

再審査報告書

令和3年4月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル※ シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL ボトル※ シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL パック※			
有 効 成 分 名	標準化スギ花粉エキス原液 10,000 JAU/mL			
申 請 者 名	鳥居薬品株式会社			
承 認 の 効 能 ・ 効 果	スギ花粉症（減感作療法）			
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 増量期（1～2 週目） 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、増量期として投与開始後 2 週間、以下の用量を 1 日 1 回、舌下に滴下し、2 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがい・飲食を控える。			
	1 週目増量期		2 週目増量期	
	シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル		シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL ボトル	
	1 日目	0.2 mL	1 日目	0.2 mL
	2 日目	0.2 mL	2 日目	0.2 mL
	3 日目	0.4 mL	3 日目	0.4 mL
	4 日目	0.4 mL	4 日目	0.4 mL
	5 日目	0.6 mL	5 日目	0.6 mL
	6 日目	0.8 mL	6 日目	0.8 mL
	7 日目	1 mL	7 日目	1 mL
	2. 維持期（3 週目以降） 増量期終了後、維持期として、シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL パックの全量（1 mL）を 1 日 1 回、舌下に滴下し、2 分間保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがい・飲食を控える。			
承 認 年 月 日	平成 26 年 1 月 17 日			
再 審 査 期 間	6 年			
承 認 条 件	舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験を持つ医師によってのみ処方・使用されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。			
備 考	※ 令和元年 10 月 31 日に厚生労働省へ薬価削除願いが提出され、経過措置医薬品（令和 2 年 3 月 5 日告示）となり、令和 3 年 3 月 31 日に経過措置期間満了・薬価基準削除となった。			

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

承認条件については、本剤の安全性の確保、適正使用の観点より、引き続き実施する必要があると考える。

[承認条件]

舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験を持つ医師によってのみ処方・使用されるとき、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

シダトレンスギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル、同スギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL ボトル、同スギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL パック（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査、表 2 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	スギ花粉症患者を対象とした舌下免疫療法における本剤長期投与の使用実態下の安全性及び有効性を調査する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与されたスギ花粉症患者
実施期間	平成 26 年 10 月～平成 30 年 12 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	2 年（スギ花粉飛散期 2 シーズン）
実施施設数	318 施設
収集症例数	1,231 例
安全性解析対象症例数	1,225 例
有効性解析対象症例数	1,006 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験の概要

製造販売後臨床試験	
目的	スギ花粉症患者を対象として、総合鼻症状スコア（TNSS） ¹⁾ 及び総合鼻薬物スコア（TNMS） ²⁾ の合計点数である総合鼻症状薬物スコア（TNSMS） ³⁾ を主要評価項目とする本剤の長期投与時並びに投与終了後の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象患者	スギ花粉症患者
実施期間	平成 26 年 7 月～令和元年 6 月
用法・用量	本剤の添付文書の用法・用量にしたがって投与する。なお、初回投与は必ず医療機関内で行い、少なくとも投与後 30 分間は被験者を観察する。
観察期間	投与期間：平成 26 年 8 月～平成 29 年 4 月（最大 33 カ月） 観察期間：平成 26 年 8 月～令和元年 6 月（最大 58 カ月） 投与終了後、2 年間の観察期間を設定した。
予定症例数	230 例
評価項目	有害事象、副作用発現率及び平成 27 年から平成 31 年の各評価シーズンの期間 A*における TNSMS
投与症例数	233 例
安全性解析対象症例数	233 例
有効性解析対象症例数	219 例
備考	* 期間 A は症状ピーク期＋前後 1 週間（計 3 週間）とした。ただし、ヒノキ花粉の影響を避けるため、3 月 31 日を超えた場合、終了日は 3 月 31 日とした。

¹⁾ 総合鼻症状スコア（total nasal symptom score: TNSS）：鼻症状に係る 3 項目（くしゃみ、鼻汁、鼻閉の 3 項目）を 0～4 点で評価した合計点（0～12 点）。

²⁾ 総合鼻薬物スコア（total nasal medication score: TNMS）：TNSS との配点比を考慮し、フェキソフェナジン塩酸塩錠又はトラマゾリン塩酸塩点鼻液の未使用（0 点）又は使用（3 点）の合計点（0～6 点）。

³⁾ 総合鼻症状薬物スコア（total nasal symptom medication score: TNSMS）は、TNSS 及び TNMS の合計点（0～18 点）。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

特定使用成績調査（以下、「本調査」）の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 14.9%（183/1,225 例）であった。これは承認時までの国内第 III 相試験における副作用発現割合 13.5%（36/266 例）と同程度と考えられ、また、本調査と国内第 III 相試験の本剤投与群において副作用の種類及び発現傾向に著しい違いはなく、安全性上特記すべき事項はないと考えた。

本調査における主な副作用（基本語別で 5 例以上）の発現状況は表 3 のとおりであった。

表 3 特定使用成績調査における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合%
感染症および寄生虫症	20	1.6
咽頭炎	11	0.9
眼障害	9	0.7
眼そう痒症	7	0.6
耳および迷路障害	8	0.7
耳そう痒症	7	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	52	4.2
喘息	6	0.5
咳嗽	10	0.8
鼻漏	5	0.4
咽喉刺激感	13	1.1
上気道の炎症	5	0.4
喉頭不快感	5	0.4
胃腸障害	102	8.3
アフタ性潰瘍	5	0.4
口腔浮腫	6	0.5
口腔内不快感	7	0.6
口内炎	20	1.6
口腔そう痒症	7	0.6
口の錯感覚	13	1.1
口腔腫脹	29	2.4
皮膚および皮下組織障害	21	1.7
そう痒症	7	0.6
蕁麻疹	7	0.6

MedDRA/J version 21.1

4.2. 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験（以下、「本試験」）の安全性解析対象症例における副作用発現割合は 31.3%（73/233 例）であった。これは承認時までの国内第 III 相試験における副作用発現割合 13.5%（36/266 例）より高かった。副作用の発現例数を比較したところ、本試験では、口の錯感覚、咽喉刺激感、口腔内不快感、そう痒症、耳そう痒症、くしゃみ、鼻漏、眼そう痒症の発現例数が、国内第 III 相試験の発現例数と比較して高い値を示した。副作用発現割合に差が生じた原因を特定することは困難であるが、本試験の同意説明文書には、これらの自覚症状を含む国内第 III 相試験で得られた

副作用を記載したことから、自覚症状に関する被験者からの申告が増えた可能性が考えられる。一方、本試験の同意説明文書に記載した他覚所見の副作用である口腔浮腫、口内炎、発疹、蕁麻疹は、国内第 III 相試験と本試験で発現割合に大きな違いはなく、本試験において重篤な副作用はみられなかったことから、安全性上の新たな対応は不要と考えた。

本試験における主な有害事象（基本語別で 10 例以上）又は主な副作用（基本語別で 3 例以上）の発現状況は表 4 のとおりであった。

表 4 製造販売後臨床試験における主な有害事象及び副作用の発現状況

事象名	有害事象		副作用	
	発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
感染症および寄生虫症	165	70.8	1	0.4
鼻咽頭炎	106	45.5	0	0
インフルエンザ	51	21.9	0	0
咽頭炎	33	14.2	0	0
鼻炎	30	12.9	0	0
胃腸炎	27	11.6	0	0
気管支炎	25	10.7	0	0
急性副鼻腔炎	18	7.7	0	0
神経系障害	32	13.7	0	0
頭痛	18	7.7	0	0
眼障害	28	12.0	7	3.0
眼そう痒症	10	4.3	6	2.6
耳および迷路障害	25	10.7	9	3.9
耳そう痒症	11	4.7	9	3.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	96	41.2	24	10.3
上気道の炎症	57	24.5	0	0
鼻漏	13	5.6	8	3.4
くしゃみ	12	5.2	8	3.4
咽喉刺激感	12	5.2	12	5.2
口腔咽頭痛	7	3.0	3	1.3
喉頭不快感	5	2.1	4	1.7
胃腸障害	117	50.2	43	18.5
齲歯	31	13.3	0	0
口内炎	19	8.2	6	2.6
アフタ性口内炎	18	7.7	1	0.4
口の錯感覚	13	5.6	13	5.6
下痢	10	4.3	1	0.4
胃炎	10	4.3	0	0
口腔浮腫	10	4.3	10	4.3
口腔内不快感	9	3.9	9	3.9
口腔そう痒症	5	2.1	4	1.7
皮膚および皮下組織障害	56	24.0	12	5.2
湿疹	14	6.0	1	0.4
そう痒症	13	5.6	9	3.9
蕁麻疹	10	4.3	0	0
全身性そう痒症	3	1.3	3	1.3
筋骨格系および結合組織障害	51	21.9	0	0
背部痛	16	6.9	0	0
傷害、中毒および処置合併症	43	18.5	0	0
靱帯捻挫	11	4.7	0	0

MedDRA/J version 17.0

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用が 10 例 13 件、予測できない（以下、「未知」）重篤な副作用が 12 例 15 件、未知・非重篤な副作用は 545 例 696 件であった。なお、感染症報告はなかった。

未知の副作用のうち、基本語別で 10 件以上の副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。呼吸困難、喘息、紅斑、胸部不快感、異常感、咽喉絞扼感、口腔内痛、口腔粘膜紅斑、咽頭腫脹、及び 10 件未満のため表 5 には示していないが口腔粘膜水疱形成 9 件、異物感 9 件、アレルギー性結膜炎 6 件、口腔内潰瘍形成 5 件等については、本剤の成分であるスギ花粉抽出エキスの投与による一般的なアレルギー反応又は舌下投与によるアレルゲン免疫療法に特徴的な投与部位に関連したアレルギー反応と考えられ、当該アレルギー反応に基づく副作用については、添付文書の「2.重要な基本的注意」や「3.副作用(1)重大な副作用」において注意喚起を行っており、また、アナフィラキシー等の発現については「2.重要な基本的注意」において注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と考えた。これ以外の未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等で、本剤投与との因果関係を明確にすることは困難であったことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	553	711	12	15	545	696
感染症および寄生虫症	78	98	0	0	78	98
上咽頭炎	19	22	0	0	19	22
咽頭炎	14	21	0	0	14	21
鼻炎	20	20	0	0	20	20
免疫系障害	42	48	0	0	42	48
季節性アレルギー	28	28	0	0	28	28
神経系障害	40	44	0	0	40	44
傾眠	11	11	0	0	11	11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	124	133	0	0	124	133
喘息	24	24	0	0	24	24
呼吸困難	35	35	0	0	35	35
咽喉絞扼感	12	12	0	0	12	12
上気道の炎症	8	10	0	0	8	10
咽頭腫脹	8	10	0	0	8	10
胃腸障害	105	114	0	0	105	114
口腔内痛	10	10	0	0	10	10
口腔粘膜紅斑	9	10	0	0	9	10
皮膚および皮下組織障害	60	66	6	6	54	60
アトピー性皮膚炎	10	10	0	0	10	10
紅斑	23	24	0	0	23	24
一般・全身障害および投与部位の状態	72	83	1	1	72	82
胸部不快感	17	19	1	1	16	18
異常感	17	18	0	0	17	18
臨床検査	34	37	1	1	33	36
血圧上昇	12	12	0	0	12	12

MedDRA/J version 22.1

※同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例におけるスギ花粉症症状重症度⁴⁾、Quality of Life（以下、「QOL」）・症状を含めた全般の状態⁵⁾及び全般改善度⁶⁾を指標とした有効率⁷⁾は表6のとおりであった。また、長期投与によってもその効果が減弱することはなかった。承認時までの国内第III相試験における有効性の主要評価項目である2シーズン目の症状ピーク期1週間と前後1週間の合計3週間におけるTNSMSは、本剤群（241例） 4.00 ± 2.99 （平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ群（241例） 5.71 ± 3.70 であった。特定使用成績調査においては、評価方法、患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、スギ花粉症症状重症度及び全般改善度で80%～90%の有効率が得られていることから、本剤の有効性に問題はないと判断した。

表6 スギ花粉症症状重症度及び全般改善度を指標とした有効率

項目	観察期間※	解析対象例数	有効例数	有効率 (%)
スギ花粉症症状重症度	期間1	905	735	81.2
	期間2	746	664	89.0
QOL・症状を含めた全般の状態	期間1	848	456	53.8
	期間2	702	531	75.6
全般改善度	期間1	1,002	900	89.8
	期間2	826	726	87.9

※ 平成26年10月から平成28年5月までに投与が開始された症例で、投与開始日から翌年5月31日までを期間1、その翌日の6月1日から翌年5月31日までを期間2とした。

5.2. 製造販売後臨床試験

有効性解析対象症例における、医師による総合評価⁸⁾、QOLの総括的状态⁹⁾、並びに期間A（症状ピーク期+前後1週間の合計3週間）のTNSMS¹⁰⁾及びレスキュー薬無使用被験者¹¹⁾を指標とした有効率は表7のとおりであり、シーズン1からシーズン3では、シーズンを経るにつれて有効率が高くなる傾向が示された。また、シーズン間の有効率を単純に比較することは困難であるが、本剤投与終了後のシーズン4及びシーズン5では、シーズン3と比べて有効率は低くなっていた。この結果に関して、各シーズンのスギ花粉の累積飛散量が異なっており（表7）、シーズン4及びシーズン5ではスギ花粉の累積飛散量が多かったこと、またシーズン4及びシーズン5の

⁴⁾ スギ花粉症症状重症度は、各観察期で症状が一番重い時期に、医師が、とても悪い（最重症）、少し悪い（重症）、普通（中等症）、少し良い（軽症）、良い（ほぼ無症状）の5段階で判定し、本剤投与前後でスギ花粉症症状重症度が1段階以上改善した症例を有効例とした。

⁵⁾ 医師が患者から聞き取った情報をもとにスギ花粉飛散時期の状態全般を「日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）」の「III 総括的状态」のスケールを用いて、0（晴れ晴れ）～4（泣きたい）の5段階で判定し、0及び1と判定された症例を有効例とした。

⁶⁾ 全般改善度は、スギ花粉症症状を医師が、改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化の5段階で総合的に判定し、改善及びやや改善と判定された症例を有効例とした。

⁷⁾ 有効率（%）は解析対象症例における有効例の割合とした。

⁸⁾ 各評価シーズンの5月の観察日に担当医師がその年のスギ花粉症症状を総合的に判断して、良い（ほぼ無症状）、少し良い（軽症）、普通（中等症）、少し悪い（重症）、とても悪い（最重症）の5段階で評価した。医師による総合評価が「良い（ほぼ無症状）」及び「少し良い（軽症）」であった被験者を有効例とした。

⁹⁾ 各評価シーズンの3月15日及び年3月31日に、被験者が日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）を用いて評価した。3月31日のQOLの総括的状态が0及び1であった被験者を有効例と定義した。

¹⁰⁾ 各評価シーズンの期間AにおけるTNSMSの平均値が3点未満の被験者を有効例と定義した。

¹¹⁾ 耐え難い症状が発現した場合、レスキュー薬（フェキソフェナジン塩酸塩、トラマゾリン塩酸塩、ケトチフェンフマル酸塩）を1日量使用することができるとした。当該評価期間中にレスキュー薬を一度も使用していない被験者をレスキュー薬無使用被験者とし、有効例と定義した。

期間 A の TNSMS 及びレスキュー薬無使用被験者は、シーズン 1 と同程度であったこと等から、投与終了後も効果が継続する可能性が示唆されたと考えられる。

表 7 有効性指標とした 4 項目における有効率

項目	評価 シーズン※1	解析対象 症例数	有効例数	有効率 (%)	スギ花粉累積飛散量 (全評価期間)
医師による 総合評価	1	218	164	75.2	3,892
	2	201	163	81.1	2,994
	3	188	168	89.4	2,894
	4	178	90	50.6	5,016
	5	171	107	62.6	4,960
QOL の総括的 状態	1	219	57	26.0	同上
	2	204	79	38.7	
	3	192	101	52.6	
	4	180	25	13.9	
	5	171	44	25.7	
項目	評価 シーズン※1	解析対象 症例数	有効例数	有効率 (%)	スギ花粉累積飛散量 (期間 A)
TNSMS (期間 A)	1	219	51	23.3	1,473
	2	206	77	37.4	1,569
	3	193	92	47.7	1,359
	4	182	61	33.5	3,343
	5	171	32	18.7	2,096
レスキュー薬 無使用被験者 (期間 A)	1	219	142	64.8	同上
	2	206	155	75.2	
	3	193	155	80.3	
	4	182	116	63.7	
	5	171	86	50.3	

※1 2015 年をシーズン 1、2016 年をシーズン 2、・・・2019 年をシーズン 5 とする。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

承認条件については、本剤の安全性の確保、適正使用の観点より、引き続き実施する必要があると考える。

[承認条件]

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

以上