

審議結果報告書

平成 27 年 1 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アシテアダニ舌下錠100単位（IR）、同舌下錠300単位（IR）
[一 般 名] なし
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 4 月 24 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 1 月 21 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

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

審査報告書

平成 27 年 1 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	①アシテアダニ舌下錠 100 単位 (IR)、②アシテアダニ舌下錠 300 単位 (IR)
[一 般 名]	なし
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 4 月 24 日
[剤形・含量]	①1 錠中にヤケヒョウヒダニエキス原末 50 単位 (IR) 及びコナヒョウヒダニ エキス原末 50 単位 (IR) を含有する舌下錠 ②1 錠中にヤケヒョウヒダニエキス原末 150 単位 (IR) 及びコナヒョウヒダニ エキス原末 150 単位 (IR) を含有する舌下錠
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 1 月 9 日

[販 売 名] ①アシテアダニ舌下錠 100 単位 (IR)、②アシテアダニ舌下錠 300 単位 (IR)
[一 般 名] なし
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 4 月 24 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法における本剤の有効性は示されているものと判断する。本剤の安全性について、減感作療法は感作されている患者に対してアレルギーを投与する治療法であり、アナフィラキシーが発現する可能性があることから、本剤に関する十分な知識及び減感作療法に関する十分な知識・経験を有する医師のみによって本剤が使用される必要があり、アナフィラキシーに対する安全対策が徹底されるよう、医療従事者及び患者等に対する啓発、指導を行う等の措置を講じる必要があると考える。また、製造販売後調査等を実施し、長期投与時の有効性及び安全性等について更に検討する必要があると考える。

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

[効能・効果] ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎に対する減感作療法
[用法・用量] 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、1 回 100 単位 (IR) を 1 日 1 回舌下投与から開始し、1 回投与量は 100 単位 (IR) ずつ、300 単位 (IR) まで増量する。なお、漸増期間は、原則として 3 日間とするが、患者の状態に応じて適宜延長する。舌下投与後は完全に溶解するまで保持した後、飲み込む。その後 5 分間は、うがいや飲食を控える。
[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 舌下投与による減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師によってのみ処方・使用されるときに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医師・医療機関のもとでのみ用いられ、薬局においては調剤前に当該医師・医療機関を確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 26 年 12 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アシテア舌下錠 100 IR、同舌下錠 300 IR
[一 般 名]	なし
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 4 月 24 日
[剤形・含量]	①1 錠中にヤケヒョウヒダニエキス原末 50 IR 及びコナヒョウヒダニエキス原末 50 IR を含有する舌下錠 ②1 錠中にヤケヒョウヒダニエキス原末 150 IR 及びコナヒョウヒダニエキス原末 150 IR を含有する舌下錠
[申請時効能・効果]	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎（アレルゲン免疫療法）
[申請時用法・用量]	通常、成人及び 12 歳以上の小児には 1 日 1 回朝食前に舌下投与する。1 日目 100 IR、2 日目 200 IR、3 日目 300 IR と漸増し、以後 300 IR を維持用量として継続投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

減感作療法は、国内外診療ガイドライン等において、適量の原因アレルゲンを継続して投与することにより、アレルゲンに対する免疫学的な耐性の増強を獲得することを目的とした治療法であり、減感作療法を長期に実施することにより患者の免疫学的な異常反応の改善が期待できるため、アレルギー性疾患を根治又は長期寛解させることが可能な治療法とされている（鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版、WHO position paper: *Allergy*. 53: 1-42, 1998、以下、「WHO position paper 1997」）。

アレルギー性疾患において、室内塵ダニは主たる原因アレルゲンの一つであり、室内塵ダニの中でも、チリダニ科ヒョウヒダニ類のヤケヒョウヒダニ及びコナヒョウヒダニの 2 種が主要アレルゲンとされている。本剤は、ヤケヒョウヒダニ及びコナヒョウヒダニからそれぞれ抽出・調製した、ヤケヒョウヒダニエキス原末及びコナヒョウヒダニエキス原末を等しい抗原活性比で含有する錠剤であり、フランスの Stallergenes S.A. 社により開発された、ダニを原因アレルゲンとするアレルギー性鼻炎に対する舌下投与による減感作療法（Sublingual immunotherapy、以下、「SLIT」）用製剤である。

本邦では、ダニ抗原を含有する減感作療法用製剤として、皮下注射による減感作療法（Subcutaneous immunotherapy、以下、「SCIT」）に使用するハウスダスト抽出物製剤（治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト 1:10 他）が承認されているが、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、注射による疼痛を伴うこと等から、SLIT に使用する製剤を新たに提供することを目的として、本剤の開発が進められた。なお、SLIT 用製剤として、本邦では、スギ花粉を含有する製剤（シダトレンスギ花粉舌下液 200JAU/mL ボトル他）が 2014 年に承認されている。

海外においては、ヤケヒョウヒダニエキス及びコナヒョウヒダニエキスを含有する減感作療法用の舌下液（販売名 Staloral、Stallergenes S.A. 社）がアレルギー性鼻炎及び気管支喘息に係る効能・効果で承認

されており、2014年4月現在、欧州等21ヵ国で販売されている。舌下錠である本剤は、舌下液の利便性を改善した製剤として Stallergenes S.A.社において20 年より臨床開発が開始され、現在、 等において開発中である。

本邦における本剤の臨床開発は、申請者である塩野義製薬株式会社により20 年 月より開始され、今般、国内臨床試験成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。

なお、本剤の活性単位 IR (Index of Reactivity) ¹⁾は、該当する抗原（ダニ抗原）に感作されている30人の患者にスキンプリックテストを行い、平均の膨疹直径が7 mmになる濃度を100単位 (IR) /mLと定義されている。

また、本剤の販売名については、医療過誤防止等の観点より、申請時の「アシテア舌下錠 100 IR」及び「アシテア舌下錠 300 IR」から、「アシテアダニ舌下錠 100 単位 (IR)」及び「アシテアダニ舌下錠 300 単位 (IR)」に変更される予定である。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬であるヤケヒョウヒダニエキス原末及びコナヒョウヒダニエキス原末は、培養したヤケヒョウヒダニ *Dermatophagoides pteronyssinus* (以下、「Der pte」) を で抽出した Der p 1²、Der p 2³等、及び培養したコナヒョウヒダニ *Dermatophagoides farinae* (以下、「Der far」) を で抽出した Der f 1⁴、Der f 2⁵等のアレルゲンを含む褐色の粉末である。各原薬はそれぞれ、性状、タンパク質プロファイル ()、Der p 1 又は Der f 1 ()、Der p 2 又は Der f 2 ()、水分、総アレルゲン活性 ()、成分分析について検討されている。

2) 製造方法

原薬は、培養ヤケヒョウヒダニ又は培養コナヒョウヒダニを による抽出、分離、清澄化、 、ろ過、凍結乾燥、 の工程により製造される。

重要工程として、 、ろ過工程が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 ()、水分、微生物限度、Der p 1 又は Der f 1 含量 ()、定量法 (総アレルゲン活性) が設定されている。

¹⁾ 一般社団法人日本アレルギー学会により、国内独自のアレルゲン活性単位として JAU (Japanese Allergy Units) が設定されているが、100 単位 (IR) は 19000 JAU に相当する。

²⁾ Der pte より抽出した主に排泄物由来の主要アレルゲンの一つ。

³⁾ Der pte より抽出した主に虫体由来の主要アレルゲンの一つ。

⁴⁾ Der far より抽出した主に排泄物由来の主要アレルゲンの一つ。

⁵⁾ Der far より抽出した主に虫体由来の主要アレルゲンの一つ。

なお、審査の過程において、新たにタンパク質含量（ ）、Der p 2 又は Der f2 含量（ ）が規格として設定された。

4) 原薬の安定性

各原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。なお、 加速試験では、各原薬で が認められた。

表 1 原薬の安定性試験					
試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	5℃	なりゆき	袋+ ドラム	カ月
加速試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	袋+ ドラム	6 カ月

以上より、各原薬の有効期間は、 袋に入れ、 ドラムで 5℃で保存するとき、 カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に総アレルギー活性として 100 単位 (IR) (原薬各 50 単位<IR>)、又は 300 単位 (IR) (原薬各 150 単位<IR>) を含有する錠剤である。製剤には、結晶セルロース、クロスカルメローースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、 、混合、滑沢剤混合、打錠からなる工程より製造される。なお、重要工程として、 及び混合工程が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 ()、水分、製剤均一性 (含量均一性試験)、微生物限度、 、Der p 1 含量 ()、Der f 1 含量 ()、定量法 (総アレルギー活性) が設定されている。

なお、審査の過程において、新たにタンパク質含量 () が設定された。

4) 製剤の安定性

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

試験名		基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	100 単位 (IR)	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	アルミニウム/アルミニウムブリスター	36 カ月
	300 単位 (IR)					
加速試験	100 単位 (IR)		40℃	75%RH		6 カ月
	300 単位 (IR)					

以上より、製剤の有効期間は、アルミニウム/アルミニウムブリスター (アルミニウム と、 からなるブリスター) に包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) タンパク質含量、及び Der p 2 又は Der f 2 含量について

機構は、アレルゲンタンパク質の管理方法の適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ヤケヒョウヒダニ及びコナヒョウヒダニにおいて、アレルギー症状を誘発する主要アレルゲンは、Der p 1 及び Der f 1（主にダニ排泄物中に認められる糖タンパク質）、並びに Der p 2 及び Der f 2（主にダニ虫体に認められるタンパク質）とされており、これら以外のアレルゲンの含量は通常 1%未満であり、生物学的活性への寄与は少ない。したがって、アレルゲンタンパク質を管理するための規格及び試験方法として、Der p 1 又は Der f 1 含量を原薬及び製剤の規格に設定している。なお、原薬及び製剤の規格として、主要アレルゲンの一つである Der p 2 及び Der f 2 含量は設定していないが、本剤の有効性を示す指標として最も重要な値は生物学的活性を表す総アレルゲン活性であると考え、生物学的活性と主要アレルゲンの濃度は相関性が高いことが報告されていること（Van Ree R. *Allergy*. 52: 795-805, 1997、安枝. *IgE practice in asthma*. 2: 2-5, 2008）、Der p 2 及び Der f 2 の示す活性は総アレルゲン活性と Der p 1 及び Der f 1 の活性の差であることが推測可能であると考え、総アレルゲン活性及び主要アレルゲンのうち Der p 1 及び Der f 1 の含量を管理することにより、原薬及び製剤の品質を管理することは可能と考える。

機構は、虫体に認められる Der p 2 又は Der f 2 もアレルギー症状を誘発する主要なアレルゲンであると説明されていること、また原薬及び製剤には、少量ながらも Der p 1 又は Der f 1、Der p 2 又は Der f 2 以外の多数のアレルゲンとなり得るタンパク質が含まれていることから、Der p 1 又は Der f 1 含量だけでなく、Der p 2 又は Der f 2 含量、タンパク質含量についても本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性があり、原薬及び製剤の品質プロファイルを担保する上で重要な管理項目であると考え、総アレルゲン活性、Der p 1 又は Der f 1 含量に加え、Der p 2 又は Der f 2 含量、及びタンパク質含量についても規格として設定し、管理することを指示した。

申請者は、原薬の規格に Der p 2 又は Der f 2 含量を、原薬及び製剤の規格にタンパク質含量を設定すると回答し、機構は了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

副次的薬理試験として、ダニ抗原誘発喘息モデルを用いた気道炎症に対する作用が検討された。

減感作療法の効果を評価する標準的なアレルギー性鼻炎モデル動物が存在しないこと、ダニ抗原を含む減感作療法用製剤がアレルギー性鼻炎に対して有効であることが報告されていること（Corrado OJ et al. *Allergy*. 44: 108-115, 1989、Pichler CE et al. *Allergy*. 52: 274-283, 1997）、本剤に含まれるアレルゲンタンパク質は、未分解のままで舌下粘膜及び消化管からほとんど吸収されないと考えられること（「(ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略>」の項参照）等から、効力を裏付ける試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。なお、安全性薬理試験については、ラットを用いた 26 週間反復皮下投与試験（「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> 1) ラット

26 週間反復皮下投与試験」の項参照) において、一般状態並びに神経系への影響等が検討された。

(1) 副次的薬理試験 (4.2.1.2-01)

1) ダニ抗原誘発マウス喘息モデルにおける気道炎症に及ぼす作用

等しい抗原活性比のヤケヒョウヒダニエキスを原末及びコナヒョウヒダニエキスを原末の混合物 (以下、「本薬」) を水酸化アルミニウムゲルと混合してマウスに腹腔内投与後、本薬とリポ多糖を含むエアロゾルに暴露することにより喘息様症状を惹起したマウスを用いて、呼吸機能及び気道炎症に対する本薬の作用が検討された。マウス喘息モデルに、本薬 2500 又は 20000 IR/kg/日を週 2 回、8 週間舌下投与し、投与終了後に 2 日間抗原暴露を行った結果、本薬投与群のいずれの投与量においても、陰性対照群と比較して、抗原暴露 24 時間後に呼吸機能の指標である Penh index の改善、48 時間後に気道炎症の指標である気管支肺胞洗浄液中の好酸球数並びに肺組織中のインターロイキン (以下、「IL」) -5 及び IL-13 産生量の抑制が認められた。

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施されていないが、毒性試験として実施されたラット 26 週間反復皮下投与試験 (4.2.3.2-01) において、神経行動学的及び機能学的検討 (体温測定を含む) が行われており、本薬 500、1500 又は 2500 IR/kg/日を 26 週間皮下投与したとき、一般状態並びに中枢神経系及び自律神経系への影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、SLIT の作用機序について、SCIT との比較も踏まえ説明するよう求めた。

申請者は、公表文献に基づき、以下のように説明した。

SLIT と SCIT では、投与された抗原の抗原提示細胞への取り込み、アレルゲン特異的な II 型ヘルパー T 細胞の機能の抑制、アレルゲン特異的な免疫グロブリン (以下、「Ig」) G4 及び IgA 分泌亢進並びに IgE 産生抑制等、免疫寛容を誘導するメカニズムの大部分は共通すると推測されている。一方、SLIT は、SCIT に比べて血中及び粘膜分泌型アレルゲン特異的 IgA をより効率良く誘導すること (Moingeon P and Mascarell L. *Clin Dev Immunol.* ID: 623474, 2012、Moingeon P. *J Allergy Clin Immunol.* 1: 228-241, 2013)、また、SCIT との比較データがなく薬効への関与の程度は不明であるが、SLIT では、口腔粘膜に認められる抗原提示細胞は IL-10 及び IL-12 産性能が高く、捕捉したアレルゲンに特異的な制御性 T 細胞及び I 型ヘルパー T 細胞を誘導する能力が高いこと (Moingeon P and Mascarell L. *Clin Dev Immunol.* ID: 623474, 2012) が報告されている。

機構は、本剤の作用機序については不明な点も残されているものの、文献報告等から本剤の薬効は期待できると判断し、副次薬理試験以外の非臨床薬理試験が実施されていないことについても許容可能と判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

カベイラクサ抗原の ¹²⁵I 標識体 (Bagnasco M et al. *J Allergy Clin Immunol.* 100: 122-129, 1997、Bagnasco M et al. *Clin Exp Allergy.* 31: 54-60, 2001、Passalacqua G et al. *Allergy.* 53: 477-484, 1998) 及びヤケヒョウヒ

ダニ抗原の ^{125}I 標識体 (Bagnasco M et al. *Int Arch Allergy Immunol.* 138: 197-202, 2005) をヒトに舌下投与した場合の薬物動態に関する公表文献等を踏まえると、アレルゲンタンパク質は、未分解のままで舌下粘膜及び消化管からほとんど吸収されないと考えられ、血中のアレルゲンタンパク質濃度の測定は困難と考えられる等の理由から、吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験が実施された。反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験では等しい抗原活性比のヤケヒョウヒダニエキス原末及びコナヒョウヒダニエキス原末の混合物（以下、「本薬」）、遺伝毒性試験ではヤケヒョウヒダニエキス原末又はコナヒョウヒダニエキス原末、局所刺激性試験では臨床試験（VO36 試験）と同一製剤がそれぞれ用いられた。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないが、本薬を 2500 IR/kg/日まで投与したラット 26 週間反復経口投与試験（4.2.3.2-02）において、投与初日に死亡及び一般状態への影響が認められなかったことから、概略の致死量は 2500 IR/kg/日超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラットを用いた 26 週間皮下投与試験及び 26 週間経口投与試験が実施された。皮下投与は最も免疫原性が高くなる投与経路であること、また、臨床投与経路である舌下投与での長期反復投与毒性試験の実施は困難であるとの理由から、投与経路として皮下投与及び経口投与が選択された。経口投与では全身への影響は認められず、皮下投与における主な所見として、好中球数及び総白血球数の増加、脾臓重量の増加並びに投与局所への影響（肥厚、血腫、点状出血、炎症細胞浸潤等）が認められた。無毒性量は皮下投与試験及び経口投与試験ともに 2500 IR/kg/日（15000 IR/m²/日）と判断されており、ヒト臨床用量である 300 IR/日（成人 185 IR/m²/日、小児 375 IR/m²/日）⁶と比較したときの投与量比は成人で 81 倍、小児で 40 倍と推定されている。なお、本薬の主成分はタンパク質やポリペプチドで構成されているため、げっ歯類及び非げっ歯類の代謝能の差異に起因した毒性が発現する可能性は低いと考えられること、生殖発生毒性試験の一部として実施された幼若イヌにおける毒性試験（4.2.3.5-04）において、本薬投与に起因すると考えられる所見は認められず、ラットとイヌで毒性的所見に大きな種差はないと考えられたとの理由から、非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験は実施されていない。

1) ラット 26 週間反復皮下投与試験（4.2.3.2-01）

雌雄 SD ラットに本薬 0（生理食塩水）、500、1500 又は 2500 IR/kg/日が 26 週間皮下投与された⁷。500 IR/kg 以上の投与群では投与部位における肉眼所見（肥厚、血腫、点状出血及び硬結）、1500 IR/kg/日以上での投与群では脾臓重量の増加、2500 IR/kg/日群では好中球数及び総白血球数の増加並びに投与部位における病理組織学的所見（真皮の水腫を伴う線維形成、炎症巣内の出血、炎症性細胞浸潤等）が認めら

⁶ 成人については体重 60 kg における体表面積を 1.62 m² として、小児については体重 20 kg における体表面積 0.8 m² としてそれぞれ換算。

⁷ 投与前、投与 13 週後及び 26 週後の検査では Irwin スクリーン試験法に基づいて、神経系への影響が検討された。

れた。なお、500 IR/kg/日以上 of 投与群では血清中ダニ特異的 IgG の産生が認められた。脾臓重量の増加は免疫原性に起因する可能性があると考えられているが、当該所見に対応する病理組織学的変化は認められなかったこと、投与部位の炎症性変化については臨床投与経路が舌下であるため毒性学的意義は低いと判断されている。以上より、無毒性量は 2500 IR/kg/日と判断されている。

2) ラット 26 週間反復経口投与試験 (4.2.3.2-02)

雌雄 SD ラットに本薬 0 (D-マンニトール水溶液)、500、1500 又は 2500 IR/kg/日が 26 週間経口投与された。一般状態、体重、摂餌量、性周期、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、血液凝固検査、尿検査、剖検時の肉眼検査、器官重量及び病理組織学的検査における異常は認められなかった。なお、500 IR/kg/日以上 of 投与群では血清中ダニ特異的 IgG の産生が認められた。以上より、無毒性量は 2500 IR/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3-01～4.2.3.3-04)

遺伝毒性試験として、ヤケヒョウヒダニエキスの原末又はコナヒョウヒダニエキスの原末の細菌を用いた復帰突然変異試験 (以下、「Ames 試験」) 及びマウスリンフォーマ TK 試験が実施された。

Ames 試験では、プレート法又はプレインキュベーション法による試験が実施され、ヤケヒョウヒダニエキスの原末及びコナヒョウヒダニエキスの原末のいずれにおいても、代謝活性化系存在下及び非存在下で複数の菌株に復帰変異コロニー数の増加が認められた。ヤケヒョウヒダニエキスの原末及びコナヒョウヒダニエキスの原末に含まれるアミノ酸やペプチドが当該結果に影響を及ぼしている可能性について検討するため、*treat and wash* 変法による試験が追加で実施され、ヤケヒョウヒダニエキスの原末及びコナヒョウヒダニエキスの原末のいずれにおいてもすべての菌株で陰性であった。以上より、プレート法又はプレインキュベーション法で実施した場合に複数の菌株で認められた復帰変異コロニー数の増加に生物学的意義はなく、ヤケヒョウヒダニエキスの原末及びコナヒョウヒダニエキスの原末の Ames 試験結果はいずれも陰性と判断されている。

マウスリンフォーマ TK 試験では、ヤケヒョウヒダニエキスの原末及びコナヒョウヒダニエキスの原末のいずれも陰性と判断されている。

以上のとおり、ヤケヒョウヒダニエキスの原末及びコナヒョウヒダニエキスの原末の *in vitro* 遺伝毒性試験結果が陰性であったこと、本薬の製造過程及び原薬に含まれる可能性のある成分について遺伝毒性学的懸念は低いこと、ヤケヒョウヒダニエキスの原末及びコナヒョウヒダニエキスの原末に含まれるアレルゲンタンパク質は未分解のままではほとんど吸収されないと考えられること、及び臨床使用時における本薬の口腔内濃度は *in vitro* 試験での検討濃度を超える可能性は低いと考えられる等の理由から、*in vivo* 遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

遺伝毒性試験結果より、臨床使用時に本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられること、及びラット反復投与毒性試験 (4.2.3.2-01 及び 4.2.3.2-02) において前癌病変は認められていないこと等の理由から、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びに幼若ラット及び幼若イヌを用いた毒性

試験が実施された。受胎能及び着床までの初期胚発生については、ラットを用いた 26 週間反復皮下投与試験及び 26 週間反復経口投与試験で雌雄生殖器官への影響は認められなかったこと、及び幼若ラットにおける毒性試験 (4.2.3.5-03) で受胎能への影響を評価した結果、影響は認められなかったとの理由から、試験は実施されていない。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能については、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5-01) で妊娠ラット及び胚・胎児に影響が認められなかったこと、及び幼若ラット及び幼若イヌを用いた毒性試験 (4.2.3.5-03 及び 4.2.3.5-04) において新生児に対する本薬の影響が認められなかったとの理由から、試験は実施されていない。

1) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5-01)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (D-マンニトール水溶液)、300、1500 又は 2500 IR/kg/日が、妊娠 6 日～17 日まで経口投与された。母動物では本薬投与の影響は認められなかった。胚・胎児では 2500 IR/kg/日群で指欠損 (1/256 例) 及び腰椎欠損 (1/140 例) が認められたが、腰椎欠損については当該試験実施施設における背景値の範囲内、指欠損については公表文献 (Ema M, et al. *Congenit Anom* 54(3):150-61. doi: 10.1111/cga.12050, 2014) における背景値の範囲内であり、同系統のラットで自然発生性に認められることから、本薬投与との関連は低いと判断されている。以上より、母動物及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 2500 IR/kg/日と判断されている。

2) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5-02)

妊娠 NZW ウサギに本薬 0 (D-マンニトール水溶液)、300、1500 又は 2500 IR/kg/日が、妊娠 6～18 日まで経口投与された。母動物では 1500 IR/kg/日以上での投与群で投与期間中における体重増加の抑制傾向が認められた。胚・胎児への影響は認められなかった。母動物で認められた所見について、摂餌量及び一般状態への影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。以上より、母動物及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 2500 IR/kg/日と判断されている。

3) 幼若ラットにおける毒性試験 (4.2.3.5-03)

雌雄幼若ラットに本薬 0 (D-マンニトール水溶液)、300、1500 又は 2500 IR/kg/日が、生後 10 日～80 日まで経口投与された。全身毒性及び生殖機能への影響は認められなかった。1500 IR/kg 以上の投与群では離乳前 (生後 17 日) における眼瞼開裂の遅延傾向が認められたが、離乳時 (生後 21 日) には全例で眼瞼開裂が認められた。なお、幼若イヌにおける毒性試験では眼瞼開裂の遅延傾向は認められなかったことから、本試験で認められた眼瞼開裂の遅延は本薬投与に起因したものではないと考察されている。その他の離乳前及び離乳後の機能に本薬投与の影響は認められなかった。以上より、無毒性量は 2500 IR/kg/日と判断されている。

4) 幼若イヌにおける毒性試験 (4.2.3.5-04)

雌雄幼若ビーグル犬に本薬 0 (D-マンニトール水溶液)、300、1500 又は 2500 IR/kg/日が生後 1 日～28 日まで経口投与された。対照群では 1/20 例 (生後 3 日)、300 IR/kg/日群では 5/20 例 (生後 3 日及び生後 5 日)、1500 及び 2500 IR/kg/日群では各 4/20 例 (生後 2 日～4 日) に死亡又は一般状態の悪化による安楽殺が認められたが⁸、死亡例の母動物に活動低下、哺育行動低下及び摂餌量減少等が認められたことから、母動物の哺育行動の不足等に伴う衰弱又は死亡の可能性が高いと判断されている。眼瞼開裂及び

⁸生後 5 日以降に、安楽殺又は死後発見された出生児を他の母動物からの出生児と置き換えることで生存児数 10 例/性/群が確保された。

眼科学的検査を含めて本薬投与の影響は認められなかった。以上より、無毒性量は 2500 IR/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-01)

雌雄ハムスターの頬袋に臨床試験 (VO36 試験) と同一製剤 100、300 又は 500 IR 若しくはプラセボを 4 週間投与した試験が実施され、本薬は口腔内局所に対して刺激性を示さないと判断されている。

<審査の概略>

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

4. 臨床に関する資料

(i) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の有効性及び安全性を検討した試験成績として、日本人通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅰ相試験 (D1711 試験<5.3.5.1-01>) 及び第Ⅱ/Ⅲ相試験 (D1731 試験<5.3.5.1-02>)、外国人通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅰ相試験 (VO36 試験<5.3.5.1-05>)、第Ⅱ相試験 (VO67 試験<5.3.5.1-04>) 及び第Ⅱ/Ⅲ相試験 (VO57 試験<5.3.5.1-03>) の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.5.1-01: D1711 試験<20 年 月>)

ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者⁹ (目標例数 36 例<各ステップ 12 例>) を対象に、本剤の安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 単位 (IR) (「以下、「100 IR」)、300 単位 (IR) (「以下、「300 IR」)、500 単位 (IR) (「以下、「500 IR」) 又はプラセボを表 3 に従い、1 日 1 回 14 日間、朝食前に舌下投与することと設定され、本剤が舌下で完全に溶解するまで嚥下しないことと設定された。

表 3 D1711 試験の用量

投与群	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目	9～14 日目
100 IR 群	100	100	100	100	100	100	100	100	100
300 IR 群	100	200	300	300	300	300	300	300	300
500 IR 群	100	100	200	200	300	300	400	400	500
プラセボ群 ^{a)}	0	0	0	0	0	0	0	0	0

単位: IR

a) プラセボ群: 上記の各投与群のプラセボ投与例 (以下、本文も同様)

無作為化された 36 例 (100 IR 群 9 例、300 IR 群 9 例、500 IR 群 9 例、プラセボ群 9 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。

有害事象は、100 IR 群 77.8% (7/9 例)、300 IR 群 66.7% (6/9 例)、500 IR 群 100% (9/9 例)、プラセボ群 22.2% (2/9 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は表 4 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定

⁹ ①20 歳以上 39 歳以下、②罹病期間 2 年以上、③ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニに対する特異的 IgE 抗体定量検査 (CAP-RAST) が陽性 (CAP-RAST スコア 2 以上)、④ハウスダストディスクによる鼻誘発試験で陽性のいずれも満たす通年性アレルギー性鼻炎患者。

されない有害事象（以下、「副作用」）は、100 IR 群 55.6%（5/9 例）、300 IR 群 66.7%（6/9 例）、500 IR 群 88.9%（8/9 例）、プラセボ群 11.1%（1/9 例）に認められた。

表 4 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	100 IR 群 (9 例)	300 IR 群 (9 例)	500 IR 群 (9 例)	プラセボ群 (9 例)
口腔咽頭不快感	4 (44.4)	3 (33.3)	2 (22.2)	0
口の感覚鈍麻	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (11.1)	0
口腔内不快感	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0
そう痒症	2 (22.2)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (11.1)	5 (55.6)	6 (66.7)	0
耳そう痒症	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (44.4)	0
口内炎	1 (11.1)	0	3 (33.3)	0
口腔浮腫	0	5 (55.6)	3 (33.3)	0
口腔そう痒症	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0
下痢	0	1 (11.1)	2 (22.2)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (11.1)	2 (22.2)	0
口腔咽頭痛	0	0	5 (55.6)	0
咳嗽	0	0	2 (22.2)	0
舌痛	0	0	2 (22.2)	0
口唇腫脹	0	0	2 (22.2)	0
口唇そう痒症	0	0	2 (22.2)	0
発熱	0	0	0	2 (22.2)
例数 (%)				

(2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-02: D1731 試験<20 年 月～20 年 月>)

ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者¹⁰（目標例数 750 例<各群 250 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 300 IR、500 IR 又はプラセボを表 5 に従い、1 日 1 回 52 週間、朝食前¹¹に舌下投与し、舌下で完全に溶解するまで保持した後嚥下すること、投与後 5 分間程度は含嗽及び飲食を控えることと設定された。レスキュー薬は、通年性アレルギー性鼻炎に伴う症状が増悪し、治験責任（分担）医師の診断において治療が必要と判断された場合¹²に、第 1 ステップとして、抗ヒスタミン薬（経口剤：フェキソフェナジン塩酸塩、点眼剤：オロパタジン塩酸塩）が、第 1 ステップの薬剤のみでは治験の継続が困難な場合¹³には、第 2 ステップとして、副腎皮質ステロイド薬（点鼻剤：ベクロメタゾンプロピオン酸エステル）が、第 2 ステップの薬剤のみでは治験の継続が困難な場合¹⁴には、第 3 ステップとして、第 1 ステップの抗ヒスタミン薬及び第 2 ステップの副腎皮質ステロイド薬の併用がそれぞれ使用可能と設定された。

表 5 D1731 試験の用量

投与群	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目	9～14 日目	15 日目 ～52 週
300 IR 群	100	200	300	300	300	300	300	300	300	300
500 IR 群	100	100	200	200	300	300	400	400	500	500
プラセボ群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

単位：IR、1～14 日目：漸増期、15 日目～52 週：維持期

¹⁰ ①12 歳以上 64 歳以下、②罹病期間 2 年以上、③ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニに対する特異的 IgE 抗体定量検査で陽性（CAP-RAST スコア 2 以上）、④ハウスダストディスクによる鼻誘発試験で陽性のいずれも満たす通年性アレルギー性鼻炎患者。

¹¹ 患者の服薬コンプライアンス遵守の観点及び緊急対応が必要な副作用が発現した際の対応等を考慮し、朝食前に投与することと設定された。

¹² 鼻症状は総合鼻症状スコアとして合計 9 点/日以上、眼症状は総合眼症状スコア 6 点/日以上が目安とされた。

¹³ 鼻症状は総合鼻症状スコアとして合計 9 点/日以上が目安とされた。

¹⁴ 鼻症状は総合鼻症状スコアとして合計 9 点/日以上、眼症状は総合眼症状スコア 6 点/日以上が目安とされた。

無作為化された 968 例（300 IR 群 322 例、500 IR 群 324 例、プラセボ群 322 例）全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象等により中止し、治験薬投与開始後の患者日記¹⁵の記録が全くない 41 例を除いた 927 例（300 IR 群 315 例、500 IR 群 296 例、プラセボ群 316 例）が FAS（Full analysis set）とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、300 IR 群 10.9%（35/322 例）、500 IR 群 15.1%（49/324 例）、プラセボ群 9.6%（31/322 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（300 IR 群 4.3%＜14/322 例＞、500 IR 群 9.0%＜29/324 例＞、プラセボ群 3.7%＜12/322 例＞）等であった。

有効性の主要評価項目は、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感を指標とする総合鼻症状スコア¹⁶を、レスキュー薬の使用の有無により調整した調整鼻症状スコア¹⁷と設定された。また、通年性アレルギー性鼻炎の症状は、一般的に秋季に増悪することが知られていることから、治験薬投与前及び主要評価項目の調整鼻症状スコアは秋季に評価することとされた。

有効性の主要評価項目である投与 44～52 週の平均調整鼻症状スコアは表 6 のとおりであり、300 IR 群、500 IR 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する 300 IR 及び 500 IR の優越性が検証された。

表 6 投与 44～52 週の平均調整鼻症状スコア（FAS）

	300 IR 群 (315 例)	500 IR 群 (296 例)	プラセボ群 (316 例)
ベースライン	9.09 ± 2.04 (315)	9.04 ± 1.94 (296)	9.12 ± 2.02 (316)
投与 44～52 週	4.99 ± 2.42 (288)	5.23 ± 2.69 (276)	6.13 ± 2.77 (297)
変化量	-4.12 ± 2.41 (288)	-3.75 ± 2.96 (276)	-3.02 ± 2.67 (297)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a), b)}	-1.11 [-1.50, -0.72] p<0.0001	-0.80 [-1.20, -0.40] p<0.0001	

平均値±標準偏差（例数）：Observed case に基づき算出

Observed case（欠測値の補完なし、解析に必要な測定値が得られた被験者が対象）

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

b) 検定の多重性は Holm 法により調整された。

また、有効性の副次評価項目の結果は表 7 のとおりであった。

¹⁵ 鼻アレルギー診療ガイドライン（2009）に基づき、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉は 5 段階（0～4 点）で、鼻内そう痒感は 4 段階（0～3 点）で患者が評価し記録することとされた。

¹⁶ 総合鼻症状スコアは、鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の 4 項目）の程度を、くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉は 0～4 点、鼻内そう痒感は 0～3 点で評価した合計点とされた。

¹⁷ 調整鼻症状スコアは、レスキュー薬が使用された場合、レスキュー薬の使用当日及び翌日の総合鼻症状スコアに影響する可能性があるため、以下に基づき調整することとされた。①レスキュー薬が使用されなかった場合、調整鼻症状スコアは総合鼻症状スコアと同じ値を採用する。②レスキュー薬が使用された場合、レスキュー薬が使用された当日の調整鼻症状スコアは、前日の調整鼻症状スコアと当日の総合鼻症状スコアのいずれか高い値を、レスキュー薬が使用された翌日の調整鼻症状スコアは、レスキュー薬が使用された当日の調整鼻症状スコアと翌日の総合鼻症状スコアのいずれか高い値を採用する。

表7 最終8週間（投与44～52週）の副次評価項目（FAS）

	300 IR 群 (315 例)	500 IR 群 (296 例)	プラセボ群 (316 例)	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	
				300 IR 群	500 IR 群
平均総合鼻症状スコア	4.92 ± 2.35 (288)	5.13 ± 2.59 (276)	6.00 ± 2.67 (297)	-1.07 [-1.45, -0.69]	-0.78 [-1.16, -0.39]
平均レスキュー薬スコア	0.03 ± 0.13 (288)	0.06 ± 0.20 (276)	0.07 ± 0.21 (297)	-0.03 [-0.06, 0.00]	-0.01 [-0.04, 0.02]
平均併合スコア	0.63 ± 0.32 (288)	0.67 ± 0.37 (276)	0.78 ± 0.38 (297)	-0.15 [-0.20, -0.10]	-0.10 [-0.15, -0.05]
平均眼鼻症状スコア	6.38 ± 3.34 (288)	6.68 ± 3.73 (276)	7.62 ± 3.71 (297)	-1.31 [-1.85, -0.77]	-0.88 [-1.43, -0.33]

平均値±標準偏差（例数）：Observed case に基づき算出

Observed case（欠測値の補完なし、解析に必要な測定値が得られた被験者が対象）

平均総合鼻症状スコア：くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉を0～4点、鼻内そう痒感を0～3点で評価した1日当たりの合計点（最小0点、最大15点）

平均レスキュー薬スコア：レスキュー薬を使用しなかった場合を0点、抗ヒスタミン薬（経口剤又は点眼剤）を使用した場合を1点、副腎皮質ステロイド薬（点鼻剤）を使用した場合を2点、抗ヒスタミン薬（経口剤又は点眼剤）と副腎皮質ステロイド薬（点鼻剤）を併用した場合を2点として算出した1日当たりのスコア（最小0点、最大2点）

平均併合スコア：（総合鼻症状スコア/4+レスキュー薬スコア）/2（最小0点、最大2.875点）

平均眼鼻症状スコア：くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、眼のかゆみ及び流涙を0～4点、鼻内そう痒感を0～3点で評価した1日当たりの合計点（最小0点、最大23点）

a) 同表6注釈a)

有害事象は、300 IR 群 88.2% (284/322 例)、500 IR 群 90.7% (294/324 例)、プラセボ群 75.5% (243/322 例) に認められ、主な事象は表8のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、300 IR 群 1.9% (6/322 例、虫垂炎、胃腸炎、細菌性肺炎、胆石症、血尿、人工流産各1例)、500 IR 群 1.5% (5/324 例、虫垂炎/憩室炎、大腸菌性胃腸炎、B 型肝炎、単径ヘルニア/胆石症、大腸ポリープ各1例)、プラセボ群 0.6% (2/322 例、前腕骨折、靱帯損傷各1例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、300 IR 群 4.3% (14/322 例)、500 IR 群 9.0% (29/324 例)、プラセボ群 3.7% (12/322 例) に認められ、このうち300 IR 群7例（口腔浮腫/喘鳴/口腔内痛、口唇炎/口唇のひび割れ、蕁麻疹、発疹、胃腸障害、口内炎、上腹部痛各1例）、500 IR 群21例（下痢、喘息、腹痛各2例、上腹部痛、咽頭浮腫/上腹部痛、口唇腫脹/呼吸困難/発疹、腹部不快感、湿疹、喉頭浮腫、腹部膨満/口唇浮腫、動悸、口腔浮腫、胸痛/呼吸困難/悪心/浮動性めまい、胃腸障害、胃腸炎、口唇浮腫/口腔浮腫、消化不良、呼吸困難各1例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用は、300 IR 群 66.8% (215/322 例)、500 IR 群 73.1% (237/324 例)、プラセボ群 18.6% (60/322 例) に認められた。

表8 いずれかの群で5%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	300 IR 群 (322 例)	500 IR 群 (324 例)	プラセボ群 (322 例)
鼻咽頭炎	117 (36.3)	99 (30.6)	116 (36.0)
口腔浮腫	67 (20.8)	81 (25.0)	1 (0.3)
咽喉刺激感	67 (20.8)	66 (20.4)	12 (3.7)
咽頭炎	55 (17.1)	60 (18.5)	58 (18.0)
耳そう痒症	45 (14.0)	44 (13.6)	3 (0.9)
口腔そう痒症	36 (11.2)	51 (15.7)	7 (2.2)
口内炎	28 (8.7)	25 (7.7)	12 (3.7)
胃腸炎	20 (6.2)	21 (6.5)	17 (5.3)
インフルエンザ	18 (5.6)	19 (5.9)	19 (5.9)
急性副鼻腔炎	18 (5.6)	18 (5.6)	20 (6.2)
口腔咽頭不快感	17 (5.3)	23 (7.1)	4 (1.2)
口腔内不快感	14 (4.3)	20 (6.2)	4 (1.2)

例数 (%)

(3) 海外第 I 相試験 (5.3.5.1-05: VO36 試験<20 年 月>)

ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者¹⁸ (目標例数 32 例<各ステップ 8 例>) を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 IR、300 IR、500 IR 又はプラセボを表 9 に従い、1 日 1 回 10 日間、舌下投与することと設定された。

表 9 VO36 試験の用量

投与群	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目	9 日目	10 日目
第 1 群	100	100	200	200	300	300	400	400	500	500
第 2 群	100	200	300	400	500	500	500	500	500	500
第 3 群	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
第 4 群	500	500	500	500	500	500	500	500	500	500
プラセボ群 ^{a)}	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

単位: IR

a) プラセボ群: 上記の各投与群のプラセボ投与例 (以下、本文も同様)

無作為化された 31 例 (第 1 群 6 例、第 2 群 6 例、第 3 群 6 例、第 4 群 5 例、プラセボ群 8 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は第 1 群 50% (3/6 例)、第 2 群 16.7% (1/6 例)、第 3 群 0% (0/6 例)、第 4 群 60% (3/5 例)、プラセボ群 37.5% (3/8 例) に認められ、中止理由はすべて有害事象であった。

有害事象は、第 1 群 100% (6/6 例)、第 2 群 100% (6/6 例)、第 3 群 100% (6/6 例)、第 4 群 100% (5/5 例)、プラセボ群 50.0% (4/8 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は表 10 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、第 1 群 50.0% (3/6 例)、第 2 群 16.7% (1/6 例)、第 4 群 60.0% (3/5 例)、プラセボ群 37.5% (3/8 例) に認められ、このうち第 2 群 1 例 (蕁麻疹)、第 4 群 3 例 (顔面浮腫 2 例、下痢 1 例)、プラセボ群 2 例 (努力呼気流減少、喘息各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用は、第 1 群 100% (6/6 例)、第 2 群 100% (6/6 例)、第 3 群 100% (6/6 例)、第 4 群 100% (5/5 例)、プラセボ群 25.0% (2/8 例) に認められた。

表 10 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	第 1 群 (6 例)	第 2 群 (6 例)	第 3 群 (6 例)	第 4 群 (5 例)	プラセボ群 (8 例)
口腔そう痒症	5 (83.3)	4 (66.7)	6 (100)	5 (100)	0
咽喉刺激感	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	2 (40.0)	1 (12.5)
口唇水疱	0	3 (50.0)	0	0	0
耳そう痒症	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (40.0)	0
頭痛	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (25.0)
舌水疱形成	2 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (40.0)	0
歯肉そう痒症	0	0	3 (50.0)	1 (20.0)	0
腹痛	0	0	0	2 (40.0)	0
胸痛	0	0	1 (16.7)	3 (60.0)	1 (12.5)
舌浮腫	0	0	0	3 (60.0)	0
眼そう痒症	2 (33.3)	0	0	0	0
喉頭不快感	0	2 (33.3)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	2 (40.0)	0

例数 (%)

申請者は、本試験において、漸増投与を設定しなかった第 3 群及び第 4 群では、投与初日の有害事象の発現件数が高い若しくは副作用により中止に至った症例が多い傾向が認められたこと等から、300 IR

¹⁸ ①18 歳以上 50 歳以下、②罹病期間 2 年以上、③ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニに対するプリックテストが陽性、④ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニに対する特異的 IgE 抗体が陽性のいずれも満たす通年性アレルギー性鼻炎患者。

群では開始用量を 100 IR として毎日 100 IR ずつ 300 IR まで漸増投与すること、500 IR 群では開始用量を 100 IR として隔日で 100 IR ずつ 500 IR まで漸増投与することが適切と考えた旨を説明している。

(4) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-04: VO67 試験<2011 年 1 月～2012 年 9 月>)

ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎患者¹⁹ (目標例数 336 例<各群 84 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、抗原暴露室を用いて、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 IR、300 IR、500 IR 又はプラセボを表 11 に従い、1 日 1 回 6 ヶ月間、朝食前に舌下投与することと設定され、本剤が舌下で完全に溶解するまで保持し、その後嚥下することと設定された。

表 11 VO67 試験の用量

投与群	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目	9 日目	10 日目 ～6 ヶ月
100 IR 群	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
300 IR 群	100	200	300	300	300	300	300	300	300	300
500 IR 群	100	100	200	200	300	300	400	400	500	500
プラセボ群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

単位: IR

無作為化された 355 例 (100 IR 群 89 例、300 IR 群 86 例、500 IR 群 93 例、プラセボ群 87 例) 全例が、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、100 IR 群 15.7% (14/89 例)、300 IR 群 20.9% (18/86 例)、500 IR 群 24.7% (23/93 例)、プラセボ群 13.8% (12/87 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (100 IR 群 5.6% < 5/89 例>、300 IR 群 5.8% < 5/86 例>、500 IR 群 11.8% < 11/93 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 6 ヶ月後における総合鼻症状スコア²⁰の時間曲線下面積²¹ (抗原暴露 0～4 時間) のベースライン (投与開始前の抗原暴露 0～4 時間) からの変化量は表 12 のとおりであり、500 IR 群とプラセボ群との対比較においては統計学的に有意な差が認められたが、300 IR 群及び 100 IR 群とプラセボ群との各対比較においては統計学的に有意な差は認められなかった。

¹⁹ ①18 歳以上 55 歳以下、②罹病期間 1 年以上、③ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニに対するプリックテストが陽性 (膨疹径の直径が陰性対照より 3 mm 以上大きい)、④ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニに対する特異的 IgE 抗体価が 0.7 kU/L 以上、⑤ベースライン時の 4 時間のダニ抗原暴露 (Visit 2) により、2 時点以上で 4 鼻症状 (鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感、くしゃみ) のスコアが合計 6 点以上のいずれも満たす通年性アレルギー性鼻炎患者。

²⁰ 総合鼻症状スコアは、鼻症状 (鼻汁、鼻閉、鼻そう痒感、くしゃみの 4 項目) の程度を 0～3 点で評価した合計点とされた。

²¹ 4 時間の抗原暴露のうち、前半の 2 時間は 15 分毎に、後半の 2 時間は 30 分毎に記録した総合鼻症状スコアから、各測定時点の時間曲線下面積が算出された。

表 12 投与 6 ヶ月後における総合鼻症状スコアの時間曲線下面積（抗原暴露 0～4 時間）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	100 IR 群	300 IR 群	500 IR 群	プラセボ群
ベースライン	1680.42 ± 457.82 (89)	1672.15 ± 522.21 (86)	1602.50 ± 497.62 (93)	1753.18 ± 576.91 (87)
投与 6 ヶ月後	960.60 ± 594.24 (75)	918.97 ± 608.25 (68)	851.04 ± 598.95 (70)	1104.60 ± 637.30 (75)
変化量	-711.89 ± 628.47 (75)	-786.40 ± 621.42 (68)	-738.11 ± 689.82 (70)	-639.39 ± 729.70 (75)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a) b)}	-118.43 [-305.90, 69.04] -	-171.82 [-363.87, 20.24] p=0.0793	-198.18 [-389.82, -6.55] p=0.0427	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群及びベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル

b) 500 IR 群とプラセボ群、300 IR 群とプラセボ群、100 IR 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された

有害事象は、100 IR 群 96.6%（86/89 例）、300 IR 群 90.7%（78/86 例）、500 IR 群 93.5%（87/93 例）、プラセボ群 82.8%（72/87 例）に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、100 IR 群 1.1%（1/89 例、腎結石症）、300 IR 群 1.2%（1/86 例、統合失調感情障害）、500 IR 群 2.2%（2/93 例、髄膜炎、痙攣各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、100 IR 群 4.5%（4/89 例）、300 IR 群 5.8%（5/86 例）、500 IR 群 11.8%（11/93 例）に認められ、このうち 100 IR 群 3 例（咽頭浮腫、喘息、口腔そう痒症各 1 例）、300 IR 群 3 例（悪心/嘔吐、胸痛、口唇浮腫/口唇水疱各 1 例）、500 IR 群 6 例（口腔浮腫 2 例、咽頭浮腫/舌浮腫/口腔浮腫、嘔吐、消化不良/頭痛、呼吸困難/咳嗽各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用は、100 IR 群 67.4%（60/89 例）、300 IR 群 68.6%（59/86 例）、500 IR 群 71.0%（66/93 例）、プラセボ群 43.7%（38/87 例）に認められた。