程度であることを確認した。

さらに，TO-206 錠 2,000 JAU の有効性は TO-194SL 第 III 相臨床試験（194-3-1 試験）における 1 シーズン目と同程度であり，TO-206 錠 5,000 及び 10,000 JAU の 1 シーズン目の有効性は，194-3-1 試験における 2 シーズン目と同程度であったことから，TO-206 錠 5,000 及び 10,000 JAU はシダトレン®よりも短期間の投与で十分な効果を示すと考えられた。

安全性については，TO-206 錠 2,000，5,000 及び 10,000 JAU のいずれの投与群においても死亡，アナフィラキシー及びアナフィラキシーショックは認められなかった。また，TO-206 錠の実薬投与群間で副作用の事象，発現率，重症度，発現時期に大きな差はなく，安全性プロファイルはいずれも良好であった。

低年齢層小児（5～11 歳）を含む小児（5～17 歳）における有効性及び安全性は，成人（18～64 歳）と同様であった。

以上より，有効性及び安全性を考慮し，TO-206 錠の維持期の至適用量は 5,000 JAU が適切であると考えた。

1.5.1.2　TO-206 の特徴及び医療上の有用性（臨床的位置付け）

TO-206 錠は，現在スギ花粉症に対して一般的に実施されている薬物による対症療法とは異なり，スギ花粉症を根治あるいは長期寛解させる可能性のある SLIT 用錠剤である。

TO-206 錠 5,000 JAU は 5 歳以上の小児を含むスギ花粉症患者に対して有効性が検証され，良好な安全性プロファイルが確認された。また，TO-206 錠 2,000 JAU とシダトレン®2,000 JAU は臨床効果が同程度であることが確認でき，さらに，TO-206 錠 5,000 JAU はシダトレン®と比較して短期間の投与でより高い有効性を示した。以上のことから TO-206 錠 5,000 JAU は，より高い有効性を求める医師及び患者の治療の選択肢を増やすという点において，臨床上有用な薬剤である。

また，シダトレン®は，増量期の 2 週間にポンプ付きボトル容器を用いて患者が段階的な増量（毎日又は隔日）を行う煩雑さがあること，舌下の保持時間が 2 分間と長いことなど患者の負担が少なくない薬剤である。一方，TO-206 錠は，「投与開始後 1 週間は 2,000 JAU を 1 日 1 回 1 錠，投与 2 週目以降は，5,000 JAU を 1 日 1 回 1 錠，舌下にて 1 分間保持する」というより簡便な用法及び用量であり，患者の負担が軽減し，アドヒアランスの向上に繋がる。

さらに，舌下投与後，速やかに溶解する速溶錠とすることで，誤って錠剤のまま飲み込むリスクが軽減される。また，シダトレン®と比較して安定性が向上し，室温保存が可能となったことで，医療機関や調剤薬局，患者や家族による薬剤保管の負担が軽減される。

以上，TO-206 錠 5,000 JAU は成人及び 5 歳以上の小児のスギ花粉症患者に対するアレルゲン免疫療法薬であり，既存治療の SLIT 用液剤であるシダトレン®と比較して有効性が高く，利便性も向上した SLIT 用速溶錠である。本剤は，スギ花粉症の治療において，臨床的有用性が高く，医師及び患者に対して新たな治療の選択肢を与える薬剤であり，シダトレン®に代わる，標準的なスギ花粉舌下製剤として臨床的に位置付けられると想定される。

表 1.5.1-1　　シダトレン®2,000 JAU と TO-206 錠 5,000 JAU の臨床的位置付け

	シダトレン®2,000 JAU	TO-206 錠 5,000 JAU
有効性	・1 年目でプラセボに比し 18%TNSMS が減少*（TO-206 錠 2,000 JAU と同程度の効果） ・2 年目でプラセボに比し 30%TNSMS が減少* ・小児（5～11 歳）に対する有効性は確立していない	・1 年目でプラセボに比し 32% TNSMS が減少* ・小児（5～11 歳）でも有効
安全性	・成人及び 12 歳以上の小児で良好な安全性プロファイル （5～11 歳の小児に対する安全性は確立していない）	・成人及び 5 歳以上の小児で良好な安全性プロファイル
品質	・液剤 ・冷蔵保存（2～8°C）で 24 箇月安定	・錠剤（速溶錠で，服薬利便性に優れる） ・室温保存で長期安定（最長 36 箇月予定）

*：CTD 2.5 の表 2.5.4.5-8 参照

1.5.2　スギ花粉症の社会的背景と疫学

1.5.2.1　スギ花粉症と社会的背景

スギ花粉症は，典型的なⅠ型アレルギー症状を呈し，スギ花粉飛散期には，くしゃみ，鼻汁，鼻閉といった鼻症状に加え，眼のかゆみ，涙目といった眼症状，喉のかゆみといった咽頭症状，全身のかゆみや乾燥といった皮膚症状を引き起こし，これらの症状が一日中続くことが知られている。致命的な疾患ではないものの，患者のQOL，ひいては労働生産性を著しく低下させ，一度発症するとほとんどの場合において自然治癒しないとされている。また，その有病率は，日本国民の20%を超えていると推測されており，小児におけるスギ花粉症の有病率も増加していることから，将来的にも更に増加することが懸念され，その対処が急がれている。これらの背景を踏まえ，2014年6月にはアレルギー疾患対策基本法が公布され，その中で基本的施策の一つとして花粉症を含むアレルギー疾患の重症化の予防及び症状の軽減が掲げられており，国をあげてアレルギー疾患に対する取り組みがなされている。

1.5.2.2　スギ花粉症の疫学

スギ花粉症は1964年に斎藤らによって初めて報告[5)]された疾患であり，日本スギ（*Cryptomeria japonica* D. Don）の花粉を原因抗原として発症するアレルギー性の鼻炎及び結膜炎の総称である。

この疾患は，日本固有種である日本スギの花粉が原因であることから，世界に類を見ない日本特有のアレルギー疾患となっている。

林野庁のデータでは，スギ人工林は，国土の約7割を占める森林面積の18%と全国に分布し，北海道と沖縄を除き日本中に広く存在している。スギ林面積自体は増えていないが，花粉を多く飛散させる樹齢30年生以上の森林面積が現在も増え続けているため，今後も花粉量の増加が懸念されている。スギ花粉は春季に大量の花粉がまとまって飛散し，その飛距離が数十～数百キロメートルに及ぶため，花粉発生地から離れた都市部においても多くの人が発症する[6)]ことから，全国に広まっている。

スギ花粉症患者数は1980年以降増加が認められており，近年では特に増加している。全国の耳鼻咽喉科医とその家族を対象に2008年に行った調査[7)]によると，スギ花粉症の有病率は26.5%であり，1998年に実施された同調査では16.2%であったことを考えると，最近の10年間では，毎年1%ずつ患者が増加した可能性が示唆されている。

さらに，京都府下で1994年から2008年に同一小中学校の生徒を対象として行った調査によると，スギ花粉症の有病率は9～13%から25～29%へと増加していたことが報告されている[8)]。

スギ花粉症の感作，発症は若年化しており自然治癒も少ないため，患者が累積し有病率の増加につながっていると考えられる。

1.5.3　スギ花粉症の診断と治療

スギ花粉症の診断は，一般に問診，鼻鏡検査，血清特異的 IgE 抗体検査，皮内テスト，スクラッチテスト，誘発テスト等により，疾患の原因となる抗原（アレルゲン）がスギ花粉であることを特定することによって行う。

スギ花粉症の治療は，アレルゲンの除去･回避，薬物療法，手術療法及びアレルゲン免疫療法などにより行われるが，現状ではアレルゲンの除去・回避と薬物療法による対症療法が治療の中心である。また，抗原の除去･回避は花粉の完全な除去が困難であること，薬物療法は対症療法であり，毎年の花粉症症状の発現を防ぐことができないこと，手術療法は再発の可能性があることなど，いずれもスギ花粉症を根治あるいは長期寛解させるまでには至っていない。

一方，疾患の原因となるアレルゲンを直接治療に用いるアレルゲン免疫療法は，対症療法とは異なりスギ花粉症を根治あるいは長期寛解させる可能性のある唯一の治療法であるとされており，基本治療の一つとされている。

花粉症の標準治療は，鼻アレルギー診療ガイドライン[8)]（表 1.5.3-1）に準じて行われ，予測されるスギ花粉飛散数と最も症状が強い時期の病型及び重症度から使用薬剤を選択する。また，必要に応じて初期療法も選択されている。

表 1.5.3-1　　重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択

<table>
<tr><td>重症度</td><td>初期療法</td><td>軽症</td><td colspan="2">中等症</td><td colspan="2">重症・最重症</td></tr>
<tr><td>病型</td><td></td><td></td><td>くしゃみ・鼻漏型</td><td>鼻閉型または鼻閉を主とする充全型</td><td>くしゃみ・鼻漏型</td><td>鼻閉型または鼻閉を主とする充全型</td></tr>
<tr><td rowspan="5">治療</td><td rowspan="3">(1) 第 2 世代抗ヒスタミン薬
(2) 遊離抑制薬
(3) 抗 LTs 薬
(4) 抗 PGD_2・TXA_2 薬
(5) Th2 サイトカイン阻害薬

くしゃみ･鼻漏型には(1), (2), 鼻閉型または鼻閉を主とする充全型には(3), (4), (5)のいずれか 1 つ。</td><td>(1) 第 2 世代抗ヒスタミン薬
(2) 鼻噴霧用ステロイド薬

(1)と点眼薬で治療を開始し，必要に応じて(2)を追加。</td><td>第 2 世代抗ヒスタミン薬
＋
鼻噴霧用ステロイド薬</td><td>抗 LTs 薬または抗 PGD_2・TXA_2 薬
＋
鼻噴霧用ステロイド薬
＋
第 2 世代抗ヒスタミン薬</td><td>鼻噴霧用ステロイド薬
＋
第 2 世代抗ヒスタミン薬</td><td>鼻噴霧用ステロイド薬
＋
抗 LTs 薬または抗 PGD_2・TXA_2 薬
＋
第 2 世代抗ヒスタミン薬

必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の 1～2 週間に限って用いる。鼻閉が特に強い症例では経口ステロイド薬を 4～7 日間処方で治療開始することもある。</td></tr>
<tr><td colspan="3">点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬</td><td colspan="2">点眼用抗ヒスタミン薬，遊離抑制薬またはステロイド薬</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td><td colspan="2">鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術</td></tr>
<tr><td colspan="6">アレルゲン免疫療法</td></tr>
<tr><td colspan="6">抗原除去・回避</td></tr>
</table>

遊離抑制薬：ケミカルメディエーター遊離抑制薬。

抗 LTs 薬：抗ロイコトリエン薬。

抗 PGD_2・TXA_2 薬：抗プロスタグランジン D_2・トロンボキサン A_2 薬。

（鼻アレルギー診療ガイドライン 2013　表 35 を一部改変）

1.5.4　アレルゲン免疫療法（減感作療法）

アレルゲン免疫療法は，アレルギー性鼻炎や喘息に代表されるアレルギー疾患に対して，疾患の原因となるアレルゲンを直接治療に用いる療法であり，アレルゲンを少量から投与し，徐々に増量し，アレルゲンに対する反応を減弱させることにより，アレルギー反応の進展を防ぐことを目的とする治療法である [9]。アレルゲン免疫療法は対症療法とは異なり，アレルギー疾患を根治あるいは長期寛解させる唯一の治療法であるとされている。

アレルゲン免疫療法は，皮下注射によるアレルゲン免疫療法（SCIT）と舌下投与によるアレルゲン免疫療法（SLIT）の大きく 2 つに分類される。本邦においても，1963 年 4 月より当社が各種アレルゲンの SCIT 用製剤の販売を開始した。治療用のスギ花粉エキスについては，1969 年 1 月から販売を開始し，その後標準化の検討を行い，2000 年 1 月にスギ花粉の主要抗原である Cry j 1 量を一定の範囲で含有する「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，同 200 JAU/mL」の販売を開始した。さらに，2014 年 10 月から SLIT 用製剤であるシダトレン®スギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル，同 2,000 JAU/mL ボトル，同 2,000 JAU/mL パックの販売を開始し，スギ花粉症の治療に用いられている。

1.5.5　アレルゲン免疫療法の臨床的位置付けとメカニズム

1.5.5.1　SCIT と SLIT の臨床的位置付け

従来，アレルゲン免疫療法は，SCIT が中心であった。SCIT は，1911 年に Noon ら [10]が初めて報告して以来 100 年以上の歴史のある治療法であるが，頻度は低いもののアナフィラキシーショック等の重篤な副作用の発現があること，注射による疼痛が持続すること，極低用量から開始して徐々に維持量まで増量する必要があるため，維持期に至るまでに長期間，頻回の通院が必要であり，患者への負担が大きいこと，さらに薬剤調製と準備に手間がかかること等の課題があった。

このためヨーロッパを中心に，注射以外の投与方法が検討され，1986 年には SLIT の最初の臨床試験成績が報告された [11]。その後，数多くの SLIT の臨床試験が実施され，1993 年には European Academy of Allergy and Clinical Immunology（EAACI）が Position paper にて，SLIT はアレルゲン免疫療法に最も適した投与経路であることを報告し [12]，1998 年には WHO が [9]，2001 年には WHO - ARIA（Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma）[13]が，SLIT は成人及び小児において SCIT の代替可能な治療法であることを報告している。SCIT 及び SLIT の有効性に関しては，複数のメタ解析 [14)~18)]から，アレルギー性鼻炎及び喘息患者において，SCIT 及び SLIT ともに有効であることが明らかになっている。その後，2013 年の世界アレルギー機構（WAO）の Position paper[19]においても小児も含めた SLIT の有用性が明記され，現在では，SLIT がアレルゲン免疫療法の代表的な投与方法として確立されている。

SCIT 及び SLIT の安全性に関しては，SCIT では，注射部位の痛みや局所反応の他に，全身性のアレルギー症状や稀にアナフィラキシーショックを発現することがあり，死亡例も報告されている。また，5 歳未満の小児に対しては安全性の面から相対的禁忌とされている [9), 20)~22)]。投与は極低用量から開始して徐々に維持量まで増量する必要があるため，維持期に至るまでに長期間，頻回に通院しなければならない。一方 SLIT では，有害事象は投与部位に関連した局所反応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，全身性のアレルギー

症状やアナフィラキシーの発現はSCITに比べはるかに少なく，これまでに死亡例は報告されていない。なお，5歳未満の小児でもSLITの安全性プロファイルは変わらないことが示唆されている[23]。

SLITはSCITに比べて安全性に優れていることから，在宅での投与が可能とされている[19]。今日，SLITが海外で普及してきた理由としては，SCITと比較した安全性の高さによるところが大きいと推察される。

SCITと比較したSLITの最大のメリットは，アレルギー反応による全身性の副作用を発現する可能性が低い点にあると言える。

1.5.5.2　アレルゲン免疫療法の効果発現メカニズム

アレルゲン免疫療法は，I型アレルギーに対して有効性が示されているものの，その効果発現メカニズムは未だ十分に解明されていない。しかしながら，Th1細胞（1型ヘルパーT細胞）とTh2細胞（2型ヘルパーT細胞）のバランスの改善，Treg細胞（制御性T細胞）の活性化，特異的IgEの産生抑制，アレルゲンに対するIgGやIgA等の遮断抗体の産生など，免疫応答の変容を導くことが知られており，これらがアレルゲン免疫療法の効果発現メカニズムに関与していると考えられている[9), 19), 24)]。なお，詳細は「1.5.7.1　薬理試験」に記載した。

1.5.6　品質に関する試験

TO-206 原薬の品質試験は鳥居薬品株式会社で実施した。

TO-206 原薬の安定性試験は，平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に準拠し，長期保存試験（5°C）を 20[redacted] 年 [redacted] 月より開始した。原薬は長期保存試験の結果，18 箇月安定であった。なお，長期保存試験は継続中である。

TO-206 錠の製剤の品質試験は，鳥居薬品株式会社にて実施した。

TO-206 錠の製剤の安定性試験は，平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に準拠し，長期保存試験（25°C，60%RH），加速試験（40°C，75%RH）及び苛酷試験（光）を 20[redacted] 年 [redacted] 月より開始した。これら加速試験の結果及び長期保存試験の途中経過に基づき，暫定的に製剤の有効期間を室温で 18 箇月と設定した。なお，長期保存試験は継続中である。

1.5.7　非臨床試験の概略

1.5.7.1　薬理試験

TO-206 原薬の有効成分の本体は，スギ花粉の主要アレルゲン Cry j 1 及び Cry j 2 を含むアレルゲンたん白質である。同様のアレルゲンたん白質を含有する既存スギ花粉エキス製剤の舌下投与による臨床研究[1), 2), 25)~29)]及び TO-194SL の第 III 相臨床試験（194-3-1 試験）[30)]において，スギ花粉症への有効性は明らかである。したがって，本薬はスギ花粉症に対して有効であると判断し，本薬の効力を裏付ける試験は実施していない。

また，既存スギ花粉エキス製剤を用いた臨床研究及び 194-3-1 試験において，スギ花粉由来成分によるヒトでの副作用は把握されている。さらに，TO-206 原薬を用いた毒性試験において，副次的薬理作用を示唆する変化及び安全性薬理作用に関する異常は認められていない。以上より，本薬の副次的薬理試験及び安全性薬理試験は実施していない。

アレルゲン免疫療法は，アレルギー性鼻炎や喘息に代表されるアレルギー疾患に対して，疾患の原因となるアレルゲンを直接治療に用いる療法である。アレルゲン免疫療法は対症療法とは異なり，アレルギー疾患を根治あるいは長期寛解させる可能性のある唯一の治療法であるとされる。SLIT の作用発現機序は未だ十分に解明されていないが，公表文献により以下のように考察される。

(1) 抗原提示細胞によるアレルゲンの捕捉

SLIT の作用発現機序の起点は，舌下粘膜下の樹状細胞によるアレルゲンたん白質の捕捉と考えられている。舌下に投与されたアレルゲンたん白質は，樹状細胞により取り込まれ断片化された後，主要組織適合遺伝子複合体と結合し所属リンパ節にて T 細胞に抗原提示される。

(2) アレルギー反応の抑制

アレルゲンたん白質を取り込んだ樹状細胞による T 細胞への抗原提示により，以下に示す免疫応答が誘導され，アレルギー反応が抑制されると考えられている[19), 24), 31), 32)]。

1) Th2 細胞増加の抑制及び Th1 細胞の増加

Th1 細胞から I 型サイトカイン（IFN-γ，IL-12）の分泌が増加し，II 型サイトカイン（IL-4，IL-5）の分泌が抑制される。また，Th2 細胞増加は抑制され，相対的に Th1 細胞が増加する。

2) Treg 細胞の誘導

抑制性サイトカイン IL-10 及び TGF-β を分泌する Treg 細胞が増加する。IL-10 及び TGF-β は，B 細胞の IgE 産生を抑制し，さらに抗原特異的 IgG 及び IgA の産生を促進する。

3) 抗原特異的 IgG 及び IgA の増加

抗原特異的 IgG 及び IgA が増加する。抗原特異的 IgG（特に IgG4）は，抗原特異的 IgE と競合し，IgE を介した肥満細胞からの脱顆粒を抑制し，また，肥満細胞及び好塩基球の抑制性受容体 FcγRIIb を介して炎症性物質の分泌を抑制する。なお，抗原特異的 IgA は単球や鼻粘膜からの IL-10 の産生を促進することで炎症を抑制する。

1.5.7.2　薬物動態試験

TO-206 原薬はスギ花粉から[redacted]を使用して抽出した液の[redacted]であり，その有効成分の本体はシダトレン®及び既存スギ花粉エキス製剤と同様に主要アレルゲン Cry j 1 及び Cry j 2 を含むアレルゲンたん白質である。一般に，舌下に投与されたアレルゲンたん白質は，舌下粘膜下の樹状細胞による取り込み及び断片化を経て，T 細胞に抗原提示されること [33]並びに口腔粘膜を介した血液への受動拡散による吸収効率は極めて低いことが知られている [34), 35)]。また, シダトレン ® 開発時に実施したラットにおける[^{125}I]Cry j 1 皮下及び舌下投与後の薬物動態試験から，舌下投与された[^{125}I]Cry j 1 の放射能を指標とした血中への移行は皮下投与に比べて極めて低いこと，血中に[^{125}I]Cry j 1 は検出されないことが確認されている。したがって，本薬を用いた薬物動態試験は実施していない。

1.5.7.3　毒性試験

TO-206 原薬の毒性評価を目的に，反復投与毒性試験（ラット 4 週間反復経口投与毒性試験，ラット 26 週間反復経口投与毒性試験，サル 2 週間反復経口投与毒性試験），遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験，ラット小核試験），生殖発生毒性試験（ラット胚・胎児発生に関する試験）及び局所刺激性試験（ウサギ 7 日間反復舌下投与局所刺激性試験）を実施した。なお，単回投与毒性試験は実施しなかったが，小核試験において，ラットに TO-206 原薬の高用量を経口投与した時の急性毒性兆候に関して評価した。

いずれの試験についても，最高用量まで本薬に起因する毒性所見は認められず，TO-206 錠の臨床使用に特段の懸念はないと判断した。

1.5.8　臨床試験の概略

1.5.8.1　独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言

TO-206 錠の開発は，開発の各段階において独立行政法人医薬品医療機器総合機構との協議を行い，その助言を踏まえて臨床試験を実施した。現在までに以下のとおり [redacted] にわたって対面助言が実施されている。

[redacted]
治験相談番号：[redacted]
対面助言区分：[redacted]相談[redacted]
相談実施年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
相談記録：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　薬機審長発第[redacted]号

[redacted]
治験相談番号：[redacted]
対面助言区分：[redacted]相談[redacted]
相談実施年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
相談記録：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日薬機審長発第[redacted]号

[redacted]
治験相談番号：[redacted]
対面助言区分：[redacted]相談[redacted]
相談実施年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
相談記録：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日薬機審長発第[redacted]号

[redacted]相談[redacted]することとされた。しかしながら，[redacted]することとした。

[redacted]相談[redacted]が合意された。

[redacted]相談[redacted]とされた。

1.5.8.2　臨床試験成績

TO-206 錠を用いた臨床試験として，第 I 相臨床試験（206-1-1 試験）及び第 II/III 相臨床試験（206-2-1 試験）の 2 試験が実施された。TO-206 錠の有効性は 206-2-1 試験の成績を用いて評価した。

なお，TO-206 錠は，「1.5.1 TO-206 開発の経緯」に記載したように TO-194SL 製剤が有する課題を解決した薬剤であり，両剤は極めて類似した薬剤である。このことから，TO-206 錠と TO-194SL 製剤の有効性を比較することとした。

比較のために用いた試験は, TO-194SL 製剤を用いた TO-194SL 第 III 相臨床試験（194-3-1 試験）及び TO-194SL 製造販売後臨床試験（194-4-1 試験）である。194-3-1 試験は TO-194SL 製剤の製造販売承認申請のために実施された試験であるが，206-2-1 試験と同様にプラセボ対照二重盲検比較試験として実施された試験であり，両試験とも期間 A における TNSMS を主要評価項目としていることから比較のために用いた。また, 194-4-1 試験は非盲検で実施している試験であるが, 206-2-1 試験と同一の時期に並行して実施されていることから比較のために用い，206-2-1 試験と同じ期間［Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）まで］のデータを比較した。

1.5.8.2.1　TO-206 第 I 相臨床試験（206-1-1 試験：参考資料）

(1) 試験の概略

試験番号/使用製剤	試験の相（資料区分）	試験の目的	試験デザイン	対象（年齢/性別）	投与方法/投与期間	コホート数/投与量	被験者数
206-1-1/ TO-206 錠	第 I 相（参考資料）	忍容性の検討	プラセボ対照無作為化二重盲検	スギ花粉症患者（20～49 歳/男性）	1 日 1 回舌下投与/ 固定群：7 日間 漸増群：14 日間	7 コホート/ 固定群（4 コホート）：500，2,000，5,000，10,000 JAU 及びプラセボ 漸増群（3 コホート）：500→2,000→5,000 JAU，2,000→5,000→10,000 JAU，2,000→10,000→20,000 JAU 及びプラセボ	各コホート 10 例（実薬 8 例，プラセボ 2 例） 合計 70 例（実薬 56 例，プラセボ 14 例）

試験の進行状況：完了

(2) 試験成績

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

TO-206 錠は，投与量固定群の最高用量である 10,000 JAU の 7 日間投与において，また漸増群の最高用量である 2,000→10,000→20,000 JAU の 14 日間投与においても問題となる副作用は認められなかった。したがって，固定用量の投与では 10,000 JAU までの，漸増法での投与では 20,000 JAU までの忍容性が確認された。

1.5.8.2.2　TO-206 第 II/III 相臨床試験（206-2-1 試験：評価資料）

(1) 試験の概略

試験番号/ 使用製剤	試験の相 (資料区分)	試験の 目的	試験 デザイン	対象 (年齢/性別)	投与方法/ 投与期間	群数/ 投与量	被験者数
206-2-1/ TO-206 錠	第 II/III 相 (評価資料)	有効性 及び 安全性の 検討	プラセボ 対照 無作為化 二重盲検 多施設共同 並行群間 比較	スギ花粉症患者 (5～64 歳/ 男女)	1 日 1 回 舌下投与/ 最大 56 週間	4 群/ (維持用量) 2,000，5,000， 10,000 JAU 及びプラセボ	プラセボ： 259 例 2,000 JAU： 260 例 5,000 JAU： 264 例 10,000 JAU： 259 例

試験の進行状況：進行中

(2) 試験成績：20[redacted]年[redacted]月～Visit 16（20[redacted]年[redacted]月観察日）までの成績

1) 有効性

主要評価項目である期間 A における TNSMS（総合鼻症状薬物スコア）及び重要な副次評価項目である TNOSMS（総合鼻眼症状薬物スコア）において，2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値はプラセボ群と比較して有意に低い値を示し，TO-206 錠の 2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU のプラセボに対する優越性が検証された。また，期間 A における TNSMS 及び TNOSMS において，TO-206 錠の 5,000 JAU 及び 10,000 JAU の効果は同程度であり，いずれも 2,000 JAU に対して有意差が認められた。期間 A における TNSMS の 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群のプラセボ群に対する比率は，各々–21.4%，–32.1%及び–31.2%であり，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群は十分な効果を示した。

症状スコア，薬物スコア，レスキュー薬及び QOL 等のその他の副次評価項目においても，ほぼすべての評価項目で主要評価項目と同様の結果であり，2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群はプラセボ群に対して有意差が認められた。また，小児（5～17 歳）及び低年齢層小児（5～11 歳）においても成人（18～64 歳）と同様の有効性を示すと考えられた。

2) 安全性

死亡例はなく，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象の分析から，特段の留意を必要とする事象は示唆されなかった。また，アレルゲン免疫療法で懸念されるアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックは認められなかった。

重篤な有害事象の発現率，副作用の事象，発現率，重症度，発現時期において，実薬投与群間で大きな差はなく，1 年間投与において問題となる副作用も無かったことから，2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU の安全性プロファイルはいずれも良好であると考えられた。また，小児（5～17 歳）及び低年齢層小児（5～11 歳）においても成人（18～64 歳）と同様に，2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU の安全性プロファイルはいずれも良好であると考えられた。

3) 維持期の臨床用量

TO-206 錠の維持期の臨床用量は 5,000 JAU が適切であると判断した。

1.5.8.2.3　TO-194SL 第 III 相臨床試験（194-3-1 試験：参考資料）

(1) 試験の概略

試験番号/使用製剤	試験の相（資料区分）	試験の目的	試験デザイン	対象（年齢/性別）	投与方法/投与期間	群数/投与量	被験者数
194-3-1/TO-194SL 製剤	第 III 相（参考資料）	有効性及び安全性の検討	プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較	スギ花粉症患者（12～64 歳/男女）	1 日 1 回舌下投与/最長約 83 週間	2 群/（維持用量）2,000 JAU 及びプラセボ	TO-194SL：266 例プラセボ：265 例

試験の進行状況：完了

(2) 試験成績

主要評価項目である期間 A における TNSMS において, TO-194SL 群はプラセボ群と比較して有意に低い値を示し，TO-194SL 製剤のプラセボに対する優越性が検証された。期間 A における TNSMS のプラセボ群に対する TO-194SL 群の比率は，1 シーズン目で–18%，2 シーズン目で–30%であった。

また，症状スコア，薬物スコア，レスキュー薬及び QOL 等のその他の副次評価項目においても，すべての評価項目で主要評価項目と同様の結果であり，TO-194SL 製剤はスギ花粉飛散に伴う鼻症状及び眼症状を緩和してレスキュー薬の使用量を減少させることが明らかとなった。

1.5.8.2.4　TO-194SL 製造販売後臨床試験（194-4-1 試験：参考資料）

(1) 試験の概略

試験番号/使用製剤	試験の相（資料区分）	試験の目的	試験デザイン	対象（年齢/性別）	投与方法/投与期間	群数/投与量	被験者数
194-4-1/TO-194SL 製剤	製造販売後臨床試験（参考資料）	有効性及び安全性の検討	非盲検多施設共同	スギ花粉症患者（12～61 歳/男女）	1 日 1 回舌下投与/最大 42 週間	1 群/（維持用量）2,000 JAU	TO-194SL：233 例

試験の進行状況：進行中

(2) 試験成績：20[redacted] 年 [redacted] 月～Visit 13（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）までの成績

194-4-1 試験における TO-194SL 群の TNSMS の平均値の推移と 206-2-1 試験における TO-206 錠 2,000 JAU 群及びプラセボ群の TNSMS の平均値の推移において，TO-194SL 群の推移と TO-206 錠 2,000 JAU 群の推移は極めて類似し，いずれも TO-206 錠プラセボ群の TNSMS の平均値と比較して低い値で推移した。

また，194-4-1 試験における TO-194SL 群の TNSMS の平均値は，TO-206 錠 2,000 JAU 群の TNSMS の最小二乗平均値と極めて類似した値を示した。

1.5.8.2.5　TO-206 錠と TO-194SL 製剤との比較

206-2-1 試験と 194-4-1 試験及び 194-3-1 試験との期間 A における TNSMS を比較した結果，TO-206 錠 2,000 JAU と TO-194SL 製剤（シダトレン®）は同程度の効果を示した。また，TO-206 錠の 5,000 JAU 及び 10,000 JAU は, TO-194SL 製剤（シダトレン®）よりも効果が強いと考えられ，さらに，TO-206 錠の 5,000 JAU 及び 10,000 JAU は，TO-194SL 製剤（シダトレン®）よりも短期間の投与で十分な効果を示した。

1.5.9　医薬品製造販売承認申請

以上のことより, スギ花粉症患者に対する TO-206 錠の有効性及び安全性が検証できたことから, 以下のとおり製造販売承認申請することとした。

- 販売名
  シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000 JAU
  シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000 JAU

- 効能又は効果
  スギ花粉症（減感作療法）

- 用法及び用量
  通常，成人及び 5 歳以上の小児には，投与開始後 1 週間は，シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000 JAU を 1 日 1 回 1 錠，投与 2 週目以降は，シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000 JAU を 1 日 1 回 1 錠，舌下にて 1 分間保持した後，飲み込む。その後 5 分間は，うがいや飲食を控える。

参考文献

1) Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H, et al. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. Allergol Int. 2008; 57: 265-75

2) Horiguchi S, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Yamamoto H, Kunii N, et al. A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. Int Arch Allergy Immunol. 2008; 146: 76-84.

3) Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118: 434-40.

4) Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 1338-45.

5) 斎藤洋三ら. 栃木県日光地方におけるスギ花粉症 Japanese Cedar Pollinosis の発見. アレルギー. 1964; 13: 16-8

6) 増山敬祐, 藤枝重治, 太田伸男, 岡野光博, 上條篤, 後藤穣, 他. アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針. 日鼻誌. 2014; 53: 579-600.

7) 馬場廣太郎, 中江公裕. 鼻アレルギーの全国疫学調査 2008（1998 年との比較）－耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として－. Prog Med. 2008; 28: 2001-12.

8) 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－2013 年版（改訂第 7 版）2013 年 1 月 15 日改訂第 7 版株式会社ライフ・サイエンス.

9) WHO position paper, Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva: January 27-29 1997. Allergy 1998; 53(44 Suppl): 1-42.

10) Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911; 1: 1572-3.

11) Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. Clin Allergy. 1986; 16: 483-91.

12) Malling H, Weeke B. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Position paper: Immunotherapy. Allergy 1993; 48 (Suppl): 9-35.

13) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. Aria Workshop Group; World Health Organization. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108(5 Suppl): S147-334.

14) Calderón MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD001936.

15) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD001186.

16) Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD002893.

17) Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). Allergy. 2011; 66:740-52.

18) Bona DD, Plaia A, Leto-Barone MS, Piana SL, Lorenzo GD. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A meta-analysis–based comparison. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130: 1097-107.

19) WAO position paper, Sub-Lingual Immunotherapy World Allergy Organization Position Paper 2013 update. WAO Journal November 2014, 7; 6.

20) Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. J Allergy Clin Immunol. 1993; 92 (1 Pt 1): 6-15.

21) Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). J Allergy Clin Immunol. 1987; 79: 660-77.

22) Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 1129-36.

23) Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. Clin Exp Allergy. 2005; 35: 560-4

24) Bahceciler NN, Cobanoglu N. Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma. Immunotherapy. 2011; 3: 747-56.

25) スギ花粉症の舌下減感作療法の臨床研究報告書. 2009;10 月　東京都福祉保健局発行.

26) 阪口雅弘, 岡本美孝, 中山俊憲, 大久保公裕, 安枝浩, 斎藤三郎 他. 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, 舌下免疫療法における臨床試験および作用機序の解析に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）総合研究報告書. 2009; 54-64.

27) 湯田厚司, 宮本由起子, 萩原仁美, 服部玲子, 大久保公裕. 小児スギ花粉症に対する抗原特異的舌下免疫療法. アレルギー. 2009; 58: 124-32.

28) 藤枝重治, 野口恵美子, 牧野友香, 湯田厚司. リアルタイムモニター飛散数の情報のあり方の研究と舌下ペプチド・アジュバント療法の臨床研究, 舌下免疫療法における網羅的蛋白解析と経年的効果の検討. 厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）総合研究報告書. 2009; 183-6.

29) 岡本美孝, 藤村孝志, 稲嶺絢子, 米倉修二. 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, スギ花粉エキスによる舌下免疫療法の有効性とバイオマーカーの検討. 厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）総括・分担研究報告書. 2010; 12-4.

30) Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, Hashiguchi K, Goto M, Otsuka T, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. Int Arch Allergy Immunol. 2015; 166: 177-88.

31) Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. Hum Vaccin Immunother. 2012; 8: 1499-512.

32) Allam JP, Novak N. Local immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011; 11: 571-8.

33) Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. Allergy. 2006; 61: 151-65

34) Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P, et al. Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. J Allergy Clin Immunol. 1997; 100: 122-9

35) Bagnasco M, Altrinetti V, Pesce G, Caputo M, Mistrello G, Falagiani P, et al. Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers. Int Arch Allergy Immunol. 2005; 138: 197-202

開発の経緯表（品質）

別紙

区分	試験報告書	試験項目または試験名	[redacted]	担当会社	[redacted]
第三部（M3）	3.2.S.2	原薬 製造方法の検討		鳥居薬品株式会社	
				[redacted]	
	3.2.S.3	原薬 品質に関する検討		鳥居薬品株式会社	
	3.2.S.4	原薬 品質に関する検討		鳥居薬品株式会社	
	3.2.S.5	原薬 品質に関する検討		鳥居薬品株式会社	
	3.2.S.7	原薬 安定性に関する検討		鳥居薬品株式会社	
	3.2.P.3	製剤 製造方法の検討		[redacted]	
	3.2.P.4	製剤 製造方法の検討		[redacted]	
	3.2.P.5	製剤 品質に関する検討		[redacted]	
				鳥居薬品株式会社	
	3.2.P.8	製剤 安定性に関する検討		鳥居薬品株式会社	

開発の経緯表（非臨床）

別紙

区分	試験報告書	試験項目または試験名			担当会社
第四部（M4）	4.2.2.2-1	薬物動態	吸収	[^{125}I]Cry j 1 のラットにおける薬物動態試験	[redacted]
	4.2.3.2-1	毒性	反復投与毒性	TO-206 のラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験	[redacted]
	4.2.3.2-2			ELISA 法によるラット血清中 Cry j 1 定量法バリデーション及び投与液濃度測定法バリデーション	[redacted]
	4.2.3.2-3			TO-206 のラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験	[redacted]
	4.2.3.2-4			ELISA 法によるラット血清中 Cry j 1 濃度測定法バリデーション	[redacted]
	4.2.3.2-5			TO-206 のカニクイザルにおける 2 週間反復経口投与毒性試験	[redacted]
	4.2.3.2-6-1			ELISA 法によるカニクイザル血清中 Cry j 1 定量法バリデーション	[redacted]
	4.2.3.3.1-1		遺伝毒性	TO-206 の細菌を用いる復帰突然変異試験	[redacted]
	4.2.3.3.1-2			TO-206 のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	[redacted]

開発の経緯表（非臨床）

別紙

区分	試験報告書	試験項目または試験名			担当会社
第四部（M4）	4.2.3.3.2-1	毒性	遺伝毒性	TO-206 のラットを用いた小核試験	[redacted]
	4.2.3.5.2-1		生殖発生毒性	TO-206 のラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験	[redacted]
	4.2.3.6-1		局所刺激性	TO-206 のウサギにおける 7 日間反復舌下投与刺激性試験	[redacted]

[redacted]

開発の経緯表（臨床）

別紙

区分	試験報告書	試験項目または試験名		担当会社	[redacted]
第五部（M5）	5.3.3.2-1	臨床	TO-206 第 I 相臨床試験（206-1-1）	鳥居薬品株式会社	
	5.3.5.1-1		TO-206 第 II/III 相臨床試験（206-2-1）		
	5.3.5.4-1		TO-194SL 第 III 相臨床試験（194-3-1）		
	5.3.3.4-2		TO-194SL 製造販売後臨床試験（194-4-1）		

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

鳥居薬品株式会社

1.6　外国における使用状況等に関する資料

本剤の外国における発売，承認取得，承認申請はいずれも行われていない。

第１部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

鳥居薬品株式会社

1.7 同種同効品一覧表

1.7.1 スギ花粉エキス製剤の一覧

販　売　名	**シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU** **シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU**	**シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル** **シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル** **シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック**	**治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL** **治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL**
一般的名称	—	—	—
会　社　名	製造販売元：鳥居薬品株式会社	製造販売元：鳥居薬品株式会社	製造販売元：鳥居薬品株式会社
承認年月日		2014 年 1 月 17 日	1999 年 6 月 8 日 2009 年 6 月 26 日：代替新規承認
再審査・再評価年月日		—	—
規制区分		処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式	—	—	—
剤形・含量	舌下錠：1 錠中 2,000JAU；　スギ花粉エキス原末 2,000JAU 含有 5,000JAU；　スギ花粉エキス原末 5,000JAU 含有	内用液剤：1mL 中 200JAU/mL；　標準化スギ花粉エキス原液 10,000JAU/mL を 0.02mL 含有 2,000JAU/mL；　標準化スギ花粉エキス原液 10,000JAU/mL を 0.2mL 含有	注射剤：2mL 中 200JAU/mL；　標準化スギ花粉エキス原液 10,000JAU/mL を 0.04mL 含有 2,000JAU/mL；　標準化スギ花粉エキス原液 10,000JAU/mL を 0.4mL 含有

1.7　同種同効品一覧表

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック	治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL 治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL
効能・効果	スギ花粉症（減感作療法）	スギ花粉症（減感作療法）	スギ花粉症（減感作療法）
	＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ 1．本剤の投与開始に際し、皮膚反応テスト〔スクラッチテスト（プリックテスト）、皮内テスト〕又は特異的 IgE 抗体検査を行い、スギ花粉症の確定診断を行うこと。 2．本剤の使用開始にあたっては、前シーズンの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。 3．スギ花粉以外のアレルゲンに対しても反応性が高い（特異的 IgE 抗体価が高い）スギ花粉症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〕	＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ 1．本剤の投与開始に際し、皮膚反応テスト〔スクラッチテスト（プリックテスト）、皮内テスト〕又は特異的 IgE 抗体検査を行い、スギ花粉症の確定診断を行うこと。 2．本剤の使用開始にあたっては、前シーズンの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。 3．スギ花粉以外のアレルゲンに対しても反応性が高い（特異的 IgE 抗体価が高い）スギ花粉症患者に対する本剤の有効性、安全性は確立していない。〔使用経験がない〕	＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ 1．本剤の投与開始に際し、皮膚反応テスト〔スクラッチテスト（プリックテスト）、皮内テスト〕又は特異的 IgE 抗体検査を行い、スギ花粉症の確定診断を行うこと。 2．本剤の使用開始にあたっては、前シーズンの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。

1.7　同種同効品一覧表

<table>
<tr><th>販　売　名</th><th>シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU
シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU</th><th>シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル
シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル
シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック</th><th>治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」
スギ花粉 200JAU/mL
治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」
スギ花粉 2,000JAU/mL</th></tr>
<tr>
<td>用法・用量</td>
<td>通常、投与開始後 1 週間は、シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU を 1 日 1 回 1 錠、投与 2 週目以降は、シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU を 1 日 1 回 1 錠、舌下にて 1 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがいや飲食を控える。</td>
<td>
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。
<table>
<tr><th colspan="2">1 週目増量期
シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル</th><th colspan="2">2 週目増量期
シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル</th></tr>
<tr><td>1 日目</td><td>0.2mL</td><td>1 日目</td><td>0.2mL</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>0.2mL</td><td>2 日目</td><td>0.2mL</td></tr>
<tr><td>3 日目</td><td>0.4mL</td><td>3 日目</td><td>0.4mL</td></tr>
<tr><td>4 日目</td><td>0.4mL</td><td>4 日目</td><td>0.4mL</td></tr>
<tr><td>5 日目</td><td>0.6mL</td><td>5 日目</td><td>0.6mL</td></tr>
<tr><td>6 日目</td><td>0.8mL</td><td>6 日目</td><td>0.8mL</td></tr>
<tr><td>7 日目</td><td>1mL</td><td>7 日目</td><td>1mL</td></tr>
</table>
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 2,000JAU/mL パックの全量（1mL）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。
</td>
<td>
減感作療法の実施に際し、皮膚反応が陽性の患者に皮内反応により過敏度（閾値）を求める。その閾値及びその時々の患者の症状に応じ、初回投与濃度及び量、初回後の投与濃度又は量、投与回数、投与間隔並びに維持量は適宜に定める。
(1) 閾値の求め方
治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉を診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」で 20、2、0.2 及び 0.02JAU/mL に用時希釈し、さらに患者の症状に応じて低濃度に順次希釈する。最も低濃度の液から 0.02mL ずつ皮内に注射し、その反応を皮内反応判定基準に従って判定する。陽性反応を呈した最低濃度（最大希釈度）をもってその患者のアレルゲンに対する閾値とする。
(2) 初回投与濃度
患者のアレルゲンに対する閾値の濃度若しくは患者の症状の程度によってさらにこの濃度の 1/10 又は 1/100 の濃度を初回投与濃度とする。
(3) 投与法
通常、初回投与量として 0.02〜0.05mL を皮下に注射する。初回後の投与量は 1 週 1〜2 回約 50%ずつ増量し、0.5mL に至れば 10 倍濃度の液 0.05mL にかえて同様に増量しながら投与を続け次第に高濃度の液に移り、維持量に達したら 2 週に 1 回の注射を数回行い、その後は 1 箇月に 1 回とする。
</td>
</tr>
</table>

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック	治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL 治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL
			(4) 増量及び投与回数 各投与毎に患者の状態を問診し、その結果に応じて次回投与量を増減する。 例えば前回の注射により、喘息発作、全身性蕁麻疹及び鼻症状・眼症状を主とした臨床症状の増悪を起こし、また過大な局所反応を生じたときには増量を見合わせる。 また増量期間中の投与間隔は通常1週1～2回であるが、間隔が長引いた場合には増量せずにこの濃度の1／10又は1／100の濃度の液を投与する。 (5) 維持量 患者の臨床症状が改善されたとき又は局所の注射部位の反応の大きさが 2～3cm 程度に達したとき、その投与濃度及び量をもって維持量とするが、患者のその時々の症状に応じて維持量を適宜定め、投与を継続する。

1.7　同種同効品一覧表

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック	治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL 治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL
	＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 1．スギ花粉飛散時期は新たに投与を開始しないこと。〔スギ花粉飛散時期はスギ花粉アレルゲンに対する患者の過敏性が高まっている場合が多い。〕 2．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。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。〔本剤はスギ花粉由来のアレルゲンを含む製剤であるため、アナフィラキシー等の発現のおそれがある。〕	＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 1．スギ花粉飛散時期は新たに投与を開始しないこと。〔スギ花粉飛散時期はスギ花粉アレルゲンに対する患者の過敏性が高まっている場合が多い。〕 2．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。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。〔本剤はスギ花粉由来のアレルゲンを含む液であるため、アナフィラキシー等の発現のおそれがある。〕	＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 1．スギ花粉飛散時期は新たに投与を開始しないこと。〔スギ花粉飛散時期はスギ花粉アレルゲンに対する患者の過敏性が高まっている場合が多い。〕 2．患者の状態によってアレルゲンに対する反応が変動することがあるので、投与量、濃度、増量、維持量等は個々の患者の症状を考慮して決定すること。 3．増量を急速に行う場合は、患者の状態を勘案し入院又はそれに準じた管理下での投与を考慮すること。 4．予期しない強い反応が起こるおそれがあるので、使用するエキスのロットが変わるときには前回投与量の 25～50%を減ずることが推奨される。また、高濃度のアレルゲンエキスでは、同一ロットでもショック等の強い反応を誘発するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察しながら濃度を上げること。

1.7　同種同効品一覧表

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック	治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL 治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL
警　　告	**【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。	**【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。	**【警告】** 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療機関において、減感作療法に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。処方・使用すること。
禁　　忌	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** １．本剤の投与によりショックを起こしたことのある患者 ２．重症の気管支喘息患者 〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** １．本剤の投与によりショックを起こしたことのある患者 ２．重症の気管支喘息患者 〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** 重症の気管支喘息患者 〔本剤の投与により喘息発作の誘発、症状の悪化、又は全身性のアレルギー反応が起こることがある。〕
使用上の注意	**１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 本剤の投与、又はアレルゲンエキスによる診断・治療、あるいはスギ花粉を含む食品の摂取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) 気管支喘息患者〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕 (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。〕	**１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 本剤の投与、又はアレルゲンエキスによる診断・治療、あるいはスギ花粉を含む食品の摂取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) 気管支喘息患者〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕 (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。〕	**１．慎重投与（次の場合には慎重に投与すること）** (1) スギ花粉飛散時期に投与する場合 〔スギ花粉に対する患者の過敏性が高まっている場合が多い。〕 (2) 本剤の投与、又はアレルゲンエキスによる診断・治療によりショック、アナフィラキシー等のアレルギー症状を発現したことのある患者〔本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがあるので、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、少量から投与を開始すること。 (3) 悪性腫瘍、又は免疫系に影響を及ぼす全身性疾患（例えば自己免疫疾患、免疫複合体疾患、又は免疫不全症等）の患者〔本剤投与時の有用性は確立していないので、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。〕

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック	治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL 治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL
使用上の注意	**２．重要な基本的注意** (1) 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。 初回投与時は、患者の状態を十分に観察し、その後も問診等により患者の状態を十分に把握し、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状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。［３．副作用(1)重大な副作用の項参照］ (2) 本剤の投与にあたっては、事前に患者等に対して次の点を十分に説明、指導すること。 1) 本剤服用後 30 分、投与開始初期、スギ花粉飛散時期はアナフィラキシー等の発現に特に注意する。 2) 本剤を服用する前後 2 時間程度は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避ける。〔循環動態の亢進により、本剤の吸収が促進され、副作用が発現するおそれがある。〕 3) 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。 4) 喘息発作時、気管支喘息の症状が激しいときは、本剤服用の可否について医師に相談する。 5) 急性感染症罹患時や体調が悪い場合は、本	**２．重要な基本的注意** (1) 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。初回投与時は、患者の状態を十分に観察し、その後も問診等により患者の状態を十分に把握し、顔面腫脹、咽喉刺激感、口腔浮腫、発声障害、蕁麻疹、中毒性皮疹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。 (2) 本剤服用後 30 分、投与開始初期、スギ花粉飛散時期はアナフィラキシー等の発現に特に注意するよう患者等に指導すること。 (3) 本剤を服用する前後 2 時間程度は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避けるよう患者等に指導すること。〔循環動態の亢進により、本剤の吸収が促進され、副作用が発現するおそれがある。〕 (4) 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を患者等に指導すること。 (5) 喘息発作時、気管支喘息の症状が激しいときは、本剤服用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。 (6) 急性感染症罹患時や体調が悪い場合は、本剤服用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。〔体調が悪いときには本剤の服用により副作用の発現のおそれがある。特に	**２．重要な基本的注意** (1) 本剤はスギ花粉由来のアレルゲンを含む液であり、スギ花粉症患者に対してその原因アレルゲンを徐々に増量しながら投与していくことにより、投与した原因アレルゲン対する過敏反応を減弱させる薬剤である。従って、本剤の投与により、アレルギー反応に基づく副作用、特にショック、アナフィラキシー、及び喘息の増悪等を起こすおそれがあるので、十分に注意すること。 (2) 患者の状態によって、ショック、アナフィラキシー等の強い反応を誘発するおそれがあるので、常に、ショック、アナフィラキシーの発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと。 (3) ショック、アナフィラキシー等の発現を予測するため、投与前後に十分な問診を行い、ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状［「３．(1)重大な副作用」の項参照］の発現に注意し、そのような症状があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。 (4) 投与後少なくとも 30 分間は患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。また、投与後数時間又は 1～2 日間に強い反応があらわれることがあるので、その旨を患者に伝えショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状［「３．(1)重大な副作用」の項参照］があらわれた場合には速やかに医師に連絡する等の対応を説明した上、適切な処置がとれる準備をしておくこと。

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック	治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL 治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL
	剤服用の可否について医師に相談する。〔体調が悪いときには本剤の服用により副作用の発現のおそれがある。特に急性感染症罹患時には喘息症状を発現するおそれがある。〕 (3) 本剤の投与開始初期（およそ 1 ヵ月）に副作用の発現（主に口腔内の症状）が多いので、症状の発現に注意すること。 (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場合は、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。〕 (5) 症状の改善を認めても、直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるので、本療法の中止にあたっては症状の経緯を十分に観察し慎重に行うこと。 (6) 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おそれがあることから、併用する場合には十分注意すること。 (7) 非選択的β遮断薬服用の患者への注意 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。	急性感染症罹患時には喘息症状を発現するおそれがある。〕 (7) 本剤の投与開始初期（およそ 1 ヵ月）に副作用の発現（主に口腔内の症状）が多い。特に維持期開始初期に口腔内の腫脹が多く発現しているので、症状の発現に注意すること。 (8) 抜歯後等口腔内の術後又は口腔内に傷や炎症等がある場合は、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。〕 (9) 症状の改善を認めても、直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるので、本療法の中止にあたっては症状の経緯を十分に観察し慎重に行うこと。 (10) 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おそれがあることから、併用する場合には十分注意すること。 (11) 非選択的β遮断薬服用の患者への注意 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。 (12) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意	(5) 症状の改善を認めても、直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるので、本療法の中止にあたっては症状の経過を十分に観察し慎重に行うこと。 (6) 他の減感作療法薬との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おそれがあることから、併用する場合には十分注意すること。 (7) 非選択的β遮断薬服用の患者への注意 閾値を求めるとき若しくは治療のために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。 (8) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意 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。 (9) 全身性ステロイド薬投与の患者への注意 全身性ステロイド薬の投与により、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。 (10) 重症の心疾患、肺疾患及び高血圧症の患者への注意 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。

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック	治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL 治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL
	(8) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意 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。 (9) 重症の心疾患、肺疾患及び高血圧症の患者への注意 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。 (10) 全身性ステロイド薬投与の患者への注意 全身性ステロイド薬の投与により、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。 (11) 投与開始後、初回の花粉飛散時期終了時点で本剤投与による治療効果が得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を慎重に判断すること。	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。 (13) 全身性ステロイド薬投与の患者への注意 全身性ステロイド薬の投与により、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。 (14) 重症の心疾患、肺疾患及び高血圧症の患者への注意 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。 (15) 投与開始後、初回の花粉飛散時期（第 1 シーズン目）終了時点で本剤投与による治療効果が得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を慎重に判断すること（【臨床成績】の項参照）。	
使用上の注意	**３．副作用** 国内第II/III相臨床試験において安全性評価対象 783 例中 394 例（50.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。 主な症状は、口腔浮腫 113 例（14.4%）、咽喉刺激感 112 例（14.3%）、耳そう痒症 98 例（12.5%）、口腔そう痒症 67 例（8.6%）、咽喉頭不快感 57 例（7.3%）、口腔内不快感 47 例（6.0%）等であった。（申請時） (1) 重大な副作用 **ショック、アナフィラキシー（頻度不明）** ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、	**３．副作用** 国内臨床試験において安全性評価対象 266 例中 36 例（13.5%）、52 件（19.5%）の副作用が認められた。 主な症状は、口内炎 5 件（1.9%）、舌下腫脹 5 件（1.9%）、咽喉頭そう痒感 5 件（1.9%）、口腔内腫脹 4 件（1.5%）、耳そう痒感 3 件（1.1%）、頭痛 3 件（1.1%）等であった。（承認時） (3) 重大な副作用 **ショック、アナフィラキシー（頻度不明）** ショック、アナフィラキシーがあらわれる可能性があるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、顔面浮腫・咽頭浮腫等の	**３．副作用** 本剤の特異的減感作療法における安全性の検討において、本剤（2,000JAU/mL）を用いたスギ花粉症患者 20 例中、2 例（10%）に副作用が発現した。 発現した副作用の内訳は、鼻汁 1 例、目のかゆみ 1 例で、いずれも軽度であり投与期間内の維持量に達するまでには消失し、2 例とも問題なく増量し継続できた。（承認時） (1) 重大な副作用 **ショック、アナフィラキシー（頻度不明）**ショック、アナフィラキシーが起こることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、

<table>
<tr><th>販　売　名</th><th>シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU
シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU</th><th>シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル
シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル
シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック</th><th>治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL
治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>呼吸困難、全身潮紅、顔面浮腫・咽頭浮腫等の血管浮腫、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。
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以下のようなものがある。
口腔内異常感、皮膚のそう痒感、蕁麻疹、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、鼻閉塞感、くしゃみ、嗄声、咽喉頭そう痒感・異常感、胸部絞扼感、息苦しさ、呼吸困難、咳嗽、喘鳴、チアノーゼ、頭痛、耳鳴、不快感、悪寒、四肢や顔のしびれ、顔面潮紅、発汗、めまい感、振戦、蒼白、動悸、頻脈、不整脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識混濁等。
(2) その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>口腔内</td><td>口腔腫脹・浮腫、口腔そう痒症、口腔内不快感</td><td>口内炎、口腔粘膜紅斑、口の感覚鈍麻</td><td>口腔内痛、舌そう痒症、舌炎、口の錯感覚</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>咽喉刺激感、咽喉頭不快感</td><td>咽喉頭痛</td><td>咽喉頭腫脹・浮腫、咳嗽</td></tr></table></td>
<td>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。
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以下のようなものがある。
口腔内異常感、皮膚のそう痒感、蕁麻疹、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、鼻閉塞感、くしゃみ、嗄声、咽喉頭そう痒感・異常感、胸部絞扼感、息苦しさ、呼吸困難、咳嗽、喘鳴、チアノーゼ、頭痛、耳鳴、不快感、悪寒、四肢や顔のしびれ、顔面潮紅、発汗、めまい感、振戦、蒼白、動悸、頻脈、不整脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識混濁等。
(4) その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
<table><tr><th></th><th>1～2%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明※</th></tr><tr><td>口腔内</td><td>口内炎、舌下腫脹、口腔内腫脹</td><td>口腔内そう痒感、口腔内違和感、舌下浮腫、舌下そう痒感、舌そう痒感、舌ピリピリ感</td><td>口内のしびれ（舌を含む）</td></tr><tr><td>鼻</td><td></td><td>鼻汁、くしゃみ、鼻部そう痒感</td><td>鼻閉</td></tr></table></td>
<td>全身潮紅、顔面浮腫・咽頭浮腫等の血管浮腫、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。
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、以下のようなものがある。
口腔内異常感、皮膚のそう痒感、蕁麻疹、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、鼻閉塞感、くしゃみ、嗄声、咽喉頭そう痒感・異常感、胸部絞扼感、息苦しさ、呼吸困難、咳嗽、喘鳴、チアノーゼ、頭痛、耳鳴、不快感、悪寒、四肢や顔のしびれ、顔面潮紅、発汗、めまい感、振戦、蒼白、動悸、頻脈、不整脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識混濁等。
(2) その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて減量又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
<table><tr><th></th><th>頻度不明</th><th>発現の可能性のある副作用</th></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹（蕁麻疹等）、そう痒、下痢、咳、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、顔面紅潮、眼の充血、眼のかゆみ、眼瞼浮腫、口内異常感、口唇の浮腫・腫脹、手足のむくみ</td><td>流涙</td></tr><tr><td>注射</td><td>腫脹、疼痛、発赤</td><td>硬結、しびれ、色</td></tr></table></td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>販　売　名</th><th colspan="4">シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU
シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU</th><th colspan="4">シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル
シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル
シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック</th><th colspan="3">治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL
治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL</th></tr>
<tr><td></td><td>消化器</td><td></td><td></td><td>悪心・嘔吐、腹部不快感、口渇、腹痛、好酸球性食道炎</td><td>眼</td><td></td><td>眼脂、眼のそう痒感</td><td>眼の充血、眼瞼浮腫、流涙</td><td>部位</td><td></td><td>素沈着</td></tr>
<tr><td></td><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症</td><td>発疹, 蕁麻疹</td><td>耳</td><td>耳そう痒感</td><td>耳違和感</td><td>耳鳴</td><td>その他</td><td>不快感、倦怠感、頻脈、胃痛、腹痛、嘔吐、発汗、立ちくらみ</td><td>頭痛、発熱、脱力感、リンパ腺の腫脹、耳鳴、動悸</td></tr>
<tr><td></td><td>その他</td><td>耳そう痒症</td><td>鼻漏、眼そう痒症、くしゃみ、鼻閉</td><td>口唇腫脹・浮腫、鼻そう痒症、口唇そう痒症</td><td>呼吸器</td><td>咽喉頭そう痒感</td><td>咳嗽息、咽喉頭違和感、嗄声</td><td>咽喉頭痛、咳嗽</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="5"></td><td>消化器</td><td></td><td>下痢</td><td>胃痛、腹痛、嘔吐、悪心、胸やけ、腹部不快感、好酸球性食道炎</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="5"></td><td>中枢神経系</td><td>頭痛</td><td>めまい感</td><td>立ちくらみ</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="5"></td><td>皮膚</td><td></td><td>皮疹、蕁麻疹、顔面腫脹、中毒疹</td><td>顔面潮紅、そう痒感</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="5"></td><td>その他</td><td></td><td></td><td>口唇の浮腫・腫脹、手足のむくみ、不快感、倦怠感、頻脈、発汗、発熱、脱力感、リンパ腺の腫脹、動悸</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td colspan="5"></td><td colspan="4">※頻度不明：製造販売後及び、本剤で発現は認められていないが、同一成分の治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL、200JAU/mL の添付文書の「その他の副作用（注射部位は除く）」に記載の副作用。</td><td colspan="3"></td></tr>
</table>

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック	治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL 治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL
使用上の注意	**4．高齢者への投与** 65 歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では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ことから、投与の可否を慎重に判断すること。	**4．高齢者への投与** 65 歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では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ことから、投与の可否を慎重に判断すること。	**4．高齢者への投与** 一般に高齢者では免疫機能及び心肺機能等が低下しているため、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。
使用上の注意	**5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕	**5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕	**5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。また、閾値を求める場合でも、多量のヒスタミン遊離が考えられる広範な皮膚反応テストは避けること。 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。 〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕
使用上の注意	**6．小児等への投与** (1) 低出生体重児、新生児、乳児又は 5 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない） (2) 小児等に対しては、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。	**6．小児等への投与** 12 歳未満の小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）	**6．小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）
使用上の	**7．過量投与**	**7．過量投与**	**7．過量投与**

販　売　名	**シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU** **シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU**	**シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル** **シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル** **シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック**	**治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL** **治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL**
注　　意	(1) 徴候・症状 本剤の過量投与によりショック、アナフィラキシーを起こすおそれがある。 (2) 処置 ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し、適切な処置を行うこと。［3．副作用(1)重大な副作用の項参照］	(1) 徴候・症状 本剤の過量投与によりショック、アナフィラキシーを起こすおそれがある。 (2) 処置 ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し、適切な処置を行うこと。［3．副作用(1)重大な副作用の項参照］	(1) 徴候・症状 本剤の過量投与によりショック、アナフィラキシーを起こすおそれがある。 (2) 処置 ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し、適切な処置を行うこと。［「3．（1）重大な副作用」の項参照］
使用上の注意	**8．適用上の注意** **薬剤交付時**：以下の点について指導すること。 (1) ブリスターシートから取り出して服用すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 (2) 吸湿性を有するため、使用直前に乾いた指でブリスターシートから取り出すこと。 (3) ブリスターシートから取り出す際は、裏のシートを剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。本剤は他の錠剤と比べて柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。	**8．適用上の注意** 本剤は舌下投与のみに用いること。	**8．適用上の注意** (1) 本剤の希釈 1) 閾値を求めるとき 本剤中に含有する濃グリセリン 50%は皮内反応テストに影響を及ぼすため、別途販売の診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」を使用し、1/100 以下の濃度のグリセリン濃度に用時希釈すること。通常、治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL を使用し、2JAU/mL 以下に希釈する。 2) 治療を目的とするとき 別途販売の治療用アレルゲンエキス希釈液「トリイ」を使用すること。 3) 希釈した液の安定性 希釈した液の安定性は確認されていないので、用時希釈して使用すること。 (2) 閾値検査 1) 皮内反応判定基準 通常、本剤を診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」にて希釈した液 0.02mL を皮内に注射し、15～30 分後に発赤径 20mm 以上又は膨疹径 9mm 以上を陽性と判定する。

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック	治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL 治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL
			2) 正確な皮膚反応テストを行うため、皮膚反応テスト検査前日から抗ヒスタミン薬やメディエータ遊離抑制薬等の投与を中止すること。また、皮膚反応テストを実施する約 1 週間前から投与を中止することが望ましい薬剤があるので注意すること。 (3) 投与時 1) 喘息を罹患する患者においては、本剤の投与開始前に喘息症状を評価し、薬物療法にて喘息症状をコントロールすること。また、毎回、本剤の投与前に喘息症状の評価を行うこと。 2) 喘息発作時、気管支喘息の症状やアレルギー症状が激しいとき、急性感染症罹患時、体調が悪いときは投与を避けること。 3) 投与後少なくとも 30 分間は患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。 4) 本剤を注射する前後 2 時間程度は激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避けさせること。〔循環動態の亢進により、本剤の吸収が促進され、副作用が発現するおそれがある。〕 (4) 投与部位 1) 減感作療法のとき、皮内注射すると非特異的に著しい局所の刺激及び腫脹があらわれることがあるので、皮下に浅く注射すること。 2) 静脈内に投与しないこと。（注射針を刺入したとき、内筒を引いて血液が逆流しないことを確かめること。） 3) 注射部位はもまないで静かにおさえるようにすること。

1.7　同種同効品一覧表

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック	治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200JAU/mL 治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 2,000JAU/mL
取扱上の注意	本剤は小児の手の届かない所に保管すること。	1. 本剤は冷所（2～8℃）に保管すること。 2. 本剤は小児の手の届かない所に保管すること。 3. シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル（増量期用）、シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL ボトル（増量期用） 容器に付属のディスペンサーを装着し、ポンプを押下（プッシュ）し必要量を舌下に滴下すること。 なお、ディスペンサー初回装着時には 5 回空押し（プッシュ）してから使用すること。また次回以降は 1 回空押し（プッシュ）してから使用すること。1 押下（1 プッシュ）は 0.2mL である。 4. シダトレンスギ花粉舌下液 2,000JAU/mL パック（維持期用） 服用時にアルミラミネート容器を開封し、舌下に全量（1mL）滴下すること。	—
参照添付文書作成年月日		2016 年 4 月作成（第 4 版）	2016 年 5 月作成（第 6 版）
備　考	—	—	—

1.7.2　口腔内速溶製剤（アレルゲン免疫療法製剤）一覧

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU
一般的名称	—	—
会　社　名	製造販売元：鳥居薬品株式会社	製造販売元：鳥居薬品株式会社
承認年月日		2015 年 9 月 28 日
再審査･再評価年月日		—
規制区分		処方箋医薬品
化学構造式	—	—
剤形・含量	舌下錠：1 錠中 2,000JAU；　スギ花粉エキス原末 2,000JAU 含有 5,000JAU；　スギ花粉エキス原末 5,000JAU 含有	舌下錠：1 錠中 3,300JAU；　コナヒョウヒダニ抽出エキス 1DU（1,650JAU）及び ヤケヒョウヒダニ抽出エキス 1DU（1,650JAU）含有 10,000JAU；　コナヒョウヒダニ抽出エキス 3DU（5,000JAU）及び ヤケヒョウヒダニ抽出エキス 3DU（5,000JAU）含有

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU
効能・効果	スギ花粉症（減感作療法） **＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞** 1．本剤の投与開始に際し、皮膚反応テスト〔スクラッチテスト（プリックテスト）、皮内テスト〕又は特異的 IgE 抗体検査を行い、スギ花粉症の確定診断を行うこと。 2．本剤の使用開始にあたっては、前シーズンの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。 3．スギ花粉以外のアレルゲンに対しても反応性が高い（特異的 IgE 抗体価が高い）スギ花粉症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〕	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法 **＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞** 1．本剤の投与開始に際し、皮膚反応テスト〔スクラッチテスト（プリックテスト）、皮内テスト〕又は特異的 IgE 抗体検査を行い、ダニアレルギー性鼻炎の確定診断を行うこと。 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。 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 抗体価が高い）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〕
用法・用量	通常、投与開始後 1 週間は、シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU を 1 日 1 回 1 錠、投与 2 週目以降は、シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU を 1 日 1 回 1 錠、舌下にて 1 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがいや飲食を控える。 **＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞** 1．スギ花粉飛散時期は新たに投与を開始しないこと。〔スギ花粉飛散時期はスギ花粉アレルゲンに対する患者の過敏性が高まっている場合が多い。〕 2．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。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。〔本剤はスギ花粉由来のアレルゲンを含む製剤であるため、アナフィラキシー等の発現のおそれがある。〕	通常、成人及び 12 歳以上の小児には、投与開始後 1 週間は、ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU を 1 日 1 回 1 錠、投与 2 週目以降は、ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU を 1 日 1 回 1 錠、舌下にて 1 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがいや飲食を控える。 **＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞** 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。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。〔本剤はダニのアレルゲンを含む製剤であるため、アナフィラキシー等の発現のおそれがある。〕

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU
警　　告	**【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。	**【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。
禁　　忌	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** １．本剤の投与によりショックを起こしたことのある患者 ２．重症の気管支喘息患者 〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** １．本剤の投与によりショックを起こしたことのある患者 ２．重症の気管支喘息患者 〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕
使用上の注意	**１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 本剤の投与、又はアレルゲンエキスによる診断・治療、あるいはスギ花粉を含む食品の摂取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) 気管支喘息患者〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕 (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。〕	**１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (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) 気管支喘息患者〔全身性のアレルギー反応が起こった場合、重症化するおそれがある。〕 (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。〕
使用上の注意	**２．重要な基本的注意** (1) 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。 初回投与時は、患者の状態を十分に観察し、その後も問診等により患者の状態を十分に把握し、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状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。［３．副作用(1)重大な副作用の項参照］ (2) 本剤の投与にあたっては、事前に患者等に対して次の点を十分に説明、指導すること。	**２．重要な基本的注意** (1) 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。 初回投与時は、患者の状態を十分に観察し、その後も問診等により患者の状態を十分に把握し、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状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。［３．副作用(1)重大な副作用の項参照］ (2) 本剤の投与にあたっては、事前に患者等に対して次の点を十分に説明、指導すること。

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU
	1) 本剤服用後 30 分、投与開始初期、スギ花粉飛散時期はアナフィラキシー等の発現に特に注意する。 2) 本剤を服用する前後 2 時間程度は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避ける。〔循環動態の亢進により、本剤の吸収が促進され、副作用が発現するおそれがある。〕 3) 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。 4) 喘息発作時、気管支喘息の症状が激しいときは、本剤服用の可否について医師に相談する。 5) 急性感染症罹患時や体調が悪い場合は、本剤服用の可否について医師に相談する。〔体調が悪いときには本剤の服用により副作用の発現のおそれがある。特に急性感染症罹患時には喘息症状を発現するおそれがある。〕 (3) 本剤の投与開始初期（およそ 1 ヵ月）に副作用の発現（主に口腔内の症状）が多いので、症状の発現に注意すること。 (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場合は、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。〕 (5) 症状の改善を認めても、直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるので、本療法の中止にあたっては症状の経緯を十分に観察し慎重に行うこと。 (6) 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おそれがあることから、併用する場合には十分注意すること。 (7) 非選択的β遮断薬服用の患者への注意 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	1) 本剤服用後 30 分又は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。 2) 本剤を服用する前後 2 時間程度は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避ける。〔循環動態の亢進により、本剤の吸収が促進され、副作用が発現するおそれがある。〕 3) 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。 4) 喘息発作時、気管支喘息の症状が激しいときは、本剤服用の可否について医師に相談する。 5) 急性感染症罹患時や体調が悪い場合は、本剤服用の可否について医師に相談する。〔体調が悪いときには本剤の服用により副作用の発現のおそれがある。気管支喘息患者においては、特に急性感染症罹患時には喘息症状を発現するおそれがある。〕 (3) 本剤の投与開始初期（およそ 1 ヵ月）に副作用の発現（主に口腔内の症状）が多いので、症状の発現に注意すること。 (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場合は、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。〕 (5) 症状の改善を認めても、直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるので、本療法の中止にあたっては症状の経緯を十分に観察し慎重に行うこと。 (6) 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おそれがあることから、併用する場合には十分注意すること。 (7) 非選択的β遮断薬服用の患者への注意 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

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU
	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。 (8) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意 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。 (9) 重症の心疾患、肺疾患及び高血圧症の患者への注意 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。 (10) 全身性ステロイド薬投与の患者への注意 全身性ステロイド薬の投与により、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。 (11) 投与開始後、初回の花粉飛散時期終了時点で本剤投与による治療効果が得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を慎重に判断すること。	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。 (8) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意 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。 (9) 重症の心疾患、肺疾患及び高血圧症の患者への注意 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。 (10) 全身性ステロイド薬投与の患者への注意 全身性ステロイド薬の長期投与により、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。 (11) 本剤を 1 年以上投与しても治療効果が得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を慎重に判断すること。

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU
使用上の注意	**３．副作用** 国内第 II/III 相臨床試験において安全性評価対象 783 例中 394 例（50.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。 主な症状は、口腔浮腫 113 例（14.4%）、咽喉刺激感 112 例（14.3%）、耳そう痒症 98 例（12.5%）、口腔そう痒症 67 例（8.6%）、咽喉頭不快感 57 例（7.3%）、口腔内不快感 47 例（6.0%）等であった。（申請時） (1) 重大な副作用 **ショック、アナフィラキシー（頻度不明）** ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、顔面浮腫・咽頭浮腫等の血管浮腫、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。 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以下のようなものがある。 口腔内異常感、皮膚のそう痒感、蕁麻疹、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、鼻閉塞感、くしゃみ、嗄声、咽喉頭そう痒感・異常感、胸部絞扼感、息苦しさ、呼吸困難、咳嗽、喘鳴、チアノーゼ、頭痛、耳鳴、不快感、悪寒、四肢や顔のしびれ、顔面潮紅、発汗、めまい感、振戦、蒼白、動悸、頻脈、不整脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識混濁等。 (2) その他の副作用 次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。	**３．副作用** 国内第 II/III 相臨床試験（ダニアレルギー性鼻炎）において安全性評価対象 627 例中 399 例（63.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。 主な症状は、口腔浮腫 106 例（16.9%）、口腔そう痒症 91 例（14.5%）、咽喉刺激感 81 例（12.9%）、咽頭不快感 67 例（10.7%）、口腔内不快感 64 例（10.2%）、口の錯感覚 60 例（9.6%）、耳そう痒症 44 例（7.0%）等であった。（承認時） (1) 重大な副作用 **ショック、アナフィラキシー（頻度不明）** ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、顔面浮腫・咽頭浮腫等の血管浮腫、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。 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以下のようなものがある。 口腔内異常感、皮膚のそう痒感、蕁麻疹、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、鼻閉塞感、くしゃみ、嗄声、咽喉頭そう痒感・異常感、胸部絞扼感、息苦しさ、呼吸困難、咳嗽、喘鳴、チアノーゼ、頭痛、耳鳴、不快感、悪寒、四肢や顔のしびれ、顔面潮紅、発汗、めまい感、振戦、蒼白、動悸、頻脈、不整脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識混濁等。 (2) その他の副作用 次のような症状があらわれた場合には症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

1.7　同種同効品一覧表

<table>
<tr><th>販　売　名</th><th>シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU
シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU</th><th>ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU
ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>口腔内</td><td>口腔腫脹・浮腫、口腔そう痒症、口腔内不快感</td><td>口内炎、口腔粘膜紅斑、口の感覚鈍麻</td><td>口腔内痛、舌そう痒症、舌炎、口の錯感覚</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咽喉刺激感、咽喉頭不快感</td><td>咽喉頭痛</td><td>咽喉頭腫脹・浮腫、咳嗽</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>悪心・嘔吐、腹部不快感、口渇、腹痛、好酸球性食道炎</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>そう痒症</td><td>発疹，蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>耳そう痒症</td><td>鼻漏、眼そう痒症、くしゃみ、鼻閉</td><td>口唇腫脹・浮腫、鼻そう痒症、口唇そう痒症</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明[注 1)]</th></tr>
<tr><td>口腔内</td><td>口腔浮腫、口腔そう痒症、口腔内不快感、口の錯感覚</td><td>口内炎、舌炎、口の感覚鈍麻、舌そう痒症、舌腫脹</td><td>口腔粘膜紅斑、口腔内痛</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>咽喉刺激感、咽頭不快感</td><td>咽頭浮腫、咽頭痛</td><td>咽喉絞扼感、発声障害、喉頭刺激感、咽喉頭異物感、胸部不快感、胸痛</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>腹部不快感、悪心</td><td>腹痛、嘔吐、上腹部痛、胸やけ、口渇</td><td>好酸球性食道炎</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>湿疹、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、そう痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>耳そう痒症</td><td>口唇腫脹・浮腫、口唇そう痒症</td><td>顎下腺腫大、口唇炎、頭痛、好酸球数増加、動悸</td><td></td></tr>
</table>
注 1：外国臨床試験において認められた副作用
</td></tr>
</table>

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU	ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU
使用上の注意	**４．高齢者への投与** 65 歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では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ことから、投与の可否を慎重に判断すること。	**４．高齢者への投与** 65 歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では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ことから、投与の可否を慎重に判断すること。
使用上の注意	**５．妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕	**５．妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕
使用上の注意	**６．小児等への投与** (1) 低出生体重児、新生児、乳児又は 5 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない） (2) 小児等に対しては、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。	**６．小児等への投与** 12 歳未満の小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）
使用上の注意	**７．過量投与** (1) 徴候・症状 本剤の過量投与によりショック、アナフィラキシーを起こすおそれがある。 (2) 処置 ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し、適切な処置を行うこと。［３．副作用(1)重大な副作用の項参照］	**７．過量投与** (1) 徴候・症状 本剤の過量投与によりショック、アナフィラキシーを起こすおそれがある。 (2) 処置 ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し、適切な処置を行うこと。［３．副作用(1)重大な副作用の項参照］
使用上の注意	**８．適用上の注意** **薬剤交付時**：以下の点について指導すること。 (1) ブリスターシートから取り出して服用すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の	**８．適用上の注意** **薬剤交付時**：以下の点について指導すること。 (1) ブリスターシートから取り出して服用すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の

販　売　名	**シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU** **シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU**	**ミティキュアダニ舌下錠 3,300JAU** **ミティキュアダニ舌下錠 10,000JAU**
	重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 (2) 吸湿性を有するため、使用直前に乾いた指でブリスターシートから取り出すこと。 (3) ブリスターシートから取り出す際は、裏のシートを剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。本剤は他の錠剤と比べて柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。	重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 (2) 吸湿性を有するため、使用直前に乾いた指でブリスターシートから取り出すこと。 (3) ブリスターシートから取り出す際は、裏のシートを剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。本剤は他の錠剤と比べて柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。
取扱上の注意	本剤は小児の手の届かない所に保管すること。	本剤は小児の手の届かない所に保管すること。
参照添付文書作成年月日		2016 年 12 月作成（第 4 版）
備　　考	―	―

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。*

鳥居薬品株式会社

*新薬承認情報提供時に記載

1.8 の略号及び用語の定義一覧

略号	
IgE	Immunoglobulin E 免疫グロブリン E
JAU	Japanese allergy units 日本アレルギー学会アレルゲン検討委員会で規定したアレルゲン活性単位
SCIT	Subcutaneous immunotherapy 皮下注射によるアレルゲン免疫療法

用語の定義	
日本アレルギー学会	一般社団法人日本アレルギー学会（Japanese society of allergology）

1.8　添付文書（案）

1.8.1　警告及びその設定根拠

1.8.1.1　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。

1.8.1.2　警告の設定根拠

本剤は通常の対症療法薬とは異なり，原因アレルゲンを含有するスギ花粉エキスを投与する治療法であるため，本剤投与の際のアレルギー反応の誘発（特にショック，アナフィラキシーの発現）に注意が必要である。また，従来の SCIT とは異なり患者が自ら服用することから，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（アレルゲン免疫療法）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・使用すべきとして設定した。

また，薬剤師には調剤前に当該医師を確認するよう設定した。

1.8.2　禁忌及びその設定根拠

1.8.2.1　禁忌

1. 本剤の投与によりショックを起こしたことのある患者
2. 重症の気管支喘息患者
　〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕

1.8.2.2　禁忌の設定根拠

1. 本剤の投与によりショックを起こした患者に，再度本剤を投与した場合，ショックを起こすおそれがあるため設定した。
2. 重症の気管支喘息患者では，本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがあるため設定した。

1.8.3 効能又は効果及びその設定根拠

1.8.3.1 効能又は効果

スギ花粉症（減感作療法）

1.8.3.2 効能又は効果の設定根拠

有効性について，スギ花粉症患者を対象に実施した国内第 II/III 相臨床試験において，主要評価項目である花粉飛散時期の症状ピーク期間及びその前後 1 週間における総合鼻症状薬物スコアの 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値は，プラセボ群と比較して，いずれも有意に低い値を示し，本剤の 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また，本剤の 5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の効果は同程度であり，いずれも 2,000 JAU 群に対して有意差が認められた。

小児（5～17 歳）における 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の総合鼻症状薬物スコア及び総合鼻眼症状薬物スコアの最小二乗平均値はいずれもプラセボ群と比較して低い値を示した。また，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値は 2,000 JAU 群よりもさらに低い値を示し，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値は同程度であった。この結果は成人（18～64 歳）と同様であった。なお，低年齢層小児（5～11 歳）では 2,000 JAU 群の最小二乗平均値はプラセボ群と同程度の値であったが，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値はいずれもプラセボ群と比較して低い値を示し，小児（5～17 歳）及び成人（18～64 歳）と同程度の値であった。以上のことから本剤は，低年齢層小児（5～11 歳）を含む小児（5～17 歳）においても，成人と同様に有効であることが示された。

安全性について，死亡例はなく，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象の分析から，特段の留意を必要とする事象は示唆されなかった。

また，アレルゲン免疫療法で懸念されるショック，アナフィラキシーは認められなかった。重篤な有害事象の発現率，副作用の事象，発現率，重症度，発現時期において，実薬投与群間で大きな差はなかった。

以上のことから，2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の安全性プロファイルはいずれも良好であると考えられた。

年齢区分別の有害事象及び副作用の発現率は，プラセボ群を含めすべての投与群で，成人（5～64 歳）に比べ小児（5～17 歳）でやや高かったが，大きな差はなかった。発現した事象の内容や重症度にも大きな差はなかった。また，低年齢層小児（5～11 歳）の各投与群の発現状況は，小児（5～17 歳）の各投与群の発現状況と同様であった。したがって，小児（5～17 歳）及び低年齢層小児（5～11 歳）においても成人（18～64 歳）と同様に，2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の安全性プロファイルはいずれも良好であると考えられた。

以上の試験結果より，スギ花粉症患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたため，効能又は効果を「スギ花粉症（減感作療法）」とした。

1.8.3.3　効能又は効果に関連する使用上の注意

1. 本剤の投与開始に際し，皮膚反応テスト〔スクラッチテスト（プリックテスト），皮内テスト〕又は特異的 IgE 抗体検査を行い，スギ花粉症の確定診断を行うこと。
2. 本剤の使用開始にあたっては，前シーズンの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。
3. スギ花粉以外のアレルゲンに対しても反応性が高い（特異的 IgE 抗体価が高い）スギ花粉症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〕

1.8.3.4　効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠

1. 本剤はスギ花粉症患者に対する治療薬であり，スギ花粉症以外の患者では効果が期待できないため, 投与開始に際してスギ花粉症の確定診断を実施すべきであると考え設定した。また，確定診断の具体的検査方法（皮膚反応テスト，特異的 IgE 抗体検査）も併記した。
2. スギ花粉症の治療として，スギ花粉飛散時期における対症療法薬の投与及び手術等で十分な効果が得られる患者もいることから，本剤の使用開始にあたっては，前シーズンの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よう設定した。
3. 本剤は，スギ花粉以外のアレルゲンに対しても反応性が高いスギ花粉症患者に対する有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

1.8.4　用法及び用量及びその設定根拠

1.8.4.1　用法及び用量

通常，投与開始後 1 週間は，シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU を 1 日 1 回 1 錠，投与 2 週目以降は，シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU を 1 日 1 回 1 錠，舌下にて 1 分間保持した後，飲み込む。その後 5 分間は，うがいや飲食を控える。

1.8.4.2　用法及び用量の設定根拠

小児（5～17 歳）を含むスギ花粉症患者を対象に実施した国内第 II/III 相臨床試験は，投与方法を「1 日 1 回，TO-206 錠 1 錠を舌下に置き，1 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。」として実施した。

本剤の 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたこと，5,000 JAU 群と 10,000 JAU 群の効果は同程度であり，いずれも 2,000 JAU 群に対する優越性が認められたこと，小児（5～17 歳）においても成人と同様に有効であることが示されたこと，成人（18～64 歳）及び小児（5～17 歳）において 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の安全性プロファイルはいずれも良好であると考えられたことから，国内第 II/III 相臨床試験で実施した用法及び用量と同様，2,000 JAU を開始用量とし，維持期の用量を 5,000 JAU とすることが適切であると考え設定した。

また，海外の報告において，アレルゲン免疫療法は，5 歳未満の小児に対しても有効性を示し，安全性プロファイルも 5 歳未満と 5 歳以上の小児では差がないことが示されている[1)2)3)4)]。

さらに，アレルゲン免疫療法の実施により新たなアレルゲン感作を抑制する[5)]との報告があり，乳幼児期から経年的に変遷していくことが知られているアレルギー疾患においては，感作アレルゲン数の少ない早期にアレルゲン免疫療法を開始することにより予防効果が高くなる可能性がある。

以上のことから，本剤は年齢により投与対象を制限するものではないが，適切に舌下投与可能であることが確認された患者に対して使用すべきであり，用法及び用量に適用年齢の下限は記載しないこととし，「通常，投与開始後 1 週間は，シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000 JAU を 1 日 1 回 1 錠，投与 2 週目以降は，シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000 JAU を 1 日 1 回 1 錠，舌下にて 1 分間保持した後，飲み込む。その後 5 分間は，うがいや飲食を控える。」と設定した。

1.8.4.3　用法及び用量に関連する使用上の注意

1. スギ花粉飛散時期は新たに投与を開始しないこと。〔スギ花粉飛散時期はスギ花粉アレルゲンに対する患者の過敏性が高まっている場合が多い。〕
2. 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。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。〔本剤はスギ花粉由来のアレルゲンを含む製剤であるため，アナフィラキシー等の発現のおそれがある。〕

1.8.4.4　用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

1. スギ花粉症患者では，血中総 IgE，スギ花粉特異的 IgE がスギ花粉の非飛散時期に比べ飛散時期で高く，好酸球も上昇したとの報告があり，スギ花粉飛散時期においては，患者のスギ花粉抗原に対する過敏性が高まっている場合が多いと考えられる。
   本剤はスギ花粉由来のアレルゲンを含む製剤であり，スギ花粉飛散時期に新たに投与を開始した場合，患者のスギ花粉抗原に対する過敏性が高まっているため，アレルギー反応が誘発されやすいと考えられる。また本剤の国内第 II/III 相臨床試験では，投与開始初期（およそ 1 ヵ月）に副作用が多く発現していることも踏まえ，安全性を考慮して「スギ花粉飛散時期は新たに投与開始しないこと。」と設定した。
2. スギ花粉由来のアレルゲンに対する反応性は患者ごとに異なることから，初回投与時は患者の状態を把握するため，医師の監督のもと患者を安静な状態に保たせ，十分な観察を行うよう設定した。また，ショック，アナフィラキシー等の発現に備えるため，救急処置のとれる準備をしておくことを設定した。
   なお，一般に I 型アレルギー反応は薬剤服用後 15～30 分で発現すること，また本剤の国内第 II/III 相臨床試験における投与方法「少なくとも投与後 30 分間は医療機関内で経過観察を行う。」を参考に観察時間を設定した。

1.8.5 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.5.1 慎重投与及びその設定根拠

1.8.5.1.1 慎重投与

1.8.5.1.1.1 慎重投与(1)

(1) 本剤の投与，又はアレルゲンエキスによる診断・治療，あるいはスギ花粉を含む食品の摂取等によりアレルギー症状を発現したことのある患者〔本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがある。〕

1.8.5.1.1.2 慎重投与(1)の設定根拠

本剤の投与でショックを起こした患者は「禁忌」としたが，本剤の投与，又はアレルゲンエキスによる診断・治療，あるいはスギ花粉を含む食品の摂取等によりアレルギー症状を発現したことのある患者においても注意が必要であることから慎重投与に設定した。

1.8.5.1.1.3 慎重投与(2)

(2) 気管支喘息患者〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕

1.8.5.1.1.4 慎重投与(2)の設定根拠

重症の気管支喘息患者については「禁忌」としたが，一般の気管支喘息患者においても注意が必要であることから慎重投与に設定した。

1.8.5.1.1.5 慎重投与(3)

(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。〕

1.8.5.1.1.6 慎重投与(3)の設定根拠

免疫系に異常がある場合，本剤の投与によるこれらの疾患への影響も不明である等，本剤投与時の有用性は確立していない。これまで，これらの疾患を有する患者において，免疫系に影響を及ぼす可能性のあるアレルゲン免疫療法を施行することにより，悪影響を及ぼす可能性が懸念されていたが，最新の公表文献等において，これらのリスクに対する否定的な情報が集約されている [6)~9)]。このため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慎重に投与するよう設定した。

1.8.5.2　重要な基本的注意及びその設定根拠

1.8.5.2.1　重要な基本的注意

1.8.5.2.1.1　重要な基本的注意(1)

(1) 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。
初回投与時は，患者の状態を十分に観察し，その後も問診等により患者の状態を十分に把握し，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状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。[3.副作用 (1) 重大な副作用の項参照]

1.8.5.2.1.2　重要な基本的注意(1)の設定根拠

本剤の投与に際しては，患者に対して本剤投与時のリスク（アレルギー反応の誘発，特にショックの発現），副作用及び対処方法について十分な説明を行い，理解を得た上で投与すべきであることから設定した。

また，初回投与時は，患者の状態を十分に観察し，その後も問診等により患者の状態を十分に把握し，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状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適切な処置を行うよう設定した。

1.8.5.2.1.3　重要な基本的注意(2)

(2) 本剤の投与にあたっては，事前に患者等に対して次の点を十分に説明，指導すること。
1) 本剤服用後 30 分，投与開始初期，スギ花粉飛散時期はアナフィラキシー等の発現に特に注意する。
2) 本剤を服用する前後 2 時間程度は，激しい運動，アルコール摂取，入浴等を避ける。〔循環動態の亢進により，本剤の吸収が促進され，副作用が発現するおそれがある。〕
3) 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。
4) 喘息発作時，気管支喘息の症状が激しいときは，本剤服用の可否について医師に相談する。
5) 急性感染症罹患時や体調が悪い場合は，本剤服用の可否について医師に相談する。〔体調が悪いときには本剤の服用により副作用の発現のおそれがある。特に急性感染症罹患時には喘息症状を発現するおそれがある。〕

1.8.5.2.1.4　重要な基本的注意(2)の設定根拠

本剤は患者自ら服用するため，副作用発現の予測，予防のために患者又はその家族に特に説明，指導する事項を設定した。

1) 一般に I 型のアレルギー反応は 30 分以内で発現すること，また，本剤の投与開始初期（およそ 1 ヵ月以内）に副作用の発現が多いこと，及びスギ花粉飛散時期は患者のスギ花粉抗原に

対する過敏性が高まっている可能性があることから，特にこのような状況におけるアナフィラキシー等の発現に注意するよう設定した。

2) 循環動態を亢進することが想定される激しい運動，アルコールの摂取，入浴等により本剤の吸収が促進され副作用が発現するおそれがあることから，本剤服用前後 2 時間程度は行わないこととして設定した。

なお，2 時間と設定した根拠は，「食物アレルギーの診療の手引き 2014」[10)]を参考とした。

3) 本剤は原因アレルゲンを含む錠剤であり，本剤を服用した際，アレルギー反応が誘発（特にショックの発現）するおそれがあるため，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から設定した。

4) 喘息発作時，気管支喘息の症状が激しいときに本剤を服用した場合，喘息症状が悪化するおそれがあることから設定した。

5) 急性感染症罹患時や体調が悪いときは，本剤服用により副作用発現のおそれが高まると考えられることから設定した。

1.8.5.2.1.5　重要な基本的注意(3)

(3) 本剤の投与開始初期（およそ 1 ヵ月）に副作用の発現（主に口腔内の症状）が多いので，症状の発現に注意すること。

1.8.5.2.1.6　重要な基本的注意(3)の設定根拠

本剤の国内第 II/III 相臨床試験において，投与開始 4 週間以降と比較し，投与開始 4 週間以内における副作用及び口腔内所見関連副作用の発現が高い傾向が認められていることから，注意喚起として設定した。

1.8.5.2.1.7　重要な基本的注意(4)

(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場合は，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。〕

1.8.5.2.1.8　重要な基本的注意(4)の設定根拠

本剤は舌下錠であり，口腔内の術後や口腔内に傷や炎症がある場合，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。

1.8.5.2.1.9　重要な基本的注意(5)

(5) 症状の改善を認めても，直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるので，本療法の中止にあたっては症状の経緯を十分に観察し慎重に行うこと。

1.8.5.2.1.10　重要な基本的注意(5)の設定根拠

アレルゲン免疫療法による症状の寛解を得るためには，一般に長期間の投与が必要であり，症状の改善が認められても，直ちに投与を中止すると再発の可能性がある。そのためアレルゲン免疫療法の中止には, 患者の症状の経緯, 状態を十分観察し決定する必要があることから設定した。

1.8.5.2.1.11　重要な基本的注意(6)

(6) 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おそれがあることから，併用する場合には十分注意すること。

1.8.5.2.1.12　重要な基本的注意(6)の設定根拠

本剤と他の減感作療法（アレルゲン免疫療法）薬との併用による臨床経験はなく，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おそれがあるため設定した。

1.8.5.2.1.13　重要な基本的注意(7)

(7) 非選択的β遮断薬服用の患者への注意
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。

1.8.5.2.1.14　重要な基本的注意(7)の設定根拠

非選択的β遮断薬服用の患者においては，本剤投与の際アレルギー反応が強くあらわれることがあるため設定した。

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，非選択的β遮断薬服用の患者では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ため設定した。

1.8.5.2.1.15　重要な基本的注意(8)

(8) 三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意
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。

1.8.5.2.1.16　重要な基本的注意(8)の設定根拠

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ることがあるため設定した。

1.8.5.2.1.17　重要な基本的注意(9)

(9) 重症の心疾患，肺疾患及び高血圧症の患者への注意
　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。

1.8.5.2.1.18　重要な基本的注意(9)の設定根拠

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ため設定した。

1.8.5.2.1.19　重要な基本的注意(10)

(10) 全身性ステロイド薬投与の患者への注意
　全身性ステロイド薬の投与により，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。

1.8.5.2.1.20　重要な基本的注意(10)の設定根拠

全身性ステロイド薬を使用している患者では，免疫系が抑制された状態となることから，本剤の効果が得られない可能性があるため設定した。

1.8.5.2.1.21　重要な基本的注意(11)

(11) 投与開始後，初回の花粉飛散時期終了時点で本剤投与による治療効果が得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を慎重に判断すること。

1.8.5.2.1.22　重要な基本的注意(11)の設定根拠

投与開始後，初回の花粉飛散時期終了時点で本剤投与による治療効果が得られなかった患者に対しては，その後継続投与しても十分な効果が得られない可能性があることから，それ以降の本剤投与の継続を慎重に判断するよう設定した。

1.8.5.3　副作用及びその設定根拠

1.8.5.3.1　副作用

1.8.5.3.1.1　副作用の概要

国内第 II/III 相臨床試験において安全性評価対象 783 例中 394 例（50.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。
主な症状は，口腔浮腫 113 例（14.4%），咽喉刺激感 112 例（14.3%），耳そう痒症 98 例（12.5%），口腔そう痒症 67 例（8.6%），咽喉頭不快感 57 例（7.3%），口腔内不快感 47 例（6.0%）等であった。（申請時）

1.8.5.3.1.2　副作用の概要の設定根拠

本剤の国内第 II/III 相臨床試験で認められた副作用について，その概要を記載した。

1.8.5.3.1.3　重大な副作用

(1) 重大な副作用

ショック，アナフィラキシー（頻度不明）

ショック，アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，全身潮紅，顔面浮腫・咽頭浮腫等の血管浮腫，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。

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以下のようなものがある。

口腔内異常感，皮膚のそう痒感，蕁麻疹，紅斑・皮膚の発赤，胃痛，腹痛，吐き気，嘔吐，下痢，視覚異常，視野狭窄，鼻閉塞感，くしゃみ，嗄声，咽喉頭そう痒感・異常感，胸部絞扼感，息苦しさ，呼吸困難，咳嗽，喘鳴，チアノーゼ，頭痛，耳鳴，不快感，悪寒，四肢や顔のしびれ，顔面潮紅，発汗，めまい感，振戦，蒼白，動悸，頻脈，不整脈，血圧低下，不安，恐怖感，意識混濁等。

1.8.5.3.1.4　重大な副作用の設定根拠

本剤の国内第 I 相及び第 II/III 相臨床試験において，ショック，アナフィラキシー等の重篤な副作用は発現していないが，アレルギー反応と考えられる非重篤な副作用が認められている。また，本剤が原因アレルゲンを含むアレルゲン免疫療法薬であることを考慮すると重篤な全身性アレルギー反応を誘発するリスクは否定できないことから，注意喚起を行うため設定した。

なお，ショック，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状については，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」平成 20 年 3 月 31 日（平成 22 年 6 月一部改訂）を参考とした。

1.8.5.3.1.5　その他の副作用

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
口腔内	口腔腫脹・浮腫，口腔そう痒症，口腔内不快感	口内炎，口腔粘膜紅斑，口の感覚鈍麻	口腔内痛，舌そう痒症，舌炎，口の錯感覚
呼吸器	咽喉刺激感，咽喉頭不快感	咽喉頭痛	咽喉頭腫脹・浮腫，咳嗽
消化器			悪心・嘔吐，腹部不快感，口渇，腹痛，好酸球性食道炎
皮膚		そう痒症	発疹，蕁麻疹
その他	耳そう痒症	鼻漏，眼そう痒症，くしゃみ，鼻閉	口唇腫脹・浮腫，鼻そう痒症，口唇そう痒症

1.8.5.3.1.6　その他の副作用の設定根拠

本剤の国内第 II/III 相臨床試験で報告された副作用について，報告例数等を評価し，発現部位，発現頻度別に分類し記載した。

1.8.5.4　高齢者への投与及びその設定根拠

1.8.5.4.1　高齢者への投与

65 歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では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ことから，投与の可否を慎重に判断すること。

1.8.5.4.2　高齢者への投与の設定根拠

一般に高齢者では免疫機能及びその他生理機能が低下しており，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よう設定した。

1.8.5.5　妊婦，産婦，授乳婦等への投与及びその設定根拠

1.8.5.5.1　妊婦，産婦，授乳婦等への投与

1.8.5.5.1.1　妊婦，産婦，授乳婦等への投与(1)

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお，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ので，妊婦又は妊娠している可能

性のある婦人には，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。

1.8.5.5.1.2　妊婦，産婦，授乳婦等への投与(1)の設定根拠

本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないこと，また，本剤の投与によりアレルギー反応が誘発され，ヒスタミンを遊離するおそれがあるため設定した。

1.8.5.5.1.3　妊婦，産婦，授乳婦等への投与(2)

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

1.8.5.5.1.4　妊婦，産婦，授乳婦等への投与(2)の設定根拠

本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していないため設定した。

1.8.5.6　小児等への投与及びその設定根拠

1.8.5.6.1　小児等への投与(1)

(1) 低出生体重児，新生児，乳児又は 5 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

1.8.5.6.2　小児等への投与(1)の設定根拠

本剤は低出生体重児，新生児，乳児又は 5 歳未満の幼児のスギ花粉症患者における使用経験がないため設定した。

1.8.5.6.3　小児等への投与(2)

(2) 小児等に対しては，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。

1.8.5.6.4　小児等への投与(2)の設定根拠

本剤の投与方法は「舌下にて 1 分間保持した後，飲み込む」等であり，本剤を適切に投与できると判断する必要があるため設定した。なお，保護者等も本剤の投与方法を理解しておくことが適切であるため設定した。

1.8.5.7　過量投与及びその設定根拠

1.8.5.7.1　過量投与

(1) 徴候・症状 本剤の過量投与によりショック，アナフィラキシーを起こすおそれがある。 (2) 処置 ショック，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し，適切な処置を行うこと。 ［3.副作用（1）重大な副作用の項参照］

1.8.5.7.2　過量投与の設定根拠

本剤の過量投与によりショック，アナフィラキシーを起こすおそれがあるため設定し，ショック，アナフィラキシーを早期に認識しうる症状，処置について「3．副作用（1）重大な副作用」の項を参照するよう記載した。

1.8.5.8　適用上の注意及びその設定根拠

1.8.5.8.1　適用上の注意

薬剤交付時：以下の点について指導すること。

(1) ブリスターシートから取り出して服用すること。〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

(2) 吸湿性を有するため，使用直前に乾いた指でブリスターシートから取り出すこと。

(3) ブリスターシートから取り出す際は，裏のシートを剥がした後，爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。本剤は他の錠剤と比べて柔らかく，割れることがあるので，シートを剥がさずに押し出さないこと。

1.8.5.8.2　適用上の注意の設定根拠

(1) ブリスターシートでの報告はないが，PTP シートの誤飲により重篤な合併症を併発することが報告されており，同様の素材であるブリスターシートでも注意喚起が必要なことから設定した。

(2) 本剤は吸湿性を有するため，濡れた指で本剤をブリスターシートから取り出すと，舌下に置く前に本剤が溶け始めてしまう可能性があることから設定した。

(3) 本剤は他の錠剤と比べて柔らかいため，ブリスターシートの裏シートを剥がさずに無理に押し出そうとすると，本剤の欠けや割れが生じることがあることから，その取り出し方法を記載した。また，錠剤に欠けや割れが生じた場合でも本剤を全量服用することを記載した。

1.8.6　添付文書（案）

別紙のとおり

参考文献

1) Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; 97 (2): 141-8.

2) Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, CanonicaWG, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. Clin Exp Allergy 2005; 35 (5): 560-4.

3) Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. Allergy 2005; 60 (1): 133.

4) Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, Pezzuto F, Incorvaia C, Sensi L, et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 95 (3): 254-8.

5) Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. J Allergy Clin Immunol. 1997; 99 (4): 450-3.

6) Bozek A, Kozlowska R, Jarzab J. The safety of specific immunotherapy for patients allergic to house-dust mites and pollen in relation to the development of neoplasia and autoimmune disease: a long-term, observational case-control study. Int Arch Allergy Immunol. 2014; 163: 307-12.

7) Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrøm SZ. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129(2): 413-9.

8) Steiner UC, Furrer H, Helbling A. Specific immunotherapy in a pollen-allergic patient with human immunodeficiency virus infection. World Allergy Organ J. 2009; 2(4): 57-8.

9) Randhawa IS, Junaid I, Klaustermeyer WB. Allergen immunotherapy in a patient with human immunodeficiency virus: effect on T-cell activation and viral replication. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007; 98(5): 495-7.

10) 厚生労働科学研究班（研究代表者 海老澤元宏），「食物アレルギーの診療の手引き 2014」. 2014 年，食物アレルギー研究会ホームページ「資料」ページ（http://www.foodallergy.jp/）

別紙

〇〇〇〇年〇〇月作成（第１版）

日本標準商品分類番号
87449

	2,000JAU	5,000JAU
承認番号	xxxxxxxxx	xxxxxxxxx
薬価収載	〇〇〇〇年〇〇月	
販売開始	〇〇〇〇年〇〇月	

貯　　法：気密容器、室温保存
使用期限：外箱に表示（１年６箇月）
注　　意：自動分包機には適さない（通常の錠剤に比べて柔らかい）

スギ花粉症の減感作療法（アレルゲン免疫療法）薬

処方箋医薬品[注)]

シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU
シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU　（案）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

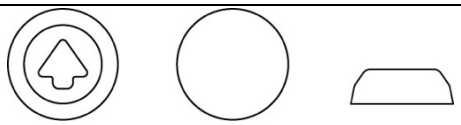
【警告】

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。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

１．本剤の投与によりショックを起こしたことのある患者
２．重症の気管支喘息患者
　〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕

【組成・性状】

販　売　名	シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU	シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU
成分・含量（1 錠中）	スギ花粉エキス原末2,000JAU	スギ花粉エキス原末5,000JAU
添　加　物	D-マンニトール、ゼラチン（魚由来）、pH 調整剤	
色　・　剤　形	白色～帯黄褐色、円形の凍結乾燥錠剤	
外　　形	 表面　裏面　側面	
サ　イ　ズ	直径 11.3mm、厚さ 3.8mm、重量 33 mg	

[JAU]
アレルギー患者の皮膚試験に基づき一般社団法人日本アレルギー学会により設定された国内独自のアレルゲン活性単位（Japanese Allergy Units）であり、スギ花粉エキスにおいては Cry j 1 が 7.3～21 μg/mL 含まれるエキスを 10,000JAU/mL と表示できる[1)]。

[Cry j 1]
スギ花粉中に存在する主要アレルゲンの一つであり、ヒト皮膚反応活性と相関することが報告されている[2)]。

【効能又は効果】

スギ花粉症（減感作療法）

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

１．本剤の投与開始に際し、皮膚反応テスト〔スクラッチテスト（プリックテスト）、皮内テスト〕又は特異的IgE抗体検査を行い、スギ花粉症の確定診断を行うこと。
２．本剤の使用開始にあたっては、前シーズンの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。
３．スギ花粉以外のアレルゲンに対しても反応性が高い（特異的IgE抗体価が高い）スギ花粉症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〕

【用法及び用量】

通常、投与開始後１週間は、シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000JAU を１日１回１錠、投与２週目以降は、シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000JAU を１日１回１錠、舌下にて１分間保持した後、飲み込む。その後５分間は、うがいや飲食を控える。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

１．スギ花粉飛散時期は新たに投与を開始しないこと。〔スギ花粉飛散時期はスギ花粉アレルゲンに対する患者の過敏性が高まっている場合が多い。〕
２．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。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。〔本剤はスギ花粉由来のアレルゲンを含む製剤であるため、アナフィラキシー等の発現のおそれがある。〕

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 本剤の投与、又はアレルゲンエキスによる診断・治療、あるいはスギ花粉を含む食品の摂取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) 気管支喘息患者〔本剤の投与により喘息発作を誘発するおそれがある。〕
(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。〕

２．重要な基本的注意

(1) 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。
　初回投与時は、患者の状態を十分に観察し、その後も問診等により患者の状態を十分に把握し、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状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。［３．副作用 (1) 重大な副作用の項参照］
(2) 本剤の投与にあたっては、事前に患者等に対して次の点を十分に説明、指導すること。
　1) 本剤服用後 30 分、投与開始初期、スギ花粉飛散時期はアナフ

ィラキシー等の発現に特に注意する。
2)本剤を服用する前後2時間程度は、激しい運動、アルコール摂取、入浴等を避ける。〔循環動態の亢進により、本剤の吸収が促進され、副作用が発現するおそれがある。〕
3)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。
4)喘息発作時、気管支喘息の症状が激しいときは、本剤服用の可否について医師に相談する。
5)急性感染症罹患時や体調が悪い場合は、本剤服用の可否について医師に相談する。〔体調が悪いときには本剤の服用により副作用の発現のおそれがある。特に急性感染症罹患時には喘息症状を発現するおそれがある。〕
(3)本剤の投与開始初期（およそ1ヵ月）に副作用の発現（主に口腔内の症状）が多いので、症状の発現に注意すること。
(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場合は、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。〕
(5)症状の改善を認めても、直ちに本剤による治療を中止すると症状が再発する可能性があるので、本療法の中止にあたっては症状の経緯を十分に観察し慎重に行うこと。
(6)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おそれがあることから、併用する場合には十分注意すること。
(7)非選択的β遮断薬服用の患者への注意
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。
(8)三環系抗うつ薬及びモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）服用の患者への注意
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。
(9)重症の心疾患、肺疾患及び高血圧症の患者への注意
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。
(10)全身性ステロイド薬投与の患者への注意
全身性ステロイド薬の投与により、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。
(11)投与開始後、初回の花粉飛散時期終了時点で本剤投与による治療効果が得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を慎重に判断すること。

3．副作用

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において安全性評価対象783例中394例（50.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。
主な症状は、口腔浮腫113例(14.4%)、咽喉刺激感112例(14.3%)、耳そう痒症98例（12.5%)、口腔そう痒症67例（8.6%)、咽喉頭不快感57例（7.3%)、口腔内不快感47例（6.0%）等であった。(申請時)
(1)重大な副作用
ショック、アナフィラキシー（頻度不明）
ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、全身潮紅、顔面浮腫・咽頭浮腫等の血管浮腫、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。
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以下のようなものがある[3)]。
口腔内異常感、皮膚のそう痒感、蕁麻疹、紅斑・皮膚の発赤、胃痛、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、視覚異常、視野狭窄、鼻閉塞感、くしゃみ、嗄声、咽喉頭そう痒感・異常感、胸部絞扼感、息苦しさ、呼吸困難、咳嗽、喘鳴、チアノーゼ、頭痛、耳鳴、不快感、悪寒、四肢や顔のしびれ、顔面潮紅、発汗、めまい感、振戦、蒼白、動悸、頻脈、不整脈、血圧低下、不安、恐怖感、意識混濁等。
(2)その他の副作用
次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
口腔内	口腔腫脹・浮腫、口腔そう痒症、口腔内不快感	口内炎、口腔粘膜紅斑、口の感覚鈍麻	口腔内痛、舌そう痒症、舌炎、口の錯感覚
呼吸器	咽喉刺激感、咽喉頭不快感	咽喉頭痛	咽喉頭腫脹・浮腫、咳嗽
消化器			悪心・嘔吐、腹部不快感、口渇、腹痛、好酸球性食道炎
皮膚		そう痒症	発疹、蕁麻疹
その他	耳そう痒症	鼻漏、眼そう痒症、くしゃみ、鼻閉	口唇腫脹・浮腫、鼻そう痒症、口唇そう痒症

4．高齢者への投与

65歳以上の高齢者に対する使用経験はない。一般に高齢者では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ことから、投与の可否を慎重に判断すること。

5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、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ので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。
(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6．小児等への投与

(1)低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)
(2)小児等に対しては、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。

7．過量投与

(1)徴候・症状
本剤の過量投与によりショック、アナフィラキシーを起こすおそれがある。
(2)処置
ショック、アナフィラキシーを早期に認識しうる症状に注意し、適切な処置を行うこと。[3.副作用(1)重大な副作用の項参照]

8．適用上の注意

薬剤交付時：以下の点について指導すること。
(1)ブリスターシートから取り出して服用すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
(2)吸湿性を有するため、使用直前に乾いた指でブリスターシートか

ら取り出すこと。

⑶ブリスターシートから取り出す際は、裏のシートを剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。本剤は他の錠剤と比べて柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。

【臨床成績】

無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（第Ⅱ/Ⅲ相）[4)]

5歳以上65歳未満のスギ花粉症患者を対象に、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

本剤又はプラセボを、1日1回舌下に最長43週間投与した。その結果、本剤投与群の花粉飛散時期の症状ピーク期及びその前後1週間[注1]の総合鼻症状薬物スコア[注2]の最小二乗平均値は次表のとおりであり、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が示された。

注1：症状ピーク期＋前後1週間（2015年3月15日～3月31日）
ヒノキ花粉の影響を避けるため、評価期間が3月31日を越えた場合でも評価終了日は3月31日とした。

注2：総合鼻症状薬物スコア：鼻症状3項目（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）の程度のスコア及び、併用薬（抗アレルギー剤、点鼻用血管収縮剤）使用のスコアを合計したスコア

表　総合鼻症状薬物スコア

	本剤投与群	プラセボ群
例数	255	257
平均値±標準偏差	4.74±2.60	6.98±4.10
最小二乗平均値[a)] ［95%信頼区間］	4.74 [4.32, 5.16]	6.98 [6.57, 7.40]
プラセボ群との差[a)] ［95%信頼区間］ p値	−2.24 [−2.83, −1.65] p<0.0001	

a) 投与群を説明変数とした線形モデルによる解析

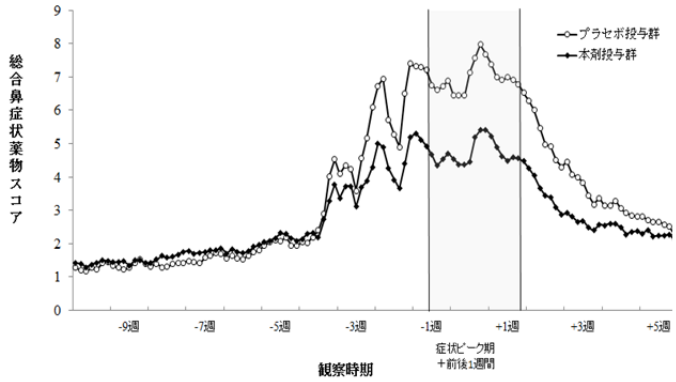


図　総合鼻症状薬物スコア

【薬効薬理】

作用機序

減感作療法の効果発現メカニズムは十分に解明されていないが、舌下投与による減感作療法では口腔粘膜下の樹状細胞によるアレルゲンの捕捉が起こり、免疫反応が引き起こされると考えられている[5)]。免疫反応として、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の増加が報告されており、その結果としてアレルギー症状の発現を抑制するものと推測されている[5),6)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

有効成分：スギ花粉エキス原末
性　　状：白色から褐色の粉末又は塊

【取扱い上の注意】

本剤は小児の手の届かない所に保管すること。

【包装】

シダキュアスギ花粉舌下錠2,000JAU：
ブリスター包装 7錠（7錠×1）
シダキュアスギ花粉舌下錠5,000JAU：
ブリスター包装 10錠（10錠×1）
ブリスター包装 100錠（10錠×10）

【主要文献】

1)安枝浩ほか：アレルギー，45(4), 416, 1996
2)安枝浩ほか：アレルギー，40(9), 1218, 1991
3)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」平成 20 年 3 月 31 日（平成 22 年 6 月一部改訂）
4)鳥居薬品社内資料：臨床成績
5)Bahceciler NN et al.：Immunotherapy, 3(6), 747, 2011
6)Canonica GW et al.：Sublingual Immunotherapy：World Allergy Organization Position Paper 2013 update. World Allergy Organization J, 7(1), 6, 2014

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても、下記にご請求ください。

鳥居薬品株式会社　お客様相談室
〒103-8439　東京都中央区日本橋本町 3-4-1
TEL　0120-316-834
FAX　03-3231-6890

製造
販売元
鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

第１部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

鳥居薬品株式会社

1.9　一般的名称に係る文書

本剤の原薬であるスギ花粉エキス原末は，スギ（*Cryptomeria japonica* D.Don）花粉からの抽出物であり，一般的名称はない。

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

鳥居薬品株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>スギ花粉エキス原末</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>一定の構造を持たない</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>スギ花粉症（減感作療法）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，投与開始後 1 週間は，シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000 JAU を 1 日 1 回 1 錠，投与 2 週目以降は，シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000 JAU を 1 日 1 回 1 錠，舌下にて 1 分間保持した後，飲み込む。その後 5 分間は，うがいや飲食を控える。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原薬：　スギ花粉エキス原末
（1 g 中 Cry j 1 [redacted]mg 含有）
製剤：　シダキュアスギ花粉舌下錠 2,000 JAU
（1 製剤単位中 Cry j 1 [redacted]μg 含有）
シダキュアスギ花粉舌下錠 5,000 JAU
（1 製剤単位中 Cry j 1 [redacted]μg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>【急性毒性】
実施していない。

【亜急性毒性】（GLP 試験）
被験物質：TO-206 原薬
<table>
<tr><th>動物種
（性別）</th><th>投与期間
／経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット
（雌雄）</td><td>4 週間／
経口</td><td rowspan="2">0.6, 2, 6
mg/kg/day</td><td rowspan="2">6
mg/kg/day</td><td rowspan="2">すべての投与量において TO-206 原薬に起因した死亡例及び毒性変化は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>サル
（雌雄）</td><td>2 週間／
経口</td></tr>
</table>
【慢性毒性】（GLP 試験）
被験物質：TO-206 原薬
<table>
<tr><th>動物種
（性別）</th><th>投与期間
／経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット
（雌雄）</td><td>26 週間／
経口</td><td>0.75, 2.5, 7.5
mg/kg/day</td><td>7.5
mg/kg/day</td><td>すべての投与量において TO-206 原薬に起因した死亡例及び毒性変化は認められなかった。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>副作用</td><td>TO-206 第 II/III 相臨床試験における副作用発現率
TO-206 製剤が投与された症例数＝783 例
副作用発現率　394/783＝50.3%
臨床検査値異常（副作用）発現率　3/783＝0.4%

【比較的頻度の高い副作用】
<table><tr><th>副作用の種類（PT*）</th><th>例数</th><th>発現率（%）</th></tr><tr><td>口腔浮腫</td><td>113</td><td>14.4</td></tr><tr><td>咽喉刺激感</td><td>112</td><td>14.3</td></tr><tr><td>耳そう痒症</td><td>98</td><td>12.5</td></tr><tr><td>口腔そう痒症</td><td>67</td><td>8.6</td></tr><tr><td>口腔内不快感</td><td>47</td><td>6.0</td></tr><tr><td>口腔咽頭不快感</td><td>40</td><td>5.1</td></tr></table>*MedDRA/J V.[redacted]</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>鳥居薬品株式会社　　原体：製造，製剤：製造</td></tr>
</table>

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

鳥居薬品株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.1　一般情報					
3.2.S.1.1	鳥居薬品株式会社	名称	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.S.1.2	鳥居薬品株式会社	構造	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.S.1.3	鳥居薬品株式会社	一般特性	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.S.2　製造					
3.2.S.2.1	鳥居薬品株式会社	製造業者	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.S.2.2	鳥居薬品株式会社	製造方法及びプロセス・コントロール	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2.3	鳥居薬品株式会社	原材料の管理	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2.4	鳥居薬品株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2.5	鳥居薬品株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価
3.2.S.2.6	鳥居薬品株式会社	製造工程の開発の経緯	鳥居薬品株式会社（国内）[redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.3　特性					
3.2.S.3.1	鳥居薬品株式会社	構造その他の特性の解明	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.S.3.2	鳥居薬品株式会社	不純物	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理					
3.2.S.4.1	鳥居薬品株式会社	規格及び試験方法	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.S.4.2	鳥居薬品株式会社	試験方法（分析方法）	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.S.4.3	鳥居薬品株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.S.4.4	鳥居薬品株式会社	ロット分析	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.S.4.5	鳥居薬品株式会社	規格及び試験方法の妥当性	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質					
3.2.S.5	鳥居薬品株式会社	標準品又は標準物質	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系					
3.2.S.6	鳥居薬品株式会社	容器及び施栓系	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.7　安定性					
3.2.S.7.1	鳥居薬品株式会社	安定性のまとめ及び結論	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.S.7.2	鳥居薬品株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.S.7.3	鳥居薬品株式会社	安定性データ	鳥居薬品株式会社（国内） [redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1　製剤及び処方					
3.2.P.1	鳥居薬品株式会社	製剤及び処方	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯					
3.2.P.2.1	鳥居薬品株式会社	製剤成分	[redacted] 鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.2.2	鳥居薬品株式会社	製剤	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.3	鳥居薬品株式会社	製造工程の開発の経緯	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.4	鳥居薬品株式会社	容器及び施栓系	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.5	鳥居薬品株式会社	微生物学的観点からみた特徴	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.2.6	鳥居薬品株式会社	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.3　製造					
3.2.P.3.1	鳥居薬品株式会社	製造者	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.3.2	鳥居薬品株式会社	製造処方	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.3.3	鳥居薬品株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.3.4	鳥居薬品株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.3.5	鳥居薬品株式会社	プロセス・バリデーション／プロセス評価	[redacted]	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.4　添加剤の管理					
3.2.P.4.1	鳥居薬品株式会社	規格及び試験方法	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.2	鳥居薬品株式会社	試験方法（分析方法）	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.3	鳥居薬品株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.4	鳥居薬品株式会社	規格及び試験方法の妥当性	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.5	鳥居薬品株式会社	ヒト又は動物起源の添加剤	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.4.6	該当なし	新規添加剤	―	―	－
3.2.P.5　製剤の管理					
3.2.P.5.1	鳥居薬品株式会社	規格及び試験方法	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.5.2	鳥居薬品株式会社	試験方法（分析方法）	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.5.3	鳥居薬品株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.5.4	鳥居薬品株式会社	ロット分析	[redacted] 鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.5.5	鳥居薬品株式会社	不純物の特性	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.5.6	鳥居薬品株式会社	規格及び試験方法の妥当性	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質					
3.2.P.6	鳥居薬品株式会社	標準品又は標準物質	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.7　容器及び施栓系					
3.2.P.7	鳥居薬品株式会社	容器及び施栓系	[redacted]	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性					
3.2.P.8.1	鳥居薬品株式会社	安定性のまとめ及び結論	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.8.2	鳥居薬品株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.P.8.3	鳥居薬品株式会社	安定性データ	鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A　その他

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.1	鳥居薬品株式会社	製造施設及び設備	[redacted] 鳥居薬品株式会社（国内）	社内資料	評価
3.2.A.2	鳥居薬品株式会社	外来性感染性物質の安全性評価	[redacted]	社内資料	評価
3.2.A.3	該当なし	添加剤	－	－	－

3.2.R　各極の要求資料

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
該当なし	－	－	－	－	－

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
3.3-1	Yasueda H, Yui Y, Shimizu T, Shida T.	Isolation and partial characterization of the major allergen from Japanese cedar (Cryptomeria japonica) pollen.	J Allergy Clin Immunol. 1983;71:77-86
3.3-2	Sakaguchi M, Inouye S, Taniai M, Ando S, Usui M, Matuhasi T.	Identification of the second major allergen of Japanese cedar pollen.	Allergy. 1990;45:309-12
3.3-3	諸角聖, 藤川浩, 和宇慶朝昭, 千葉隆司.	食品のカビ汚染と防止対策.	東京健安研セ年報 Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P.H. 2004;55:3-12
3.3-4	高橋治男, 矢崎廣久, 福田芳生, 七山悠三.	かびと食品衛生について.	千葉衛研報告 1978;2:63-71
3.3-5	Schroeder HW, Hein, H. Jr.	Aflatoxins: Production of the toxins in vitro in relation to temperature.	Appl Microbiol. 1967;15:441-5
3.3-6	Hodge JE, Hofreiter BT.	Determination of Reducing Sugars and Carbohydrates.	Method in Carbohydrate Chemistry 1962;1:380-94
3.3-7	Fujimura T, Futamura N, Midoro-Horiuti T, Togawa A, Goldblum RM, Yasueda H, et al.	Isolation and characterization of native Cry j 3 from Japanese cedar (Cryptomeria japonica) pollen.	Allergy. 2007;62:547-53
3.3-8	Fujimura T, Shigeta S, Suwa T, Kawamoto S, Aki T, Masubuchi M, et al.	Molecular cloning of a class IV chitinase allergen from Japanese cedar (Cryptomeria japonica) pollen and competitive inhibition of its immunoglobulin E-binding capacity by latex C-serum.	Clin Exp Allergy 2005;35:234-43
3.3-9	Kawamoto S, Fujimura T, Nishida M, Tanaka T, Aki T, Masubuchi M, et al.	Molecular cloning and characterization of a new Japanese cedar pollen allergen homologous to plant isoflavone reductase family.	Clin Exp Allergy 2002;32:1064-70

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
3.3-10	[redacted]		社内資料
3.3-11	[redacted]		社内資料
3.3-12	[redacted]		社内資料
3.3-13	[redacted]		社内資料
3.3-14	[redacted]		社内資料
3.3-15	安枝浩, 奥田稔, 吉田彦太郎, 伊藤幸治, 馬場実, 飯倉洋治 他.	我が国におけるアレルゲン標準化の基本方針とスギ花粉アレルゲンエキスの標準化.	アレルギー 1996;45(4):416-21
3.3-16	Hansen TK, Poulsen LK, Skov PS, Hefle SL, Hlywka JJ, Taylor SL, et al.	A randomised, double-blinded, placebo-controlled, oral challenge study to evaluate the allergenicity of commercial, food-grade gelatine.	Food and Chemical Toxicology. 2004;42:2037-44
3.3-17	水野卓.	スギ花粉の炭水化物.	日本科学雑誌 1958;79:192-5
3.3-18	Fujimura T, Futamura N, Midoro-Horiuti T, Togawa A, Goldblum RM, Yasueda H, et al.	Isolation and characterization of native Cry j 3 from Japanese cedar (Cryptomeria japonica) pollen.	Allergy 2007;62:547-53
3.3-19	Ibrahim AR, Kawamoto S, Nishimura M, Pak S, Aki T, Diaz-Perales A, et al.	A New lipid transfer protein homolog identified as an IgE-binding antigen from Japanese cedar pollen.	Biosci Biotechnol Biochem 2010;74:504-9
3.3-20	Ibrahim AR, Kawamoto S, Aki T, Shimada Y, Rikimaru S, Onishi N, et al.	Molecular cloning and immunochemical characterization of a novel major Japanese cedar pollen allergen belonging to the aspartic protease family.	Int Arch Allergy Immunol. 2010;152:207-18
3.3-21	遠藤節子, 島田幸夫, 三橋達雄.	杉の花粉の脂質成分	東京学芸大学紀要 1975;27:109-12

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.1.2　副次的薬理試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.1.3　安全性薬理試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.2　吸収						
4.2.2.2-1	[redacted]	[^{125}I]Cry j 1のラットにおける薬物動態試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.2.3　分布						
4.2.2.2-1 に含む	－	－	－	－	－	－
4.2.2.4　代謝						
4.2.2.2-1 に含む	－	－	－	－	－	－
4.2.2.5　排泄						
4.2.2.2-1 に含む	－	－	－	－	－	－
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.7　その他の薬物動態試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

*：[redacted]

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	[redacted]	TO-206のラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2-2	[redacted]	ELISA法によるラット血清中Cry j 1 定量法バリデーション及び投与液濃度測定法バリデーション	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.2-3	[redacted]	TO-206のラットを用いた26週間反復経口投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2-4	[redacted]	ELISA法によるラット血清中Cry j 1濃度測定法バリデーション	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.2-5	[redacted]	TO-206のカニクイザルにおける2週間反復経口投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.2-6-1	[redacted]	ELISA法によるカニクイザル血清中Cry j 1定量法バリデーション	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	参考
4.2.3.2-6-2	[redacted]	ELISA法によるカニクイザル血清中Cry j 1定量法バリデーション	最終報告書訂正書(20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付)			
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験						
4.2.3.3.1-1	[redacted]	TO-206の細菌を用いる復帰突然変異試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	[redacted]	TO-206のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験						
4.2.3.3.2-1	[redacted]	TO-206のラットを用いた小核試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

*：[redacted]

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.4　がん原性試験						
4.2.3.4.1　長期がん原性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.4.3　その他の試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	[redacted]	TO-206のラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.6　局所刺激性試験						
4.2.3.6-1	[redacted]	TO-206のウサギにおける7日間反復舌下投与刺激性試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

*：[redacted]

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7　その他の毒性試験						
4.2.3.7.1　抗原性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.2　免疫毒性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.4　依存性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.7　その他の試験						
該当なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-1	Yasueda H, Yui Y, Shimizu T, Shida T.	Isolation and partial characterization of the major allergen from Japanese cedar (Cryptomeria japonica) pollen.	J Allergy Clin Immunol. 1983;71:77-86
4.3-2	Sakaguchi M, Inouye S, Taniai M, Ando S, Usui M, Matuhasi T.	Identification of the second major allergen of Japanese cedar pollen.	Allergy. 1990;45:309-12
4.3-3	Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H, et al.	A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis.	Allergol Int. 2008;57:265-75
4.3-4	Horiguchi S, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Yamamoto H, Kunii N, et al.	A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis.	Int Arch Allergy Immunol. 2008;146:76-84
4.3-5	東京都福祉保健局	スギ花粉症の舌下減感作療法の臨床研究報告書	東京都福祉保健局発行 2009;10月
4.3-6	阪口雅弘, 岡本美孝, 中山俊憲, 大久保公裕, 安枝浩, 斎藤三郎 他.	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, 舌下免疫療法における臨床試験および作用機序の解析に関する研究	厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）総合研究報告書. 2009;54-64
4.3-7	湯田厚司, 宮本由起子, 萩原仁美, 服部玲子, 大久保公裕.	小児スギ花粉症に対する抗原特異的舌下免疫療法	アレルギー 2009;58:124-32
4.3-8	藤枝重治, 野口恵美子, 牧野友香, 湯田厚司.	リアルタイムモニター飛散数の情報のあり方の研究と舌下ペプチド・アジュバント療法の臨床研究, 舌下免疫療法における網羅的蛋白解析と経年的効果の検討	厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）総合研究報告書. 2009;183-6
4.3-9	岡本美孝, 藤村孝志, 稲嶺絢子, 米倉修二.	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, スギ花粉エキスによる舌下免疫療法の有効性とバイオマーカーの検討	厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）総括・分担研究報告書 2010;12-4
4.3-10	－	平成26年1月17日付承認 シダトレンスギ花粉舌下液　審議結果報告書及び審査報告書	－
4.3-11	Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L.	Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy.	Allergy. 2006;61:151-65

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-12	Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al.	Sub-Lingual Immunotherapy World Allergy Organization Position Paper 2009.	WAO Journal. 2009; 233-81
4.3-13	Cappella A, Durham SR.	Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases.	Hum Vaccin Immunother. 2012; 8: 1499-512
4.3-14	Bahceciler NN, Cobanoglu N.	Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma.	Immunotherapy. 2011; 3: 747-56
4.3-15	Allam JP, Novak N.	Local immunological mechanisms of sublingual immunotherapy.	Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011; 11: 571-8
4.3-16	Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ.	World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva:January 27-29 1997.	Allergy. 1998; 53(44 Suppl): 1-42
4.3-17	Rojanasakul Y, Wang LY, Bhat M, Glover DD, Malanga CJ, Ma JKH.	The transport barrier of epithelia: a comparative study on membrane permeability and charge selectivity in the rabbit.	Pharm Res. 1992;9:1029-34
4.3-18	Merkle HP, Wolany G.	Buccal delivery for peptide drugs.	J Control Release. 1992;21:155-64
4.3-19	Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P, et al.	Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings.	J Allergy Clin Immunol. 1997;100:122-9
4.3-20	Bagnasco M, Altrinetti V, Pesce G, Caputo M, Mistrello G, Falagiani P, et al.	Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers.	Int Arch Allergy Immunol. 2005;138:197-202
4.3-21	一般社団法人日本アレルギー学会	スギ花粉症におけるアレルゲン免疫療法の手引き	2013, 一般社団法人日本アレルギー学会ホームページ（http://www.jsaweb.jp/）
4.3-22	石井豊太.	減感作療法（特集 スギ花粉症 '97年診療ガイド）	治療 1997;79:668-71

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-23	今中政支.	妊婦および妊娠希望者への対応（特集 花粉症治療の最前線）	アレルギーの臨床 2004;24:120-3
4.3-24	樋渡直，榎本雅夫.	抗アレルギー点鼻薬で花粉症をコントロールできない妊婦に経口薬を使用できる？	薬局 2006;57:2628-32
4.3-25	仲野公一，石原靖章.	妊娠，授乳中の患者の治療：どんな薬が使えるか？注意点は？	治療 2006;88:263-9
4.3-26	大久保公裕.	妊婦，授乳婦と花粉症	日本産婦人科医会報 2006;58:10-1
4.3-27	竹中洋.	アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の位置づけ	日本耳鼻咽喉科学会会報 2007;110:768-71
4.3-28	Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al.	Allergen immunotherapy: A practice parameter third update.	J Allergy Clin Immunol. 2011;127: S1-55
4.3-29	Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, et al.	Immunotherapy for allergic rhinitis.	Clin Exp Allergy. 2011;41:1177-200
4.3-30	Metzger WJ, Turner E, Patterson R.	The safety of immunotherapy during pregnancy.	J Allergy Clin Immunol. 1978;61:268-72
4.3-31	Shaikh WA.	A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy.	Clin Exp Allergy. 1993;23:857-60
4.3-32	Shaikh WA, Shaikh SW.	A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy.	Allergy. 2012;67:741-3
4.3-33	大林明美, 大林繁夫, 坂東和良, 入野理.	口腔粘膜刺激性試験法に関する研究	薬学雑誌 1988;108:232-8

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.1　生物薬剤学試験報告書						
該当なし	－	－	－	－	－	－
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
該当なし	－	－	－	－	－	－
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
該当なし	－	－	－	－	－	－
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2-1	鳥居薬品株式会社	TO-206 第I相臨床試験（206-1-1）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	鳥居薬品株式会社	社内資料	参考
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書						
該当なし	－	－	－	－	－	－
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	鳥居薬品株式会社	TO-206 第II/III相臨床試験（206-2-1）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ （進行中）	鳥居薬品株式会社	社内資料	評価
5.3.5.2　非対照試験報告書						
該当なし	－	－	－	－	－	－
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書						
該当なし	－	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.4　その他の試験報告書						
5.3.5.4-1	鳥居薬品株式会社	TO-194SL 第III相臨床試験（194-3-1）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	鳥居薬品株式会社	社内資料	参考
5.3.5.4-2	鳥居薬品株式会社	TO-194SL 製造販売後臨床試験（194-4-1）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ （進行中）	鳥居薬品株式会社	社内資料	参考
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	鳥居薬品株式会社	シダトレンスギ花粉舌下液 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第3回）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	鳥居薬品株式会社	社内資料	参考
5.3.6-2	鳥居薬品株式会社	シダトレンスギ花粉舌下液 「市販直後調査」結果のご報告	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	鳥居薬品株式会社	社内資料	参考
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1　用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表						
5.3.7.1	鳥居薬品株式会社	有効性反応データ（206-2-1）	－	－	－	－
5.3.7.2　実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表						
5.3.7.2	鳥居薬品株式会社	有害事象一覧表（206-1-1,206-2-1）	－	－	－	－
5.3.7.3　実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表						
5.3.7.3	鳥居薬品株式会社	死亡，その他の重篤な有害事象の一覧表（206-2-1）	－	－	－	－
5.3.7.4　実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表						
5.3.7.4	鳥居薬品株式会社	被験者ごとの臨床検査値異常の一覧（206-1-1,206-2-1）	－	－	－	－
5.3.7.5　実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図						
5.3.7.5	鳥居薬品株式会社	臨床検査値（206-1-1,206-2-1）	－	－	－	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-1	馬場廣太郎, 中江公裕.	鼻アレルギーの全国疫学調査2008（1998年との比較）－耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として－.	Prog Med. 2008; 28: 2001-12.
5.4-2	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－. 2013年版（改訂第7版）.	東京: 株式会社ライフ・サイエンス; 2013.
5.4-3	Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al.	Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis.	J Allergy Clin Immunol. 2006; 118: 434-40.
5.4-4	Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, Hashiguchi K, Goto M, Otsuka T, et al.	Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis.	Int Arch Allergy Immunol. 2015; 166: 177-88.
5.4-5	WAO	WAO position paper, Sub-lingual immunotherapy. World Allergy Organization Position Paper 2009.	WAO Journal. November 2009; 233-81.
5.4-6	EMEA	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.
5.4-7	Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, Monchy JGR, Rak S, et al.	Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet.	J Allergy Clin Immunol. 2010; 125: 131-8, 138.e1-7.
5.4-8	Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al.	Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy.	J Allergy Clin Immunol. 2009; 123: 167-73.
5.4-9	Nelson HS, Nolte H, Creticos P, Maloney J, Wu J, and Bernstein DI.	Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults.	J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 72-80, 80.e1-2.
5.4-10	Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP.	Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents.	J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 64-71, 71.e1-4.
5.4-11	WHO	WHO position paper, Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases.	Geneva: January 27-29 1997. Allergy. 1998; 53(44 Suppl): 1-42.

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-12	Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al.	Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis.	J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 1338-45.
5.4-13	Cox L, Nelson H, Lockey R.	Allergen immunotherapy: A practice parameter third update.	J Allergy Clin Immunol. 2011; 127(1 Suppl): S1-55.
5.4-14	Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al.	GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma.	Allergy. 2010; 65: 1525-30.
5.4-15	岡本美孝, 藤枝重治, 太田伸男, 岡野光博, 上條篤, 後藤穣, 他.	アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針.	日鼻誌. 2012; 51: 119-54.
5.4-16	Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, Beaumont O, et al.	Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis.	J Allergy Clin Immunol. 2009; 123: 160-6.
5.4-17	湯田厚司, 宮本由起子, 荻原仁美, 服部玲子, 大久保公裕.	小児スギ花粉症に対する抗原特異的舌下免疫療法.	アレルギー. 2009; 58: 124-32.
5.4-18	東京都福祉保健局	スギ花粉症の舌下減感作療法の臨床研究報告書.	2009; 10月 東京都福祉保健局発行.
5.4-19	藤枝重治, 野口恵美子, 牧野友香, 湯田厚司.	リアルタイムモニター飛散数の情報のあり方の研究と舌下ペプチド・アジュバント療法の臨床研究, 舌下免疫療法における網羅的蛋白解析と経年的効果の検討.	厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）総括研究報告書. 2009年3月; 183-6.
5.4-20	Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, Taniguchi Y, Saito A, Yasueda H, et al.	Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis.	Clin Immunol. 2011; 139: 65-74.
5.4-21	岡本美孝.	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, スギ花粉エキスによる舌下免疫療法の有効性とバイオマーカーの検討.	厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）分担研究報告書 2011年3月; 9-11.