第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

鳥居薬品株式会社

2.5 の略号及び用語の定義一覧

略号一覧

略号	省略していない表現	
Der far	*Dermatophagoides farinae*	コナヒョウヒダニ
Der pte	*Dermatophagoides pteronyssinus*	ヤケヒョウヒダニ
DMS	Daily medication score	1 日投薬スコア
DSS	Daily symptom score	1 日症状スコア
DU	Development unit	アレルゲンの力価を表す単位の一つ
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒間努力呼気容量
HDM	House dust mite	室内塵ダニ
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
JRQLQ No.1	Japan rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票
MMRM	Mixed model repeated measures	反復測定混合モデル
PT	Preferred term	MedDRA 又は MedDRA/J の基本語
QOL	Quality of life	生活の質
RQLQ	Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	鼻結膜炎に関する QOL 質問票
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
SOC	System organ class	MedDRA 又は MedDRA/J の器官別大分類
TCCS	Total combined conjunctivitis score	総合眼症状薬物スコア
TCRCS	Total combined rhinoconjunctivitis score	総合鼻眼症状薬物スコア
TCRS	Total combined rhinitis score	総合鼻症状薬物スコア
95% CI	95% confidence interval	95%信頼区間

用語の定義

用語	定義	
ALK 社	デンマークに本社を置く製薬会社（ALK-Abelló 社）	
Der f	*Der far* の抽出アレルゲンエキス	
Der f 1	*Der far* 糞体由来の主要アレルゲン	
Der f 2	*Der far* 虫体由来の主要アレルゲン	
Der p	*Der pte* の抽出アレルゲンエキス	
Der p 1	*Der pte* 糞体由来の主要アレルゲン	
Der p 2	*Der pte* 虫体由来の主要アレルゲン	
TO-203	TO-203 錠の開発コード	
治験薬の呼称		
TO-203 舌下錠	被験薬：TO-203 錠実薬の呼称で TO-203 錠 2 DU，6 DU，12 DU がある	
TO-203 錠プラセボ	対照薬：TO-203 舌下錠の対照薬	
TO-203 錠	治験薬：TO-203 舌下錠及び TO-203 錠プラセボを包含した呼称	
ALK HDM 錠	ALK 社が臨床試験に使用した TO-203 舌下錠と同一製剤	
TO-203 舌下錠又は ALK HDM 錠を用いて実施された臨床試験		
203-1-1 試験	HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内第 I 相臨床試験	
203-3-1 試験	HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験	
203-3-2 試験	HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験	
MT-01 試験	HDM アレルギー性喘息患者を対象とした海外第 I 相臨床試験	
MT-02 試験	HDM アレルギー性喘息患者を対象とした海外第 II/III 相臨床試験	
MT-03 試験	HDM アレルギー性小児喘息患者を対象とした海外第 I 相臨床試験	
MT-04 試験	HDM アレルギー性喘息患者を対象とした海外第 III 相臨床試験	
MT-06 試験	HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第 III 相臨床試験	
203-3-2 試験における有効性解析対象集団の定義		
ITT	Intent to treat	治験薬が投与され，症状スコア及び薬物スコアのいずれもが少なくとも 1 度記録された症例の集団
FAS	Full analysis set	治験薬が投与され，治験実施計画書への適合は問わず，治験薬投与期間の最終 8 週間の症状スコア及び薬物スコアのいずれもが 80%以上（45 日以上）記録された症例の集団
PPS	Per protocol set	FAS に含まれ，治験実施計画書からの重要な逸脱がなく，かつ，治験薬の服薬率が 80%以上の症例の集団
MT-06 試験における有効性解析対象集団の定義		
FAS-MI	FAS-multiple imputation	割り付けられた症例の集団。ただし，主要評価期間である最終 8 週間の前に試験を中止した症例には，割り付けられた投与群に関わらず，プラセボ群の最終 8 週間のデータを代入した。
FAS-OC	FAS with observations	主要評価期間である最終 8 週間のデータが存在する症例の集団
PPS	Per protocol set	FAS-OC の中で重要な逸脱がない症例の集団
203-3-2 試験における評価期間の定義		
期間 A	治験薬投与期間の最終 8 週間（投与 44 週後観察日以降の 56 日間）	
期間 B	治験薬投与後の各患者日記で評価した期間 （投与 4 週後，12 週後，20 週後，28 週後及び 36 週後の観察日から 14 日間と投与 44 週後観察日以降の 56 日間のすべてが含まれる）	

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　TO-203 舌下錠の開発の根拠

(1) TO-203 舌下錠の薬理学的分類

TO-203 舌下錠は House dust mite（HDM）アレルギー疾患（HDM アレルギー性鼻炎，HDM アレルギー性喘息等）に対するアレルゲン免疫療法薬である。

TO-203 舌下錠は，個々に培養した 2 種の HDM（*Der far* 及び *Der pte*）より得られたアレルゲン抽出物であり，主要アレルゲンは，*Der far* 糞体由来の Der f 1 及び同虫体由来の Der f 2 及び *Der pte* 糞体由来の Der p 1，同虫体由来の Der p 2 である。

(2) HDM アレルギー性鼻炎の臨床的／病態生理学的側面

HDM アレルギーとは，HDM の断片や糞に含まれるアレルゲンに対する IgE 介在性過敏反応である。これらの粒子状物質は空気中に浮遊しているため，人によって吸い込まれ，主に気道粘膜を通して免疫系に到達して，鼻炎，喘息又はアトピー性皮膚炎を引き起こす[1)]。

HDM アレルギー性鼻炎は通年性の疾患であり，患者は 1 年を通じて HDM に暴露されるため年間を通して鼻炎症状がみられるが，HDM のピーク時期に症状が悪化することが多い[2)]。

HDM アレルギー性鼻炎と HDM アレルギー性喘息は密接な関係にある疾患であり，HDM アレルギー性鼻炎患者の 50%が HDM アレルギー性喘息にも罹患し，HDM アレルギー性喘息患者の 95%が HDM アレルギー性鼻炎にも罹患していたとの報告もある[3)]。

(3) HDM アレルギー性鼻炎及び喘息の治療

現在の HDM アレルギー疾患の治療は，アレルゲン回避，薬物療法による症状緩和及びアレルゲン免疫療法を基本としている[4)5)6)]。

アレルゲン回避は，患者の自宅などにおいて，低アレルゲン環境を作ることを目的とするものである。具体的には，マットレスや枕に水洗い可能な防ダニ加工のカバーをかける，寝具すべてを週に 1 度熱湯で洗濯する，定期的に掃除するなど，HDM を減少させる方法が数多く提案されてきた[7)]。しかし，研究からは，高地への引越し[7)]又は相対湿度 50%未満の維持[8)]が HDM アレルゲンの低減に最も効果的であることが示されている。ただし，これらは多くの患者にとって実行不可能な方法である。

薬物療法である抗ヒスタミン薬，ステロイドホルモン製剤，β_2 刺激薬などを用いた従来の方法は症状を軽減させるが，根治的な治療法ではないために，長期的な治療効果は得られない。

アレルゲン免疫療法は，免疫学的な耐性の増強とアレルゲンの曝露に伴う症状の改善を目的として，原因アレルゲンをアレルギー患者に投与するものである[9)]。HDM アレルギーに対するアレルゲン免疫療法は，HDM アレルゲンに対して過敏性を示すあるいは特異的 IgE を産生するような鼻炎又は喘息の患者に適応され，HDM アレルギー疾患の唯一の根治的治療法であると考えられている。

HDM アレルギー性鼻炎及び喘息は経時的に疾患が進行し，粘膜の炎症の程度が悪化する。したがって，疾患の早期にアレルゲン免疫療法を開始することが最適であり，その場合に直接的，長期的及び予防的治療効果が格段に増大する[2)5)]。また，アレルゲン免疫療法は症状の軽減及び

抗アレルギー薬の必要性の低減の他に, HDM アレルギーの小児において新規アレルゲンに対する感作の発現を防ぐことも示されている [10]。

アレルゲン免疫療法は，これまで皮下注射によるアレルゲン免疫療法（SCIT）が主たる方法であった。用量漸増期間後，1～2 ヵ月ごとに 3～5 年間維持用量にて標準化アレルゲンを皮下投与した場合に治療効果が得られ，投与中止後も数年間に亘って効果をもたらす可能性が示されている [11)12)]。しかしながら SCIT には，アナフィラキシーという重篤な全身反応の潜在的リスク，3～5 年間に亘って何度も通院して注射しなければならないという不便，アナフィラキシーに対する救急体制が整った病院／診療所でしか施行できないという制限などがある。このためアレルゲン免疫療法は HDM アレルギー疾患の治療法として，あまり普及していないのが現状である。

これらのリスクや制限を回避しつつ，治療効果をもたらす投与経路として，近年，舌下投与によるアレルゲン免疫療法（SLIT）に対する関心が高まってきている。複数の臨床研究結果を用いたメタ解析結果によると，SLIT はアレルギー性鼻炎の症状を抑制するために必要な薬剤量を顕著に低減しつつ，症状を抑制することが出来ると結論付けている [13)]。

(4) TO-203 舌下錠の開発を支持する科学的背景

TO-203 舌下錠は，2 種の HDM（*Der far* 及び *Der pte*）由来のアレルゲン抽出物を含んだ舌下投与用の凍結乾燥製剤である。HDM アレルギー疾患の治療法としてのアレルゲン免疫療法は，その有効性が認められているものの，現状は SCIT が主たる治療法であり，SCIT には前述のようないくつかの問題点があるため，あまり普及していない。

一方，TO-203 舌下錠を用いた SLIT はアレルゲンの血管系への吸収は殆どないと予想されることから [14)15)16)]，全身性のアレルギー反応のリスクが最小限に抑えられると同時に在宅治療も可能になると考えられ，安全性の高い治療法であると推察される。

鳥居薬品は，本邦における唯一のアレルゲンエキス製造販売企業であることから，専門医及び患者から，根治療法で，かつ，安全性の高いと考えられる SLIT による HDM アレルギー疾患治療薬の開発を望む声が，当社に寄せられていた。

これらの要望に応え，かつ，HDM アレルギー性の喘息及び鼻炎に対する SLIT の日本での普及を目指して，デンマークの ALK 社から TO-203 舌下錠の導入を行い，開発を行った次第である。

なお，当社は HDM アレルギー性喘息及び HDM アレルギー性鼻炎の 2 疾患を対象として TO-203 舌下錠の開発を現在実施しているが，今般，HDM アレルギー性鼻炎の評価資料がまとまったことから，「HDM アレルギー性鼻炎」を適応症とした医薬品製造販売承認申請（以下，承認申請）を行うものである。

2.5.1.2　臨床開発計画

(1) 実施した臨床試験と実施時期

TO-203 舌下錠又は ALK HDM 錠を用いた臨床試験は全部で 8 試験実施された。8 試験の実施時期は図 2.5.1-1 に示すとおりであった。HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験が 2 試験，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験が 6 試験である。

鳥居薬品は TO-203 舌下錠を用いて，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（203-1-1 試験），HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験（203-3-1 試験）及び HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験（203-3-2 試験）の 3 試験を実施した。

承認申請に当たり，国内で実施した臨床試験を評価資料とし，海外の臨床試験は参考資料とした。ただし，申請する適応症が「HDM アレルギー性鼻炎」であることから，203-3-1 試験は参考資料とした。

したがって，203-1-1 試験及び 203-3-2 試験を評価資料とした。

図 2.5.1-1　　臨床試験の実施時期



203-1-1 試験	HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内第 I 相臨床試験
203-3-1 試験	HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験
203-3-2 試験	HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験
MT-01 試験	HDM アレルギー性喘息患者を対象とした海外第 I 相臨床試験
MT-02 試験	HDM アレルギー性喘息患者を対象とした海外第 II/III 相臨床試験
MT-03 試験	HDM アレルギー性小児喘息患者を対象とした海外第 I 相臨床試験
MT-04 試験	HDM アレルギー性喘息患者を対象とした海外第 III 相臨床試験
MT-06 試験	HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第 III 相臨床試験

(2) 臨床試験の実施の経緯

1) TO-203 舌下錠の導入と国内第 I 相臨床試験の実施

鳥居薬品が ALK 社から TO-203 舌下錠の導入を決定した時点（20[redacted] 年 [redacted] 月）で，ALK 社は欧州において HDM アレルギー性喘息患者を対象として表 2.5.1-1 に示す 3 試験を終了させていた。

この状況を踏まえ，鳥居薬品は独立行政法人医薬品医療機器総合機構に[redacted]相談を行い，HDM アレルギー性喘息患者を対象として表 2.5.1-2 に示す国内第 I 相臨床試験を実施した。

表 2.5.1-1　　鳥居薬品が ALK 社から本剤の導入を決定した時点で欧州において終了していた臨床試験の概略

試験の相 実施国 (資料区分)	試験 番号	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 数又は 群数/ 投与量	被験者数	資料添 付場所
第 I 相 デンマーク (参考資料)	MT-01	忍容性 の検討	プラセボ 対照 無作為化 二重盲検 比較	HDM アレルギー 性喘息患者 (18～63 歳/ 男女)	1 日 1 回 舌下投与/ 28 日間	6 コホート/ プラセボ, 1，2，4，8, 16，32 DU	プラセボ：17 例 1 DU：9 例 2 DU：9 例 4 DU：9 例 8 DU：9 例 16 DU：9 例 32 DU：9 例	5.3.3.2-2
第 I 相 スペイン (参考資料)	MT-03	小児に おける 忍容性 の検討	プラセボ 対照 無作為化 二重盲検 比較	HDM アレルギー 性喘息患者 (5～14 歳/ 男女)	1 日 1 回 舌下投与/ 28 日間	6 コホート/ プラセボ, 0.5，1，3, 6，9，12 DU	プラセボ：18 例 0.5 DU：9 例 1 DU：9 例 3 DU：9 例 6 DU：9 例 9 DU：9 例 12 DU：9 例	5.3.3.2-3
第 II/III 相 ヨーロッパ 8 ヵ国 (参考資料)	MT-02	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	HDM アレルギー 性喘息患者 (14～74 歳/ 男女)	1 日 1 回 舌下投与/ 約 12 ヵ月 間	4 群/ プラセボ, 1，3，6 DU	プラセボ：143 例 1 DU：146 例 3 DU：159 例 6 DU：156 例	5.3.5.4-3

表 2.5.1-2　　国内第 I 相臨床試験の概略

試験の相 実施国 (資料区分)	試験 番号	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 数又は 群数/ 投与量	被験者数	資料添 付場所
第 I 相 日本 (評価資料)	203-1-1	忍容性 の検討	プラセボ 対照 無作為化 二重盲検 比較	HDM アレルギー 性喘息患者 (21～49 歳/ 男性)	1 日 1 回 舌下投与/ 14 日間	4 コホート/ プラセボ, 3，6，12, 3-6-12 DU	プラセボ：12 例 3 DU：9 例 6 DU：9 例 12 DU：9 例 3-6-12 DU：9 例	5.3.3.2-1

2) 国内第 II/III 相臨床試験の実施

鳥居薬品は国内第 I 相臨床試験に引き続いて，TO-203 舌下錠の有効性の検証と安全性の検討を行うため, 国内で HDM アレルギー性喘息患者及び HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした第 II/III 相臨床試験 2 試験を計画したが， ALK 社は同様の患者を対象として表 2.5.1-3 に示す第 III 相臨床試験 2 試験を既に開始していた。

鳥居薬品は国内の第 II/III 相臨床試験 2 試験の治験実施計画書の作成に当たり，ALK 社が開始していた海外での第 III 相臨床試験 2 試験の治験実施計画書を参考にした。また，独立行政法人医薬品医療機器総合機構に[redacted]相談を行い，治験実施計画の詳細を決定した。

鳥居薬品が実施した国内の第 II/III 相臨床試験 2 試験の概略を表 2.5.1-4 に示した。

なお，ALK 社が実施した第 III 相臨床試験 2 試験はいずれも鳥居薬品が実施した第 II/III 相臨床試験 2 試験の終了前に終了した。

表 2.5.1-3　　ALK 社が欧州で実施した臨床試験の概略

試験の相 実施国 (資料区分)	試験 番号	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 数又は 群数/ 投与量	被験者数	資料添 付場所
第 III 相 ヨーロッパ 13 ヵ国 (参考資料)	MT-04	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	HDM アレルギー 性喘息患者 (17～83 歳/ 男女)	1 日 1 回 舌下投与/ 最長 18 ヵ 月間	3 群/ プラセボ, 6 DU, 12 DU	プラセボ： 277 例 6 DU： 275 例 12 DU： 282 例	5.3.5.4-2
第 III 相 ヨーロッパ 12 ヵ国 (参考資料)	MT-06	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	HDM アレルギー 性鼻炎患者 (18～66 歳/ 男女)	1 日 1 回 舌下投与/ 約 12 ヵ月 間	3 群/ プラセボ, 6 DU, 12 DU	プラセボ： 338 例 6 DU： 336 例 12 DU： 318 例	5.3.5.1-2

表 2.5.1-4　　鳥居薬品が国内で実施した臨床試験の概略

試験の相 実施国 (資料区分)	試験 番号	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 数又は 群数/ 投与量	被験者数	資料添 付場所
第 II/III 相 日本 (参考資料)	203-3-1	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	HDM アレルギー 性喘息患者 (18～64 歳/ 男女)	1 日 1 回 舌下投与/ 最長 19 ヵ 月間	3 群/ プラセボ, 6 DU, 12 DU	プラセボ： 275 例 6DU： 274 例 12DU： 277 例	5.3.5.4-1
第 II/III 相 日本 (評価資料)	203-3-2	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	HDM アレルギー 性鼻炎患者 (12～64 歳/ 男女)	1 日 1 回 舌下投与/ 52 週間	3 群/ プラセボ, 6 DU, 12 DU	プラセボ： 319 例 6DU： 313 例 12DU： 314 例	5.3.5.1-1

2.5.1.3 規制当局によるガイダンスや助言

臨床試験の実施に当たって，2 回に亘って独立行政法人医薬品医療機器総合機構に治験相談を行った。

(1) [redacted]相談（治験相談番号：P[redacted]）

臨床試験に関連した項目として，以下に記載した項目に関して，[redacted]相談を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に行い，助言を受けた。

1) [redacted]について

[redacted]

2) [redacted]について

[redacted]

3) [redacted]について

[redacted]

その結果，上記の計画内容に関しては受け入れ可能とされたが，以下の指摘を受け，[redacted]に反映させた。

[redacted]

[redacted]

(2) [redacted]相談（治験相談番号：P[redacted]）

以下の項目に関して[redacted]相談を20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行い，助言を受けた。

なお，[redacted]に関しても同時に相談を行ったが，今回の申請適応症でないため記載を省略した。

1) [redacted]について

[redacted]

[redacted]相談記録（写）及び[redacted]相談記録（写）をCTD Module 1の1.13.2に添付した。

2.5.1.4　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

評価資料とした2試験（203-1-1試験及び203-3-2試験）は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則，薬事法第14条第3項及び第80条の2及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年3月27日厚生省令第28号）及び関連する通知を遵守して実施された。治験にかかわる文書，資料は各責任部署において適切に保管されている。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

TO-203 舌下錠は, SLIT のための製剤であり, 個々に培養した 2 種の HDM（*Der far* 及び *Der pte*）より得られたアレルゲン抽出物を成分とする錠剤である。

主要アレルゲンは，*Der far* 糞体由来の Der f 1，同虫体由来の Der f 2，*Der pte* 糞体由来の Der p 1 及び同虫体由来の Der p 2 であるが，Der f 及び Der p を等量含有する 4 種類の製剤（2，3，6 及び 12 DU）が国内の臨床試験に使用された。

TO-203 舌下錠の主要アレルゲンである Der f 1，Der f 2，Der p 1，Der p 2 はいずれもタンパク質であり，タンパク質は舌下投与ではほとんど吸収されないと考えられることから [14)15)16)]，TO-203 舌下錠の開発に際し，バイオアベイラビリティ試験や生物学的同等性試験は実施しなかった。

以上のことから，TO-203 舌下錠の生物薬剤学に関連する試験の資料はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.2 項に述べた理由から，TO-203 舌下錠の開発に際し，ヒト生体試料を用いた非臨床薬物動態試験，薬物動態試験，薬力学試験は実施しなかった。

本項で要約した 3 試験は，その後の臨床試験における TO-203 舌下錠の用量設定根拠とするための，初期忍容性を検討した試験であった。

2.5.3.1 患者を対象として初期忍容性を検討した試験

2.5.3 項に記載した初期忍容性を検討した試験の一覧を表 2.5.3-1 に示した。これらの試験の詳細は，CTD 2.7.2 及び CTD 2.7.6 に示した。

表 2.5.3-1　　2.5.3 項に記載した安全性又は初期忍容性を検討した試験の一覧

試験の種類	治験実施計画書番号	試験の主な目的	実施国	資料分類	試験報告書の添付資料番号
患者における初期忍容性試験（第 I 相）	203-1-1	国内の成人 HDM アレルギー性喘息患者を対象として TO-203 舌下錠を 14 日間舌下投与した時の初期忍容性を検討する	日本	評価資料	5.3.3.2-1
患者における初期忍容性試験（第 I 相）	MT-01	海外の成人 HDM アレルギー性喘息患者を対象として ALK HDM 錠を 28 日間舌下投与した時の初期忍容性を検討する	デンマーク	参考資料	5.3.3.2-2
患者における初期忍容性試験（第 I 相）	MT-03	海外の小児 HDM アレルギー性喘息患者を対象として ALK HDM 錠を 28 日間舌下投与した時の初期忍容性を検討する	スペイン	参考資料	5.3.3.2-3

引用元：表 2.7.2.1-1

2.5.3.1.1 有害事象及び副作用の発現状況

(1) 国内試験

203-1-1 試験における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.3-2 に示した。

有害事象発現率は，プラセボ群では 25.0%，3，6，12 DU の投与量固定群では，それぞれ 77.8，88.9，66.7%，漸増群（3-6-12 DU）では 88.9%であった。

また，副作用発現率は，プラセボ群では 16.7%，3，6，12 DU の投与量固定群では，それぞれ 55.6，88.9，66.7%，漸増群（3-6-12 DU）では 88.9%であった。

有害事象及び副作用の発現率において，用量相関性はなく，また，投与量固定群と漸増群との間に差はないと考えられた。

表 2.5.3-2　　203-1-1 試験における有害事象及び副作用の発現状況

		有害事象			副作用		
		E	N	%	E	N	%
投与群	プラセボ（12 例）	5	3	25.0	4	2	16.7
	3 DU（9 例）	24	7	77.8	21	5	55.6
	6 DU（9 例）	57	8	88.9	56	8	88.9
	12 DU（9 例）	32	6	66.7	32	6	66.7
	3-6-12 DU（9 例）	98	8	88.9	97	8	88.9
実薬合計（36 例）		211	29	80.6	206	27	75.0

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：表 2.7.2.3-7

(2) 海外試験

1) 成人を対象とした試験

MT-01 試験における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.3-3 に示した。有害事象及び副作用の発現件数は，4～16 DU 群に比べ，1 及び 2 DU 群で明らかに少なかった。

なお，32 DU 群では，2 日間投与後に被験者全例の投与が中止されたため，有害事象及び副作用の発現件数が少なくなっている。

表 2.5.3-3　　MT-01 試験における有害事象及び副作用の発現状況

		有害事象			副作用		
		E	N	%	E	N	%
投与群	プラセボ（17 例）	49	13	76	13	7	41
	1 DU（9 例）	83	8	89	65	8	89
	2 DU（9 例）	140	9	100	99	8	89
	4 DU（9 例）	323	9	100	294	9	100
	8 DU（9 例）	336	9	100	316	8	89
	16 DU（9 例）	441	9	100	415	9	100
	32 DU（9 例）	53	9	100	46	9	100
実薬合計（54 例）		1376	53	98	1235	51	94

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：表 2.7.2.3-8

2) 小児を対象とした試験

MT-03 試験における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5.3-4 に示した。有害事象発現率において用量相関性はなかった。一方，副作用発現率は，0.5 及び 1 DU 群に比べ，3～12 DU 群で高かったが，その他には用量との関連性は認められなかった。

表 2.5.3-4　　MT-03 試験における有害事象及び副作用の発現状況

		有害事象			副作用		
		E	N	%	E	N	%
投与群	プラセボ（18 例）	75	17	94.4	28	4	22.2
	0.5 DU（9 例）	54	8	88.9	5	3	33.3
	1 DU（9 例）	41	9	100.0	11	3	33.3
	3 DU（9 例）	194	8	88.9	149	8	88.9
	6 DU（9 例）	199	9	100.0	190	9	100.0
	9 DU（9 例）	153	8	88.9	139	7	77.8
	12 DU（9 例）	205	9	100.0	197	9	100.0
実薬合計（54 例）		846	51	94.4	691	39	72.2

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：表 2.7.2.3-9

2.5.3.1.2 副作用の発現頻度

(1) 国内試験

203-1-1 試験の実薬群で発現率 10%以上を示した副作用（比較的頻度の高い副作用）は，咽喉刺激感（47.2%），口の錯感覚（33.3%），口腔浮腫（27.8%），口腔そう痒症（25.0%），口腔咽頭不快感（19.4%），耳そう痒症（16.7%），口唇そう痒症（11.1%）であった。これらはいずれも投与部位に関連した局所反応であった（2.7.2.3.2.2 項 参照）。

(2) 海外試験

1) 成人を対象とした試験

MT-01 試験の実薬群で発現率が高かった上位 6 つの副作用は，口腔そう痒症（67%），咽喉刺激感（63%），口内炎（48%），口の錯感覚（44%），耳そう痒症（33%），口腔浮腫（31%）であった。これらはいずれも投与部位に関連した局所反応であった（2.7.2.3.2.2 項 参照）。

2) 小児を対象とした試験

MT-03 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの副作用は，口腔そう痒症（53.7%），咽喉刺激感（35.2%），口腔浮腫（27.8%）であった。これらはいずれも投与部位に関連した局所反応であった（2.7.2.3.2.2 項 参照）。

2.5.3.1.3 副作用の重症度

(1) 国内試験

203-1-1 試験では高度の副作用は発現しなかった。中等度の副作用が 3 DU 群に 1 例（11.1%）1 件（咽喉刺激感）発現したが，その他はすべて軽度であった（2.7.2.3.2.3 項 参照）。

(2) 海外試験

1) 成人を対象とした試験

MT-01 試験では，高度の副作用が，4 DU 群に 1 例（11%）1 件（口内炎），16 DU 群に 2 例（22%）3 件（いずれも口腔浮腫），32 DU 群に 1 例（11%）1 件（嘔吐）発現した。高度の副作用を発現した被験者の転帰はいずれも回復であった（2.7.2.3.2.3 項 参照）。

2) 小児を対象とした試験

MT-03 試験では，高度の副作用が，3 DU 群に 1 例（11.1%）1 件発現した。本事象は口腔そう痒症であった。本事象を発現した被験者の転帰は回復であった（2.7.2.3.2.3 項 参照）。

2.5.3.1.4　治験参加時における喘息の重症度と副作用発現状況

203-1-1 試験の治験参加時における喘息重症度が軽度の被験者と中等度の被験者で，副作用発現状況（副作用発現率及び副作用を発現した被験者 1 例当たりの副作用発現件数）に大きな差はなかった（2.7.2.3.2.4 項 参照）。

2.5.3.1.5　発現頻度の高い副作用の発現時期

203-1-1 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用（咽喉刺激感，口の錯感覚，口腔浮腫，口腔そう痒症，口腔咽頭不快感）の初回発現時期が，Day 1～3，Day 4～7，Day 8～14（投与開始日が Day 1）のいずれかの時期に偏る傾向は認められなかった。また，投与量固定群と漸増群との間にも，副作用の初回発現時期において明らかな差は認められなかった（2.7.2.3.2.5 項 参照）。

2.5.3.1.6　比較的頻度の高い副作用の持続時間

203-1-1 試験の実薬群で認められた比較的頻度の高い副作用 183 件のうち，発現後 1 時間未満で消失した事象は 163 件（89.1%），1 時間以上 6 時間未満で消失した事象は 10 件（5.5%），6 時間以上持続した事象は 10 件（5.5%）（口腔浮腫：8 件，口腔そう痒症：1 件，咽喉刺激感：1 件）であった。203-1-1 試験の実薬群で認められた比較的頻度の高い副作用の多くは，発現後 1 時間未満で消失した（2.7.2.3.2.6 項 参照）。

2.5.3.1.7　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 国内試験

203-1-1 試験で死亡例はなく，重篤な有害事象も発現しなかった。また，投与中止の原因となった有害事象及び休薬の原因となった副作用はなく，喘息症状の悪化，全身性アレルギー反応，エピネフリンの使用例もなかった（2.7.2.3.2.7 項 参照）。

(2) 海外試験

1) 成人を対象とした試験

MT-01 試験で死亡例はなく，重篤な有害事象も発現しなかった。32 DU 群の 1 例に高度のアレルギー反応（治験薬投与開始から 2 日目の治験薬服用直後に発現した嘔吐）が発現したため，2 日間投与後に 32 DU 群全例の投与が中止された。また，16 DU 群では，1 例に口腔浮腫（2 件）及び咽喉絞扼感（1 件）が発現したため，当該被験者への投与が中止された。

MT-01 試験では，治験薬との因果関係が否定できない喘息が，2 DU 群に 2 例（22%）2 件，16 DU 群に 2 例（22%）2 件，プラセボ群に 1 例（6%）1 件発現した（2.7.2.3.2.7 項 参照）。

2) 小児を対象とした試験

MT-03 試験で死亡例はなく，重篤な有害事象，投与中止の原因となった有害事象は発現しなかった（2.7.2.3.2.7 項 参照）。

2.5.3.1.8　臨床検査，バイタルサイン，肺機能検査，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内試験（203-1-1 試験）及び海外試験（MT-01，MT-03 試験）のいずれにおいても臨床的に重要な特筆すべき変化は認められなかった（2.7.2.3.2.8 項 参照）。

2.5.3.1.9　免疫学的検討結果

(1) 国内試験

203-1-1 試験では，TO-203 舌下錠の 14 日間の投与により，総 IgE，HDM 特異的 IgE は特筆すべき変動を示さなかった（2.7.2.3.3 項 参照）。

(2) 海外試験

1) 成人を対象とした試験

MT-01 試験では ALK HDM 錠の 28 日間の投与により，ベースラインに比べ，HDM 特異的 IgE が有意に増加し，その増加量は，プラセボ群に比べ，すべての投与群（1～16 DU 群）で有意であった。

一方，HDM 特異的 IgE 遮断因子の変化に，一定した傾向は認められなかった（2.7.2.3.3 項 参照）。

2) 小児を対象とした試験

MT-03 試験では，ALK HDM 錠の 28 日間の投与により，ベースラインに比べ，*Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE がすべての実薬群（0.5～12 DU 群）で有意に増加し，その増加量は，プラセボ群に比べ，1～12 DU 群で有意であった。

また，ベースラインに比べ，*Der far* 特異的 IgE 遮断因子が 3～12 DU 群で有意に増加し，その増加量は，プラセボ群に比べ，3～12 DU 群で有意であった（2.7.2.3.3 項 参照）。

2.5.3.2　結論

HDM アレルギー性喘息患者（アレルギー性鼻炎合併の有無は不問）を対象として国内で実施した 203-1-1 試験において，TO-203 舌下錠の 3，6，12 DU（投与量固定）及び 3-6-12 DU（投与量漸増）を 1 日 1 回，14 日間，舌下に投与したときの忍容性が確認された。投与量を固定した場合と漸増した場合との間に，安全性プロファイルの違いは認められなかった。また，HDM アレルギー性喘息患者（アレルギー性鼻炎合併の有無は不問）を対象として海外で実施した試験から，TO-203 錠と同一製剤である ALK HDM 錠は，1 日 1 回，28 日間の舌下投与で，成人では 16 DU まで，小児では 12 DU まで安全に投与できることが確認された。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価のための試験

TO-203 舌下錠の HDM アレルギー性鼻炎患者に対する有効性を評価するために，国内で実施した臨床試験は 203-3-2 試験のみである。

今回の TO-203 舌下錠の承認申請（適応症：HDM アレルギー性鼻炎）に当たり，203-3-2 試験を評価資料とし，TO-203 舌下錠の HDM アレルギー性鼻炎に対する有効性は，本試験を基に評価した。

ALK 社が HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として欧州で実施した MT-06 試験については，参考資料とし，要点を 203-3-2 試験と比較した。

なお, HDM アレルギー性喘息患者を対象として有効性を評価した臨床試験として 203-3-1 試験, MT-02 試験及び MT-04 試験があるが，申請する適応症（HDM アレルギー性鼻炎）に該当しないことから本項（CTD 2.5.4）に記載していない。

2.5.4.2　試験計画の概略

203-3-2 試験のデザインは，203-3-2 試験開始時に ALK 社が欧州において実施中であった MT-06 試験のデザインを参考にし，MT-06 試験と同様のデザインとした。

(1) 203-3-2 試験の概略

試験の相：第 II/III 相臨床試験
実施国：日本
目的：有効性及び安全性の検討
試験デザイン：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
投与方法・投与期間：1 日 1 回舌下投与，52 週間投与
投与量：6 DU，12 DU 又はプラセボ
主要評価項目：治験薬投与最終 8 週間における TCRS（FAS）
投与例数：6 DU：313 例，12 DU：314 例，プラセボ：319 例

(2) MT-06 試験の概略

試験の相：第 III 相臨床試験
実施国：ヨーロッパ 12 ヵ国
目的：有効性及び安全性の検討
試験デザイン：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
投与方法・投与期間：1 日 1 回舌下投与，約 12 ヵ月間投与
投与量：6 DU，12 DU 又はプラセボ
主要評価項目：治験薬投与最終 8 週間における TCRS（FAS-MI）
投与例数：6 DU：336 例，12 DU：318 例，プラセボ：338 例

2.5.4.3　主な組み入れ基準

(1) 203-3-2 試験の主な組み入れ基準

- 同意取得日の満年齢が 12 歳以上 65 歳未満の男性又は女性で気管支喘息を合併していない患者
- 同意取得日から観察開始日（Visit 1）の間に測定した HDM に対する特異的 IgE（*Der far* 又は *Der pte*）が Class 3 以上の患者
- 同意取得日から観察開始日（Visit 1）の間又は同意取得日の前 1 年以内に実施された鼻誘発試験（HDM 又はハウスダスト）が陽性の患者
- 観察開始日（Visit 1）の 1 年以上前より，HDM アレルギー性鼻炎の治療歴を有している患者
- 観察開始日（Visit 1）からの 14 日間の観察期間中に，中等症から重症（鼻炎の 1 日症状スコアの合計が 7 以上）の HDM アレルギー性鼻炎の症状が 7 日間以上認められる患者
- 観察開始日（Visit 1）に，HDM アレルギー性鼻炎が原因で以下の JRQLQ No.1 の項目のうち，1 項目以上が 1 点以上の患者
  - 勉強・仕事・家事の支障（さしさわり）
  - 新聞や読書の支障（不便）
  - スポーツ，ピクニックなど野外生活の支障
  - 外出の支障（控えがち）
  - 人とつき合いの支障（控えがち）
  - 他人と会話・電話の支障（さしさわり）
  - 睡眠障害（眠りが良くない）
- 観察期の電子患者日記の入力が 80%以上である患者
- 男性及び妊娠可能な女性については，治験期間中に適切に避妊を実施する意志がある患者
- 妊娠可能な女性の場合には，観察開始日（Visit 1）及び投与開始日（Visit 2）の妊娠検査が陰性の患者

(2) 203-3-2 試験と MT-06 試験の主な組み入れ基準の差異

203-3-2 試験と MT-06 試験の組み入れ基準の重要な差異として，喘息の合併の有無が挙げられる。203-3-2 試験においては喘息を合併した患者の組み入れは不可であったが，これに対して MT-06 試験においては喘息を合併した患者の組み入れを可とした。

その他の組み入れ基準の差異として，対象被験者の年齢を 203-3-2 試験では 12～64 歳としたが MT-06 試験では 18～65 歳としたこと，*Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE Class に関して 203-3-2 試験では Class 3 以上としたが MT-06 試験では Class 2 以上としたことが挙げられる。

また，203-3-2 試験では鼻誘発試験が陽性の患者としたが，MT-06 試験では皮膚プリックテストが陽性の患者としたことや，203-3-2 試験では観察期間に対症薬物療法を禁止としたが，MT-06 試験では 15 日間のベースライン期間のうち 8 日以上に亘って対症薬物療法を受けている患者としたことも差異として挙げられる（2.7.3.3.1 項参照）。

2.5.4.4　評価基準

(1) 203-3-2 試験の評価基準

1) 症状スコア

鼻炎（鼻汁，鼻閉，くしゃみ，そう痒感）及び結膜炎（眼の異物感／充血／そう痒感，流涙）の程度を以下の 4 段階で評価した。

0：症状なし

1：軽度（徴候／症状は存在するが，ほとんど気にならない又は容易に耐えられる）

2：中等度（悩ましい症状が明らかに認められるが，耐えられる）

3：重度（耐えがたい症状であり，日常活動及び／又は睡眠が妨げられる）

2) 薬物スコア

鼻炎のレスキュー薬及び結膜炎のレスキュー薬の使用の有無及び回数を下表に従って評価した。

対症療法薬	スコア	1 日の最高スコア[*2]
鼻炎の薬物スコア		
ロラタジン	4	4
フルチカゾンプロピオン酸エステル　点鼻液	4[*1]	8
鼻炎の 1 日の最高薬物スコア		12
結膜炎の薬物スコア		
ロラタジン	2	2
オロパタジン塩酸塩　点眼液	1.5[*1]	6
結膜炎の 1 日の最高薬物スコア		8

*1 片側のみの使用も両側の使用も同一点数（1 回使用）とした。

*2 上記薬剤の 1 日使用量（回数）が，当該薬剤の 1 日用量（回数）を超えた場合は，実際の使用量（回数）をスコア化した。

3) 医師による総合評価

以下の 5 段階で評価した。

良い，少し良い，普通，少し悪い，悪い

4) 被験者による総合評価

以下の 5 段階で評価した。

良い，少し良い，普通，少し悪い，悪い

5) QOL 評価

日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）を用いて QOL 評価を実施した。

(2) MT-06 試験の評価基準

MT-06 試験における症状スコア及び薬物スコアは 203-3-2 試験と同様の評価基準であった。MT-06 試験では医師による総合評価は実施されなかった。また，QOL 評価は 203-3-2 試験では日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）を用いたが，MT-06 試験では鼻結膜炎に関する QOL 質問票（RQLQ）が用いられた。

2.5.4.5　統計解析

(1) 203-3-2 試験の統計及び解析手法

1) 有効性解析対象集団

1. FAS

治験薬が投与され，治験実施計画書への適合は問わず，治験薬投与期間の最終 8 週間の症状スコア及び薬物スコアのいずれもが 80%以上（45 日以上）記録された症例の集団

2. ITT

治験薬が投与され，症状スコア及び薬物スコアのいずれもが少なくとも 1 度記録された症例の集団

なお，ITT は，治験実施計画書で考慮されていなかった最終 8 週間開始以前の中止例を解析するために，統計解析計画書において追加された解析集団である。

3. PPS

治験実施計画書からの重要な逸脱がない被験者の集団を PPS とし, FAS に含まれ, かつ, 以下に記載する項目を満たす症例の集団

- 治験薬の服薬率が 80%以上
- 症例検討会において，治験実施計画書からの重要な逸脱がないと判断された症例

2) 評価期間

1. 期間 A：治験薬投与期間の最終 8 週間（投与 44 週後観察日以降の 56 日間）
2. 期間 B：治験薬投与後の各患者日記で評価した期間（投与 4 週後，12 週後，20 週後，28 週後及び 36 週後の観察日から 14 日間と投与 44 週後観察日以降の 56 日間のすべてが含まれる）

3) 群間比較の優先度

プラセボ群，6 DU 群及び 12 DU 群の群間対比較を主たる比較とした。補助解析としてプラセボ群と実薬併合群の群間対比較を実施した。

4) 評価項目

1. 主要評価項目

期間 A における TCRS

2. 重要な副次評価項目

期間 A におけるアレルギー性鼻炎の DSS

3. その他の副次評価項目

項目	評価期間又は時期
TCRS，アレルギー性鼻炎の DSS	期間 B
アレルギー性鼻炎の DMS，TCCS，アレルギー性結膜炎の DSS，アレルギー性結膜炎の DMS，TCRCS，アレルギー性鼻結膜炎の DSS，アレルギー性鼻結膜炎の DMS	期間 A 及び期間 B
個別症状スコア，鼻炎無症状日数，結膜炎無症状日数，鼻結膜炎無症状日数，重度の鼻炎症状日数，重度の結膜炎症状日数，重度の鼻結膜炎症状日数	期間 A
QOL（JRQLQ No.1）	既定の来院日（V5，V8，V10，V12）
医師による総合評価，被験者による総合評価	最終観察日
効果無効による中止	治験薬投与期間

5) 各評価項目の算出法

各評価項目の算出法は 2.7.3.1.4 項の(1)の 5) 各評価項目の算出法又は定義に記載した。

6) 解析方法

1. 主要評価項目の主要解析

FAS の期間 A における TCRS の線形混合効果モデル[*1]による解析を実施した。

*1：主要評価項目の主要解析を含め，すべての項目の線形混合効果モデルによる解析において，従属変数として平方根変換された評価項目の値を，固定効果として投与群及び平方根変換されたベースラインの DSS を，変量効果として実施医療機関を用いたモデルによる解析を実施した。

2. 主要評価項目の主要解析の感度分析

- PPS の期間 A における TCRS の線形混合効果モデルによる解析を実施した。
- ITT の期間 A における TCRS の Mixed model repeated measures（MMRM）による解析[*2]を実施した。

*2：MMRM による解析において，従属変数として各患者日記評価期間における平方根変換された評価項目の値を，固定効果として投与群及び平方根変換されたベースラインの DSS を，繰り返し測定値間の相関構造として特定の構造を仮定しない構造（Unstructured correlated：UN）を用いたモデルによる解析を実施した。

3. 用量相関性の検討

FAS の期間 A における TCRS に対して線形混合効果モデルを用いて最大対比法により実施した。

4. 重要な副次評価項目の重要な副次解析

期間 A におけるアレルギー性鼻炎の DSS に関して「用量相関性の検討」を除く主要評価項目の解析と同様の解析を実施した。

5. その他の副次評価項目

その他の副次評価項目の解析方法は 2.7.3.1.4 項の(1)の 6)の 5「その他の副次評価項目の解析」に記載した。

7) 部分集団の解析

以下の部分集団において，FAS の期間 A における TCRS に関して主要解析と同様な解析を実施した。ただし，変量効果の実施医療機関は，部分集団ごとに含まれる実施医療機関数が異なるため，解析モデルに含めず，また，部分集団解析の結果に基づく各部分集団における検証的な判断は実施しなかった。

1. 年齢別：18 歳未満，18～29 歳，30～39 歳，40～49 歳，50 歳以上
2. 特異的 IgE（*Der far*，*Der pte*）Class 別：Class 3 以下，Class 4，Class 5，Class 6

8) 有意水準

すべての検定において，両側 5%を用いた。

9) 欠測値の取り扱い

欠測値の補完は行わなかった。

10) 多重性

主要評価項目の主要解析，重要な副次評価項目の重要な副次解析において多重性の調整を行った。その他の副次評価項目の解析に関しては，多重性の調整を行わなかった。

多重性調整のために Fisher の最小有意差法を用い以下の 2 段階で検定を実施した。

包括的帰無仮説：各群の母平均（μ）が等しい

$H_0：\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$

（μ_1，μ_2，μ_3 は，それぞれ，プラセボ群，6DU 群，12DU 群の調整平均値）

上記包括的帰無仮説を有意水準 5%で検定し，有意であった場合のみ各投与群の対比較を有意水準 5%で実施した。

11) 共変量

以下の評価項目の解析において各々のベースライン値を共変量とした。

評価項目	共変量
TCRS アレルギー性鼻炎の DSS アレルギー性鼻炎の DMS	ベースライン（Visit 2 前 14 日間）における アレルギー性鼻炎の DSS 平均値
TCCS アレルギー性結膜炎の DSS アレルギー性結膜炎の DMS	ベースライン（Visit 2 前 14 日間）における アレルギー性結膜炎の DSS 平均値
TCRCS アレルギー性鼻結膜炎の DSS アレルギー性鼻結膜炎の DMS	ベースライン（Visit 2 前 14 日間）における アレルギー性鼻結膜炎の DSS 平均値

(2) MT-06 試験の統計及び解析手法

有効性解析対象集団

- FAS-MI：割り付けられた症例の集団。ただし，主要評価期間である最終 8 週間の前に試験を中止した症例には，割り付けられた投与群に関わらず，プラセボ群の最終 8 週間のデータを代入した。
- FAS-OC*：主要評価期間である最終 8 週間のデータが存在する症例の集団

• PPS：FAS-OC の中で重要な逸脱がない症例の集団

*：MT-06 試験の治験総括報告書では，FAS with observations と表記されているが 203-3-2 試験における FAS と同様の解析対象集団である。

203-3-2 試験においては FAS を主要な解析対象集団としたが，MT-06 試験では FAS-MI を主要な解析対象集団とした。

MT-06 試験の主要評価項目は 203-3-2 試験と同様に「治験薬投与最終 8 週間における TCRS」であった。また，重要な副次評価項目として MT-06 試験では，203-3-2 試験で挙げた「アレルギー性鼻炎の DSS」の他に「アレルギー性鼻炎の DMS」，「QOL」，「TCRCS」が挙げられた。

MT-06 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析手法は QOL 評価を除き 203-3-2 試験と同様であった。

QOL 評価は 203-3-2 試験では日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）を用い, QOL の総括的状態の分布（5 段階）に対して Wilcoxon 順位和検定による解析を実施した。一方，MT-06 試験では鼻結膜炎に関する QOL 質問票（RQLQ）を用い，各項目の平均値から算出した総合 RQLQ スコアに対して線形混合効果モデルによる解析を実施した。

2.5.4.6　被験者集団の特性

(1) 203-3-2 試験の被験者の特性（表 2.7.3.3-4 参照）

1) 年齢

投与群合計の平均年齢は 27.0 歳であり，12～17 歳の被験者が 32.7%と最も多く，次いで 18～29 歳が 26.7%を占めた。

2) 罹病期間

投与群合計の平均罹病期間は 10.1 年であり，5 年未満が 31.0%と最も多く，次いで 5～9 年（29.0%），10～19 年（24.7%）であった。

3) 発症年齢

投与群合計の平均発症年齢は 15.9 歳であり, 5 歳未満が 14.3%を占めたが, 5～9 歳が 27.5%で最も多く，次いで 10～19 歳が 24.0%を占めた。

4) *Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE

Der far 又は *Der pte* 特異的 IgE のいずれにおいても，投与群合計で Class 3 以下の被験者が約 37%，Class 4 の被験者が約 34%であり，Class 6 の被験者は約 13%であった。

5) アレルゲン感作状況

HDM 単独感作の被験者は投与群合計で 21.4%であり，1 又は 2 種のアレルゲンに重複感作された被験者が 41.5%と最も多かった。14.3%の被験者が 5 種以上のアレルゲンに感作されていた。

(2) 203-3-2 試験と MT-06 試験の被験者背景の差異

203-3-2 試験と MT-06 試験の被験者背景の主な差異を表 2.5.4-1 に示した。

203-3-2 試験の被験者はすべて日本人であったが, MT-06 試験の民族起源はコーカシアが 98%を占めた。

両試験間の平均身長及び平均体重の差異は，MT-06 試験では 18 歳以上が組み入れられたが，

203-3-2 試験では小児である 12～17 歳も組み入れられ, 12～17 歳の被験者が投与群全体の 32.7%を占めたこと（表 2.7.3.3-4 参照）及び民族起源の差によるものと考えられた。

また，HDM アレルギー性喘息を合併した被験者の割合，平均年齢及び HDM 特異的 IgE の Class 3 以下の割合に差異が認められたが，この差異は両試験の組み入れ基準の差（表 2.7.3.3-1 参照）により発生したものと考えられた。

表 2.5.4-1　　203-3-2 試験と MT-06 試験の被験者背景における主な差異

項目	203-3-2 試験	MT-06 試験
民族起源	日本が 100%	コーカシアが 98%
平均身長	162.3 cm	172.5 cm
平均体重	56.5 kg	74.1 kg
HDM アレルギー性喘息を合併した被験者の割合	0 %	46%
平均年齢	27.0 歳	32.3 歳
特異的 IgE（*Der far*）Class 3 以下	37 %	56 %
特異的 IgE（*Der pte*）Class 3 以下	37 %	55 %

引用元：表 2.7.3.3-6

(3) 小児や高齢者の検討状況

203-3-2 試験は 12～64 歳の患者を対象に実施され，TO-203 舌下錠（6 DU 及び 12 DU）は 566 例の被験者に投与された。

このうち，小児に該当する 12～17 歳の被験者は 186 例（32.9%）であった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.1.1.1 参照）。したがって，12～17 歳の小児に関しては多数の被験者で検討された。

なお，65 歳以上の高齢者に対する検討は実施していない。

(4) 試験対象集団と市販後に薬剤を投与されると予想される集団との相違

1) 年齢

203-3-2 試験では以下の選択基準を設定して 12～64 歳の被験者を対象に実施された。

〈選択基準〉

• 同意取得日の満年齢が 12 歳以上 65 歳未満の男性又は女性患者

203-3-2 試験は 12～64 歳の被験者を対象にして実施されたものであるが，18 歳未満と 18 歳以上の被験者における有効性は同様であった（表 2.7.3.3-20 参照）。

また，203-3-2 試験の実薬群で重篤な副作用やアナフィラキシー反応は認められず，比較的頻度の高い副作用の発現状況は 18 歳未満と 18 歳以上の被験者で同様であった（表 2.7.4.2-3 及び表 2.7.4.2-56 参照）。

したがって，TO-203 舌下錠は 12～17 歳の小児 HDM アレルギー性鼻炎患者においても，成人の鼻炎患者と同様の有効性と安全性を示すことが確認された。

なお，アレルゲン免疫療法は小児患者に対して効果が高いと言われている [5]。また，アレルゲンエキスを用いた小児を対象とした長期投与試験では，新たなアレルゲンへの感作を予防し，鼻炎患者においては喘息への移行を予防する効果も報告されている [17]。

このような背景を踏まえ，鼻アレルギー診療ガイドライン [18)19)]においては，小児鼻炎患者へのアレルゲン免疫療法の実施も許容しているが，安全性の観点から原則として 5 歳以上の

鼻炎患者への治療を推奨している。

本治験における小児（12～17 歳）の成績及び小児に対するアレルゲン免疫療法の効果に関する報告を勘案すると，市販後においては，前述のような小児に対する治療及び予防効果を期待して，本治験で対象としなかった 5～11 歳の小児患者で使用される可能性がある。

2) 合併症

203-3-2 試験では以下の除外基準を設定して気管支喘息を合併している患者を除外して実施した。

〈除外基準〉

- 気管支喘息を合併している患者，又は観察開始日（Visit 1）の前 2 年以内に気管支喘息の治療歴のある患者，又は観察開始日（Visit 1）の前 2 年以内に気管支喘息の発作が認められた患者

本剤は「HDM アレルギー性鼻炎」を適応症として承認申請するものであるが，HDM アレルギー性鼻炎患者は HDM アレルギー性喘息を合併していることが多く認められる。HDM アレルギー性鼻炎患者の 50%が HDM アレルギー性喘息にも罹患していたとの報告もある [3]。したがって, 本剤は HDM アレルギー性喘息を合併した HDM アレルギー性鼻炎患者に対して使用される可能性がある。

なお，MT-06 試験は HDM アレルギー性喘息を合併した患者が 46%を占めたが，203-3-2 試験と同様に，HDM アレルギー性鼻炎患者に対する有効性が確認された。

2.5.4.7　臨床試験の有効性

(1) 203-3-2 試験の有効性

1) 主要評価項目（FAS の期間 A における TCRS）

203-3-2 試験の FAS の期間 A における TCRS の調整平均値は, プラセボ群の 5.14 に対して, 6 DU 群では 3.99，12 DU 群では 4.14 であり，6 DU 群，12 DU 群ともにプラセボ群と比較して低下した。6 DU 群と 12 DU 群は同程度の値であった。

包括的帰無仮説が有意（$p<0.0001$）であったことを踏まえて実施した 6 DU 群対プラセボ群及び 12 DU 群対プラセボ群の群間比較において, いずれも有意差が認められた（各々$p<0.0001$, $p=0.0001$）。また，補助解析として実施した実薬併合群対プラセボ群においても有意差が認められた（$p<0.0001$）。6 DU 群対 12 DU 群において有意差はなかった（$p=0.5179$）。

なお，調整平均値の比は 6 DU 群対プラセボ群で 0.78，12 DU 群対プラセボ群では 0.81，実薬併合群対プラセボ群では 0.79 であった（表 2.5.4-2）。

表 2.5.4-2　　期間 A における TCRS（203-3-2 試験 FAS）

線形混合効果モデルによる解析

投与群	調整平均値	対プラセボ		対 6 DU		包括的帰無仮説 p 値	対プラセボ	対 6 DU
		調整平均値の差（95%CI）	p 値	調整平均値の差（95%CI）	p 値		調整平均値の比（95%CI）	調整平均値の比（95%CI）
プラセボ 285 例	5.14	-	-	-	-	<.0001	-	-
6 DU 285 例	3.99	-1.15 (-1.65 ; -0.64)	<.0001	-	-		0.78 (0.69 ; 0.87)	-
12 DU 281 例	4.14	-0.99 (-1.50 ; -0.48)	0.0001	0.16 (-0.32 ; 0.63)	0.5179		0.81 (0.72 ; 0.90)	1.04 (0.92 ; 1.17)
実薬併合 566 例	4.07	-1.07 (-1.52 ; -0.62)	<.0001	-	-	-	0.79 (0.72 ; 0.87)	-

引用元：表 2.7.3.3-7

2) 主要評価項目の感度分析（ITT 及び PPS の期間 A における TCRS）

203-3-2 試験の ITT 及び PPS を対象とした解析においても, 主要評価項目の主要解析結果と同様に TCRS の調整平均値は，6 DU 群，12 DU 群ともにプラセボ群と比較して低下し，6 DU 群と 12 DU 群は同程度の値であった。

ITT においても，FAS と同様に 6 DU 群対プラセボ群及び 12 DU 群対プラセボ群のいずれにおいても有意差が認められ（いずれも p<0.0001），また PPS においても，6 DU 群対プラセボ群及び 12 DU 群対プラセボ群のいずれにおいても有意差が認められた（各々p<0.0001, p=0.0002）（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3　　ITT 及び PPS の期間 A における TCRS（203-3-2 試験）

項目	解析対象集団	解析方法*	調整平均値			6 DU vs プラセボ			12 DU vs プラセボ		
			プラセボ	6 DU	12 DU	調整平均値の差（95%CI）	p 値	調整平均値の比（95%CI）	調整平均値の差（95%CI）	p 値	調整平均値の比（95%CI）
TCRS	ITT	b	5.15	3.95	4.14	-1.19 (-1.69 ; -0.70)	<.0001	0.77 (0.69 ; 0.86)	-1.00 (-1.49 ; -0.51)	<.0001	0.81 (0.72 ; 0.90)
	PPS	a	5.12	3.98	4.16	-1.15 (-1.65 ; -0.64)	<.0001	0.78 (0.69 ; 0.87)	-0.96 (-1.48 ; -0.45)	0.0002	0.81 (0.73 ; 0.91)

*　a：線形混合効果モデル，b：MMRM

被験者数：ITT：（プラセボ：317 例，6 DU：304 例，12 DU：307 例）

PPS：（プラセボ：276 例，6 DU：279 例，12 DU：274 例）

引用元：表 2.7.3.3-8

3) 用量相関性

203-3-2 試験における FAS の期間 A における TCRS の用量相関性の検討を線形混合効果モデルによる最大対比法により実施した結果，FAS の期間 A における TCRS は 6 DU でその減少が飽和すると考えられた（CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-3 参照）。

4) 重要な副次評価項目（期間 A におけるアレルギー性鼻炎の DSS）

203-3-2 試験の FAS の期間 A におけるアレルギー性鼻炎の DSS の解析結果を表 2.5.4-4 に示した。

FAS の期間 A におけるアレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値はプラセボ群の 4.75 に対して，6 DU 群では 3.69，12 DU 群では 3.87 であった。包括的帰無仮説が有意（p<0.0001）であったことを踏まえて実施した 6 DU 群対プラセボ群及び 12 DU 群対プラセボ群の群間比較において，いずれも有意差が認められた（各々p<0.0001，p=0.0001）。6 DU 群と 12 DU 群は同程度の値であった。

アレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値の比は，6 DU 群対プラセボ群で 0.78，12 DU 群対プラセボ群では 0.82 であった。

ITT 及び PPS を対象としたアレルギー性鼻炎の DSS においても，6 DU 群及び 12 DU 群はいずれもプラセボ群に対して有意な低下が認められた。

表 2.5.4-4　　期間 A におけるアレルギー性鼻炎の DSS（203-3-2 試験）

項目	解析対象集団	解析方法*	調整平均値			6 DU vs プラセボ			12 DU vs プラセボ		
			プラセボ	6 DU	12 DU	調整平均値の差 (95%CI)	p 値	調整平均値の比 (95%CI)	調整平均値の差 (95%CI)	p 値	調整平均値の比 (95%CI)
アレルギー性鼻炎の DSS	FAS	a	4.75	3.69	3.87	-1.05 (-1.49 ; -0.61)	<.0001	0.78 (0.70 ; 0.86)	-0.87 (-1.32 ; -0.43)	0.0001	0.82 (0.73 ; 0.90)
	ITT	b	4.77	3.67	3.88	-1.10 (-1.53 ; -0.67)	<.0001	0.77 (0.69 ; 0.85)	-0.89 (-1.32 ; -0.46)	<.0001	0.81 (0.73 ; 0.90)
	PPS	a	4.74	3.68	3.90	-1.05 (-1.50 ; -0.61)	<.0001	0.78 (0.70 ; 0.86)	-0.84 (-1.29 ; -0.39)	0.0003	0.82 (0.74 ; 0.91)

包括的帰無仮説 p 値（FAS）：p<0.0001
*　a：線形混合効果モデル，b：MMRM
被験者数：　FAS　：（プラセボ：285 例，6 DU：285 例，12 DU：281 例）
　　ITT　：（プラセボ：317 例，6 DU：304 例，12 DU：307 例）
　　PPS　：（プラセボ：276 例，6 DU：279 例，12 DU：274 例）
引用元：表 2.7.3.3-9

5) その他の副次評価項目

1. 期間 A における症状スコア及び薬物スコア

TCCS, TCRCS, アレルギー性結膜炎の DSS 及びアレルギー性鼻結膜炎の DSS において，6 DU 群及び 12 DU 群はいずれもプラセボ群に対して有意な低下が認められた。

一方，アレルギー性鼻炎の DMS 及びアレルギー性鼻結膜炎の DMS においては，6 DU 群及び 12 DU 群はプラセボ群に対して有意差が認められなかったが，アレルギー性結膜炎の DMS では 6 DU 群及び 12 DU 群のいずれもがプラセボ群に対して有意な低下が認められた（表 2.7.3.3-10 参照）。

2. 期間 A における無症状日数が 1 日以上及び重度の症状日数が 0 日の被験者の割合

6 DU 群及び 12 DU 群のアレルギー性鼻炎, アレルギー性結膜炎及びアレルギー性鼻結膜炎の無症状日数が 1 日以上の被験者の割合はプラセボ群に対して有意に増加した。また，重度の症状日数が 0 日の被験者の割合もプラセボ群に対して有意に増加した（表 2.7.3.3-11 参照）。

3. JRQLQ No.1 を用いた QOL

最終観察日における QOL の総括的状態（晴れ晴れ～泣きたいの 5 段階評価）において，6 DU 群及び 12 DU 群はプラセボ群に対して有意な改善が認められた(表 2.7.3.3-12 参照)。

また，最終観察日における QOL 領域別スコア（日常生活，戸外行動，社会生活，睡眠，身体，精神生活）において，6 DU 群及び 12 DU 群は，ほとんどの領域でプラセボ群と比較してスコアが低下した。6 DU 群でプラセボ群に対して有意差が認められた領域はなかったが，12 DU 群の日常生活，戸外行動，睡眠及び身体においてプラセボ群に対して有意差が認められた（表 2.7.3.3-13 参照）。

4. 医師及び被験者による評価

最終観察日における医師による評価の 6 DU 群ではプラセボ群に対して有意な改善が認められなかったものの，12 DU 群ではプラセボ群に対して有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-14 参照）。

また，被験者による評価の 6 DU 群及び 12 DU 群はプラセボ群に対して有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-15 参照）。

6) TCRS 及びアレルギー性鼻炎の DSS の推移

203-3-2 試験の ITT における TCRS の調整平均値は，6 DU 群及び 12 DU 群のいずれの投与群においても，投与期間が長くなるに従って，より低下する傾向が認められた。6 DU 群及び 12 DU 群ともにプラセボ群と比較して，投与開始 12 週後観察日から 14 日間の評価期間から有意な低下が認められ，6 DU 群ではすべての評価期間において，12 DU 群では 12 週後観察日から 14 日間，36 週後観察日から 14 日間及び 44 週後観察日から 56 日間の各評価期間において，プラセボ群に対して有意差が認められた（図 2.7.3.3-3 参照）。

また，アレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値は，投与開始 12 週後観察日から 14 日間の評価期間以降のすべての評価期間において, 6 DU 群及び 12 DU 群ともにプラセボ群と比較して有意な低下が認められた（図 2.7.3.3-4 参照）。

したがって, アレルギー性鼻炎の症状は投与開始 12 週後から改善し始めるものと考えられた。

(2) 203-3-2 試験と MT-06 試験の有効性の比較

1) 主要評価項目

主要評価項目である治験薬投与最終 8 週間における TCRS の解析結果は 203-3-2 試験と MT-06 試験で同様であった（表 2.5.4-5，表 2.5.4-6）。

表 2.5.4-5　　主要評価項目（TCRS）の解析結果（203-3-2 試験）

線形混合効果モデルによる解析

解析対象集団	投与群	例数	調整平均値	調整平均値の差（95% CI）	調整平均値の比（95% CI）	p 値
FAS（851 例）	全体*	851	-	-	-	<.0001
	プラセボ	285	5.14	-	-	-
	6 DU	285	3.99	-1.15（-1.65;-0.64）	0.78（0.69;0.87）	<.0001
	12 DU	281	4.14	-0.99（-1.50;-0.48）	0.81（0.72;0.90）	0.0001

*：3 群間で差がないという包括的帰無仮説に対する解析

引用元：表 2.7.3.3-16

表 2.5.4-6　　主要評価項目（TCRS）の解析結果（MT-06 試験）

線形混合効果モデルによる解析

解析対象集団	投与群	例数	調整平均値（95% CI）	プラセボに対する絶対差（95% CI）	プラセボに対する減少率（95% CI）	p 値
FAS-MI（992 例）	全体*	992	-	-	-	0.003
	プラセボ	338	6.81（6.48;7.13）	-	-	-
	6 DU	336	5.74（5.42;6.05）	1.07（0.34;1.80）	-	0.004
	12 DU	318	5.71（5.40;6.02）	1.09（0.35;1.84）	-	0.004
FAS-OC（879 例）	プラセボ	298	6.76（5.94;7.63）	-	-	-
	6 DU	297	5.58（4.81;6.40）	1.18（0.45;1.91）	17.5%（7.0%;26.9%）	0.002
	12 DU	284	5.53（4.77;6.35）	1.22（0.49;1.96）	18.1%（7.7%;27.6%）	0.001

*：3 群間で差がないという包括的帰無仮説に対する解析

引用元：表 2.7.3.3-17

2) 比較対象として選択したその他の評価項目

主要評価項目以外で両試験の成績を比較する項目として，203-3-2 試験及び MT-06 試験で重要な副次評価項目としたアレルギー性鼻炎の DSS 並びに MT-06 試験で重要な副次評価項目としたアレルギー性鼻炎の DMS，QOL の総合評価及び TCRCS を選択した。なお，QOL の総合評価として，MT-06 試験では「総合 RQLQ スコア」としたが，203-3-2 試験では対応する項目として「QOL の総括的状態」を選択した。

結果を表 2.5.4-7 及び表 2.5.4-8 に示した。

1. アレルギー性鼻炎の DSS

203-3-2 試験のアレルギー性鼻炎の DSS は，6 DU 群及び 12 DU 群ともにプラセボ群に対して有意差が認められた。また, MT-06 試験のアレルギー性鼻炎の DSS においても, FAS-MI, FAS-OC ともに，6 DU 群及び 12 DU 群でプラセボ群に対して有意差が認められた。

2. アレルギー性鼻炎の DMS

203-3-2 試験においてアレルギー性鼻炎の DMS は 6 DU 群及び 12 DU 群ともにプラセボ群に対して有意差が認められなかった。一方，MT-06 試験におけるアレルギー性鼻炎の DMS は FAS-MI，FAS-OC ともに 6 DU 群及び 12 DU 群でプラセボ群に対して有意差が認

められた。

3. QOL

203-3-2 試験における QOL の総括的状態の Wilcoxon 順位和検定による解析結果は，6 DU 群及び 12 DU 群ともにプラセボ群に対して有意差が認められた。

一方，MT-06 試験における総合 RQLQ スコアの線形混合効果モデルによる解析結果は，12 DU 群はプラセボ群に対して有意差が認められたものの，6 DU 群はプラセボ群に対して有意差が認められなかった。

4. TCRCS

203-3-2 試験における TCRCS の解析結果は，6 DU 群及び 12 DU 群ともにプラセボ群に対して有意差が認められた。

MT-06 試験における TCRCS の解析結果は，12 DU 群はプラセボ群に対して有意差が認められた。6 DU 群対プラセボ群の p 値は 0.011 であったものの，解析計画において重要な副次評価項目の多重性は，以下の項目の順序*で階層的検定により調整することとしており，TCRCS の 6 DU 群における改善は検証的なものではなかった。

*：アレルギー性鼻炎の DSS→アレルギー性鼻炎の DMS→総合 RQLQ スコア→TCRCS

表 2.5.4-7　　重要な副次評価項目及び一部の副次評価項目の解析結果
（203-3-2 試験）

アレルギー性鼻炎の DSS，アレルギー性鼻炎の DMS，TCRCS は線形混合効果モデルによる解析
QOL の総括的状態（5 段階評価）は Wilcoxon 順位和検定による解析

項目	解析対象集団	投与群	例数	調整平均値	調整平均値の差（95% CI）	調整平均値の比（95% CI）	p 値
アレルギー性鼻炎の DSS	FAS（851 例）	プラセボ	285	4.75	-	-	-
		6 DU	285	3.69	-1.05（-1.49;-0.61）	0.78（0.70;0.86）	<.0001
		12 DU	281	3.87	-0.87（-1.32;-0.43）	0.82（0.73;0.90）	0.0001
アレルギー性鼻炎の DMS	FAS（851 例）	プラセボ	285	0.15	-	-	-
		6 DU	285	0.11	-0.04（-0.10;0.02）	0.73（0.44;1.18）	0.1931
		12 DU	281	0.10	-0.05（-0.11;0.01）	0.68（0.40;1.11）	0.1244
TCRCS	FAS（851 例）	プラセボ	285	6.64	-	-	-
		6 DU	285	5.13	-1.52（-2.21;-0.83）	0.77（0.69;0.87）	<.0001
		12 DU	281	5.30	-1.34（-2.04;-0.65）	0.80（0.71;0.90）	0.0002

				0 晴れ晴れ	1	2	3	4 泣きたい	
QOL の総括的状態	FAS（851 例）	プラセボ	285	4.6%	31.9%	40.0%	22.1%	1.4%	-
		6 DU	285	9.8%	38.2%	34.4 %	15.1 %	2.5%	0.0028
		12 DU	281	11.4%	37.4%	32.0%	17.4%	1.8%	0.0026

引用元：表 2.7.3.3-18

表 2.5.4-8　　重要な副次評価項目の解析結果（MT-06 試験）

線形混合効果モデルによる解析

項目	解析対象集団	投与群	例数	調整平均値（95% CI）	プラセボに対する絶対差（95% CI）	プラセボに対する減少率（95% CI）	p 値
アレルギー性鼻炎の DSS	FAS-MI（992 例）	プラセボ	338	3.31（3.20;3.43）	-	-	-
		6 DU	336	2.94（2.81;3.06）	0.38（0.01;0.74）	-	0.042
		12 DU	318	2.84（2.73;2.96）	0.47（0.11;0.82）	-	0.01
	FAS-OC（879 例）	プラセボ	298	3.30（2.84;3.80）	-	-	-
		6 DU	297	2.90（2.46;3.38）	0.40（0.03;0.76）	12.1%（1.1%;22.0%）	0.032
		12 DU	284	2.76（2.34;3.22）	0.54（0.18;0.89）	16.2%（5.8%;25.7%）	0.003
アレルギー性鼻炎の DMS	FAS-MI（992 例）	プラセボ	338	2.86（2.68;3.05）	-	-	-
		6 DU	336	2.23（2.06;2.39）	0.63（0.11;1.15）	-	0.017
		12 DU	318	2.32（2.17;2.48）	0.54（0.01;1.07）	-	0.045
	FAS-OC（879 例）	プラセボ	298	2.83（2.27;3.44）	-	-	-
		6 DU	297	2.13（1.66;2.67）	0.69（0.18;1.20）	24.5%（7.2%;38.9%）	0.008
		12 DU	284	2.22（1.73;2.78）	0.60（0.08;1.13）	21.4%（3.2%;36.6%）	0.024
総合 RQLQ スコア	FAS-OC（711 例）*	プラセボ	240	1.58（1.39;1.76）	-	-	-
		6 DU	242	1.45（1.26;1.64）	0.13（-0.05;0.31）	8.1%（-3.4%;18.5%）	0.162
		12 DU	229	1.38（1.20;1.57）	0.19（0.02;0.37）	12.3%（1.2%;22.3%）	0.031
TCRCS	FAS-OC（754 例）**	プラセボ	257	9.12（7.87;10.47）	-	-	-
		6 DU	256	7.74（6.56;9.02）	1.38（0.32;2.45）	15.2%（3.7%;25.5%）	0.011#
		12 DU	241	7.91（6.72;9.21）	1.21（0.13;2.28）	13.2%（1.5%;23.7%）	0.029

重要な副次評価項目の多重性は，階層的検定により上記の項目の順序で調整した（CTD 5.3.5.1-2 の Panel 6-1 参照）。

#：総合 RQLQ スコアの 6 DU 群において有意差が認められなかったため（p=0.162），TCRCS の 6 DU 群において p=0.011 であったものの，階層的検定の手順により，TCRCS の 6 DU 群における改善は検証的なものではなかった。

*：一部の国（[redacted]）において各国語版の有効な RQLQ 質問票を入手することができなかったため，これらの国の被験者を RQLQ の解析から除外した。

**：一部の国（[redacted]）において既定の点眼薬が供給不可であったため，これらの国の被験者を TCRCS の解析から除外した。

引用元：表 2.7.3.3-19

3) 効果発現時期

203-3-2 試験では TCRS 及びアレルギー性鼻炎の DSS の推移から，アレルギー性鼻炎の症状は投与開始 12 週後から改善し始めるものと考えられる結果であった（図 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-4 参照）。

MT-06 試験ではプラセボ群に対して TCRS の有意な改善は投与開始 14 週後から認められ，203-3-2 試験と同様の結果であった（図 2.7.3.3-7 参照）。

4) 203-3-2 試験と MT-06 試験の結果の比較のまとめ

203-3-2 試験及び MT-06 試験の被験者背景において，民族起源，平均身長，平均体重，喘息合併例の割合，平均年齢，HDM 特異的 IgE Class の分布等に差異が見られた。

被験者背景において多少の差異が見られたものの，両試験の有効性の主要評価項目である「治験薬投与最終 8 週間における TCRS」の解析結果は同様であった。

また，比較対象として選択したその他の評価項目（両試験で重要な副次評価項目とされたアレルギー性鼻炎の DSS 及び MT-06 試験で重要な副次評価項目とされたアレルギー性鼻炎の DMS，QOL，TCRCS）に関しても多少の差異はあるものの，両試験は同様の成績であり，さらに，効果が発現し始める時期も両試験で同様であった。

したがって，203-3-2 試験と MT-06 試験の有効性の成績はよく一致した結果であったと言

える。

(3) 部分集団における結果の類似性

1) 年齢

203-3-2 試験は 12～64 歳の被験者を対象に実施されたものであるが，年齢区分ごと（18 歳未満，18～29 歳，30～39 歳，40～49 歳，50 歳以上）の期間 A の TCRS の調整平均値は，いずれの投与群においても同様であった。したがって，TO-203 舌下錠は 12～64 歳のいずれの年齢層においても同様の有効性を示すことが確認された（表 2.7.3.3-20 参照）。

2) HDM 特異的 IgE Class

203-3-2 試験において，*Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE Class 別の TCRS の調整平均値は，プラセボ群の Class 6 の値が他の Class と比較して低い値であったが，その他の値はいずれの投与群においても各 Class で同程度であったことから，TO-203 舌下錠はいずれの Class においても同様の有効性を示すものと考えられた（表 2.7.3.3-21，表 2.7.3.3-22 参照）。

(4) 有効性の長期維持と耐薬性の発現

52 週間の投与が行われた 203-3-2 試験における 6 DU 群, 12 DU 群及びプラセボ群の TCRS は，投与前と比較して, 投与の継続とともに低下したが, 6 DU 群及び 12 DU 群とプラセボ群の TCRS の差は投与期間が長くなるに従って大きくなった。この結果はアレルギー性鼻炎の DSS においても同様であった（図 2.7.3.3-3，図 2.7.3.3-4，表 2.7.3.5-1 参照）。

アレルゲン免疫療法は一般的に治療期間が長期になるほどその有効性が高まると言われている。Ohashi ら [20]は HDM アレルゲンエキスを用い，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした SCIT による 10 年間の臨床研究を実施した。その結果，鼻炎症状は治療期間が長くなるほど改善すると報告している。

また，Pichler ら [21)22)]は，HDM アレルゲンエキスを用い，成人の HDM アレルギー性鼻炎又は喘息患者を対象とした SCIT による臨床試験において，鼻炎症状及び喘息症状が，治療前と比較して，治療 1 年目に有意に改善し，2 年目，3 年目は更に改善したと報告している。

203-3-2 試験の 52 週間投与の結果及び HDM アレルゲンエキスを用いた SCIT による長期投与試験の報告から，TO-203 舌下錠を長期間投与しても，効果の減弱はなく，長期間投与した方がその有効性が高まることが示唆された。

2.5.4.8　有効性の結論

- TO-203 舌下錠の 6 DU 群及び 12 DU 群はプラセボ群と比較して，鼻炎及び結膜炎の症状を有意に改善させるとともに，無症状日数を有意に増加させ，重度の症状日数を有意に減少させた。さらに，プラセボ群と比較して QOL を有意に改善させた。また，レスキュー薬の使用量はプラセボ群と比較して，鼻炎に対して有意に減少させることはなかったが，結膜炎に対して有意に減少させた。
- HDM アレルギー性鼻炎患者に対する有効性は TO-203 舌下錠の 6 DU と 12 DU で同程度であった。
- TO-203 舌下錠は 12～64 歳のいずれの年齢層においても同様の有効性を示すことが確認さ

れた。

- TO-203 舌下錠は HDM アレルギー性鼻炎の症状に対して投与開始 12 週後から効果を発揮するものと考えられた。
- TO-203 舌下錠を長期間投与しても，効果の減弱はなく，長期間投与した方がその有効性が高まることが示唆された。
- 203-3-2 試験と MT-06 試験の有効性の成績を比較すると，主要評価項目である「治験薬投与最終 8 週間における TCRS」の解析結果は同様であり，その他の評価項目（アレルギー性鼻炎の DSS, アレルギー性鼻炎の DMS, QOL, TCRCS）に関しても多少の差異はあるものの，両試験は同様の成績であった。したがって，203-3-2 試験と MT-06 試験の有効性の成績はよく一致した結果であったと言える。
- TO-203 舌下錠の 6 DU 及び 12 DU のプラセボに対する優越性が検証された。

2.5.5 安全性の概括評価

TO-203 舌下錠の安全性は, TO-203 舌下錠又は TO-203 舌下錠と同一製剤である ALK HDM 錠が投与され，約 1 年間の評価が行われた国内試験 2 試験及び海外試験 3 試験を対象として評価を行った。

本項に記載した安全性評価に用いた臨床試験の概略を表 2.5.5-1 に示した。これらの試験の詳細は，CTD 2.7.4 及び CTD 2.7.6 に示した。

表 2.5.5-1　　安全性評価に用いた臨床試験の概略

資料分類 添付資料 番号	治験実施計画書番号	治験の種類 目的	実施国	対象	デザイン	投与量 被験者数	投与 期間
評価資料 5.3.5.1-1	203-3-2	検証試験 有効性 安全性	日本	12～64 歳の HDM アレルギー性鼻炎患者 HDM 特異的 IgE：Class 3 以上	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 多施設共同 並行群間比較	プラセボ：319 6 DU：313 12 DU：314	52 週間
参考資料 5.3.5.1-2	MT-06	検証試験 有効性 安全性	オーストリア，ボスニア・ヘルツェゴビナ，クロアチア，チェコ，デンマーク，フランス，ドイツ，ラトビア，ポーランド，ルーマニア，セルビア，ウクライナ	18～66 歳の HDM アレルギー性鼻炎患者 HDM 特異的 IgE：Class 2 以上	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 多施設共同 並行群間比較	プラセボ：338 6 DU：336 12 DU：318	約 12 ヵ月間
参考資料 5.3.5.4-1	203-3-1	その他の臨床試験 安全性	日本	18～64 歳の HDM アレルギー性喘息患者 HDM 特異的 IgE：Class 3 以上	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 多施設共同 並行群間比較	プラセボ：274 6 DU：274 12 DU：276	最長 19 ヵ月
参考資料 5.3.5.4-2	MT-04	その他の臨床試験 安全性	オーストリア，ドイツ，デンマーク，スペイン，フランス，イギリス，クロアチア，リトアニア，ラトビア，オランダ，ポーランド，セルビア，スロバキア	17～83 歳の HDM アレルギー性喘息患者 HDM 特異的 IgE：Class 2 以上	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 多施設共同 並行群間比較	プラセボ：277 6 DU：275 12 DU：282	最長 18 ヵ月間
参考資料 5.3.5.4-3	MT-02	その他の臨床試験 安全性	デンマーク，ドイツ，イタリア，スペイン，イギリス，スウェーデン，フランス，ポーランド	14～74 歳の HDM アレルギー性喘息患者 HDM 特異的 IgE：Class 2 以上	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 多施設共同 並行群間比較	プラセボ：143 1 DU：146 3 DU：159 6 DU：156	約 12 ヵ月間

引用元：表 2.7.4.1-1

2.5.5.1　安全性の評価方法の概略

(1) 安全性解析対象集団

CTD 2.5 に記載した試験では，いずれも「治験薬が投与され安全性評価項目の調査が実施された症例」を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団の主な被験者背景は 2.7.4.1.3 項に示した。

(2) 安全性の評価方法

安全性の主な評価項目は，自覚症状・他覚所見，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数），身体的所見などであった。

有害事象及び因果関係の否定できない有害事象（副作用）は，それぞれの項目について投与群別に集計し，TO-203 舌下錠の安全性を評価した。安全性の評価方法の概略は 2.7.4.1.1.2 項に示した。なお，安全性データについては統計学的な解析は実施しなかった。

2.5.5.2　薬理学的分類に特徴的な有害作用

TO-203 舌下錠の主要アレルゲンである Der f 1，Der f 2，Der p 1，Der p 2 はいずれもタンパク質であることから，舌下投与ではほとんど吸収されないと考えられる[14)15)16)]。一方，本剤は HDM を原因とするアレルギー性鼻炎患者に対して適用されるアレルゲンの舌下投与製剤であることから，本剤を投与した際に発現する特徴的な有害作用は，投与部位に関連した局所反応と考えられる。

2.5.5.3　特定の有害事象をモニターするために実施した特別な方法

TO-203 舌下錠を HDM アレルギー性鼻炎患者に舌下投与した場合，投与直後に全身性のアレルギー反応が発現する可能性が皆無ではないことから，本剤を患者に初めて投与する際には特別な注意が必要である。

これに対応するため，いずれの試験においても，初回（203-3-2 試験及び 203-3-1 試験では漸増開始日及び維持量開始日を含む）投与後には，少なくとも 30 分間（MT-02 試験では 60 分間）は医療機関内で経過観察を行い，被験者の状態，有害事象のモニターを行った。

2.5.5.4　動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報

臨床での安全性評価に影響を与えるような動物における毒性学的情報はない。また，臨床での安全性評価に影響を与えるような TO-203 舌下錠の品質に関連する情報はない。

2.5.5.5　患者集団の特徴及び曝露の程度，安全性データベースの限界

(1) 患者集団の特徴

CTD 2.5 に記載した HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験（203-3-2 試験）及び海外試験（MT-06 試験），HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内試験（203-3-1 試験）及び海外試験（MT-04 試験，MT-02 試験）における主な被験者背景を，本申請資料 2.7.4.1.3 項の表 2.7.4.1-9～表 2.7.4.1-13 に示した。

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした 203-3-2 試験では，気管支喘息を合併している被験者，観察開始日の前 2 年以内に気管支喘息の治療歴のある被験者，観察開始日の前 2 年以内に気管支喘息の発作が認められた患者は除外されたが，MT-06 試験では HDM アレルギー性喘息を合併する被験者が各群に半数近く含まれていた。

また，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした 203-3-1 試験では，半数近くの被験者が通年性アレルギー性鼻炎を合併しており，MT-04 試験ではすべての被験者が，MT-02 試験ではほとんどすべての被験者が HDM アレルギー性鼻炎を合併していた。

(2) 曝露の程度及び安全性データベースの限界

TO-203 舌下錠の主要アレルゲンである Der f 1，Der f 2，Der p 1，Der p 2 はいずれもタンパク質であり，舌下投与ではほとんど吸収されないと考えられることから [14)15)16)]，本剤をヒトに舌下投与し，Der f 1，Der f 2，Der p 1，Der p 2 の体内動態，全身曝露量を検討した試験成績はない。

国内で HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として実施した 203-3-2 試験において，治験薬が投与された被験者数，期間，用量を表 2.5.5-2 に示した。治験薬が投与された被験者のうち，約 90%の被験者が 48 週間（336 日）を超える期間の投薬を受けていた。

表 2.5.5-2　　203-3-2 試験において治験薬が投与された被験者数，期間，用量

投与期間（週）*1	プラセボ（319 例）		6 DU（313 例）*2		12 DU（314 例）*3		実薬合計（627 例）	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
0< ≤2	1	0.3	5	1.6	3	1.0	8	1.3
2< ≤4	2	0.6	6	1.9	4	1.3	10	1.6
4< ≤8	1	0.3	2	0.6	8	2.5	10	1.6
8< ≤12	6	1.9	1	0.3	4	1.3	5	0.8
12< ≤24	11	3.4	5	1.6	6	1.9	11	1.8
24< ≤36	5	1.6	2	0.6	6	1.9	8	1.3
36< ≤48	8	2.5	7	2.2	2	0.6	9	1.4
48<	285	89.3	285	91.1	281	89.5	566	90.3

*1　（最終投与日－投与開始日＋1）／7 により計算
*2　6 DU：1 週目は 2 DU，2 週目以降は 6 DU を投与
*3　12 DU：1 週目は 2 DU，2 週目は 6 DU，3 週目以降は 12 DU を投与
引用元：表 2.7.4.1-4

CTD 2.7.4 に記載した臨床試験は，評価資料とした 203-3-2 試験を含め，計 5 試験であった（表 2.5.5-1）。これらの試験では，計 2849 例の被験者に TO-203 舌下錠又は ALK HDM 錠が投与され，いずれも約 1 年間に亘って安全性の評価が行われた。

また，これらの試験に加え，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした短期（投与期間：14～28 日）の初期忍容性を検討した第 I 相臨床試験 3 試験（203-1-1 試験，MT-01 試験，MT-03 試験）が実施されたが，これらについては本申請資料の CTD 2.7.2 に記載した。初期忍容性を検討した 3 試験では，計 144 例の被験者に TO-203 舌下錠又は ALK HDM 錠が投与され，安全性の評価とともに，その後の臨床試験が安全に実施できる用量の検討が行われた。

以上の 8 試験をすべて合計すると，TO-203 舌下錠又は ALK HDM 錠が投与された被験者数は，計 2993 例であった。

2.5.5.6　比較的頻度の高い重篤でない副作用

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として国内で実施した 203-3-2 試験で認められた比較的頻度の高い（実薬合計における発現率が 2%以上）副作用を表 2.5.5-3 に示した。

203-3-2 試験の実薬合計で発現率が高かった上位 5 つの副作用は，口腔浮腫（16.9%，プラセボ：

0.0%），口腔そう痒症（14.5%，プラセボ：1.3%），咽喉刺激感（12.9%，プラセボ：0.9%），口腔咽頭不快感（10.7%，プラセボ：1.3%），口腔内不快感（10.2%，プラセボ：0.9%）であった。これらはいずれも投与部位に関連した局所反応であった。比較的頻度の高い副作用の発現率において，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

表 2.5.5-3　　203-3-2 試験で認められた比較的頻度の高い副作用

副作用名（PT）	プラセボ（319 例）			6 DU（313 例）			12 DU（314 例）			実薬合計（627 例）			合計（946 例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
口腔浮腫	0	0	0.0	54	49	15.7	61	57	18.2	115	106	16.9	115	106	11.2
口腔そう痒症	4	4	1.3	38	36	11.5	65	55	17.5	103	91	14.5	107	95	10.0
咽喉刺激感	3	3	0.9	48	44	14.1	42	37	11.8	90	81	12.9	93	84	8.9
口腔咽頭不快感	4	4	1.3	34	33	10.5	34	34	10.8	68	67	10.7	72	71	7.5
口腔内不快感	3	3	0.9	36	33	10.5	35	31	9.9	71	64	10.2	74	67	7.1
口の錯感覚	4	4	1.3	33	27	8.6	34	33	10.5	67	60	9.6	71	64	6.8
耳そう痒症	1	1	0.3	18	17	5.4	28	27	8.6	46	44	7.0	47	45	4.8
口内炎	11	7	2.2	11	7	2.2	15	9	2.9	26	16	2.6	37	23	2.4
口唇腫脹	0	0	0.0	11	10	3.2	7	6	1.9	18	16	2.6	18	16	1.7

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：表 2.7.4.2-17

2.5.5 項に含めたすべての試験について，実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用を表 2.5.5-4 に示した。対象疾患，国内外を問わず，実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用は，いずれも投与部位に関連した局所反応であった。これらのうち，3 つの事象（口腔浮腫，口腔そう痒症，咽喉刺激感）は，すべての試験で上位 5 つの副作用に含まれていた。

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内外 2 試験（203-3-2 試験，MT-06 試験）のいずれかで発現率が高かった上位 5 つの副作用は，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内外 3 試験（203-3-1 試験，MT-04 試験，MT-02 試験）のいずれかで発現率が高かった上位 5 つの副作用にすべて含まれていた。一方，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験の上位 5 つに含まれず，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験の上位 5 つに含まれていた副作用は，耳そう痒症のみであった。

以上より，本剤投与時に認められる発現率の高い副作用（事象）は，国内外を問わず，HDM アレルギー性鼻炎患者と HDM アレルギー性喘息患者で差はないと考えられた。

表 2.5.5-4　　HDM アレルギー性鼻炎患者又は HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用の比較

順位	HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験				HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験					
	203-3-2（627 例）		MT-06（654 例）		203-3-1（550 例）		MT-04（557 例）		MT-02（461 例）	
	副作用名（PT）	%	副作用名（PT）	%	副作用名（PT）	%	副作用名（PT）	%	副作用名（PT）	%
1	口腔浮腫	16.9	口腔そう痒症	20	口腔内不快感	19.8	口腔そう痒症	17	口腔そう痒症	17
2	口腔そう痒症	14.5	咽喉刺激感	14	口腔そう痒症	13.5	口腔浮腫	9	口腔浮腫	4
3	咽喉刺激感	12.9	口腔浮腫	8	口腔浮腫	12.9	咽喉刺激感	9	咽喉刺激感	4
4	口腔咽頭不快感	10.7	口の錯感覚	6	咽喉刺激感	11.1	口の錯感覚	5	耳そう痒症	4
5	口腔内不快感	10.2	舌そう痒症	6	口腔咽頭不快感	9.1	舌そう痒症	4	口の錯感覚	3

引用元：表 2.7.4.2-21

2.5.5.7　副作用の期間別発現状況

副作用の期間別発現状況については，国内試験で得られた結果を以下に示した。

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として国内で実施した 203-3-2 試験における副作用の期間別発現件数を表 2.5.5-5 に示した。

203-3-2 試験では，副作用は治験薬投与開始 2 週以内に全体の 53.2%（500 件/939 件）が発現し，4 週以内では全体の 72.8%（684 件/939 件）が発現した。

表 2.5.5-5　　203-3-2 試験における副作用の期間別発現件数

投与群	副作用発現件数								
	≤2 週	2 週< ≤4 週	4 週< ≤8 週	8 週< ≤12 週	12 週< ≤24 週	24 週< ≤36 週	36 週< ≤48 週	48 週<	全期間
プラセボ（319 例）	26	11	17	3	14	5	6	5	87
6 DU（313 例）	230	79	30	11	22	18	11	4	405
12 DU（314 例）	244	94	39	11	28	19	8	4	447
実薬合計（627 例）	474	173	69	22	50	37	19	8	852
合計（946 例）	500	184	86	25	64	42	25	13	939

引用元：表 2.7.4.2-48

一方，HDM アレルギー性喘息患者を対象として国内で実施した 203-3-1 試験では，副作用は治験薬投与開始 2 週以内に全体の 52.1%（480 件/922 件）が発現し，4 週以内では全体の 66.3%（611 件/922 件）が発現した。

以上より，副作用の発現時期は，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験及び HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験ともに，投与開始後の早い時期にその多くが発現する事が示された。なお，副作用の発現時期は，両試験ともに 6 DU 群と 12 DU 群との間で大きな差はなかった（2.7.4.2.1.10 項 参照）。

2.5.5.8　口腔内所見関連副作用

口腔内所見関連副作用については国内試験で得られた結果を以下に示した。

203-3-2 試験の実薬群で 2%以上の発現率を示した口腔内所見関連副作用（比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用）を表 2.5.5-6 に示した。

表 2.5.5-3 に示した 203-3-2 試験における比較的頻度の高い副作用は，いずれも口腔内所見関連の事象であったため，比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用は，比較的頻度の高い副作用と同じであった。

比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の発現率は, 6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

表 2.5.5-6　　203-3-2 試験における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用

副作用名（PT）	プラセボ（319 例）			6 DU（313 例）			12 DU（314 例）			実薬合計（627 例）			合計（946 例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
口腔浮腫	0	0	0.0	54	49	15.7	61	57	18.2	115	106	16.9	115	106	11.2
口腔そう痒症	4	4	1.3	38	36	11.5	65	55	17.5	103	91	14.5	107	95	10.0
咽喉刺激感	3	3	0.9	48	44	14.1	42	37	11.8	90	81	12.9	93	84	8.9
口腔咽頭不快感	4	4	1.3	34	33	10.5	34	34	10.8	68	67	10.7	72	71	7.5
口腔内不快感	3	3	0.9	36	33	10.5	35	31	9.9	71	64	10.2	74	67	7.1
口の錯感覚	4	4	1.3	33	27	8.6	34	33	10.5	67	60	9.6	71	64	6.8
耳そう痒症	1	1	0.3	18	17	5.4	28	27	8.6	46	44	7.0	47	45	4.8
口内炎	11	7	2.2	11	7	2.2	15	9	2.9	26	16	2.6	37	23	2.4
口唇腫脹	0	0	0.0	11	10	3.2	7	6	1.9	18	16	2.6	18	16	1.7

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：表 2.7.4.2-50

一方，HDM アレルギー性喘息患者を対象として国内で実施した 203-3-1 試験では，比較的頻度の高い副作用は，腹部不快感を除き，比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用と同じであった。203-3-1 試験においても比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

なお，203-3-2 試験で認められた比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用は，203-3-1 試験で認められた比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用にすべて含まれ, HDM アレルギー性喘息患者でのみ認められた事象は舌腫脹と口唇そう痒症のみであった。したがって，HDM アレルギー性鼻炎患者及び HDM アレルギー性喘息患者で認められる比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用（事象）に差はないと考えられた（2.7.4.2.1.11 項 参照）。

2.5.5.9　副作用の重症度

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として国内で実施した 203-3-2 試験における副作用の重症度別発現状況を表 2.5.5-7 に示した。

203-3-2 試験では, 高度の副作用は発現しなかった。中等度の副作用が, プラセボ群に 3 例（0.9%）3 件，6 DU 群に 7 例（2.2%）9 件，12 DU 群に 9 例（2.9%）13 件発現した。中等度の副作用のうち，発現例数，発現件数が最も多かった事象は口腔浮腫の 4 例（0.4%）4 件であった。203-3-2 試験で発現したすべての副作用のうち 97.3%（914 件/939 件）が軽度であった。副作用の重症度別発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

表 2.5.5-7　　203-3-2 試験における副作用の重症度別発現状況

	軽度			中等度			高度		
	E	**N**	**%**	**E**	**N**	**%**	**E**	**N**	**%**
プラセボ（319 例）	84	51	16.0	3	3	0.9	0	0	0.0
6 DU（313 例）	396	192	61.3	9	7	2.2	0	0	0.0
12 DU（314 例）	434	191	60.8	13	9	2.9	0	0	0.0
実薬合計（627 例）	830	383	61.1	22	16	2.6	0	0	0.0
合計（946 例）	914	434	45.9	25	19	2.0	0	0	0.0

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：表 2.7.4.2-36

国内試験（203-3-2 試験，203-3-1 試験）の実薬群には，対象疾患を問わず，高度の副作用は発現しなかったが，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として海外で実施した試験（MT-06 試験），及び HDM アレルギー性喘息患者を対象として海外で実施した試験（MT-04 試験，MT-02 試験）では，いずれも約 1%の発現率で高度の副作用が認められた（2.7.4.2.1.8 項 参照）。これらの国内試験及び海外試験における発現率の差は，重症度の「高度」の基準（表 2.7.4.1-2 参照）に若干の違いがある事が影響した可能性が考えられた。

以上より，国内で規定される高度の基準に該当する副作用の発現率は低いものと考えられた。

2.5.5.10　重篤な有害事象

2.5.5.10.1　死亡

いずれの試験においても死亡例はなかった。

2.5.5.10.2　その他の重篤な有害事象

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として国内で実施した 203-3-2 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.5.5-8 に示した。

203-3-2 試験では，重篤な有害事象が，プラセボ群に 3 例（0.9%）4 件，6 DU 群に 5 例（1.6%）5 件，12 DU 群に 5 例（1.6%）5 件，計 13 例（1.4%）14 件発現した。重篤な有害事象の発現率は，投与群間で大きな差がなかった。203-3-2 試験で発現した重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。重篤な有害事象の転帰はいずれも軽快又は回復であった。

なお，重篤な有害事象としてアナフィラキシー反応が 1 例（0.3%）1 件発現したが，プラセボが投与された被験者であった。

表 2.5.5-8　　203-3-2 試験で発現した重篤な有害事象

被験者識別コード	年齢/性別	投与群	有害事象名（PT）	重症度	発現日 (Day*[1])	治験薬の変更	因果関係*[2]	転帰日 (Day*[1])	転帰
[redacted]	1[redacted]/女	プラセボ	挫傷	中等度	27	変更せず	なし	30	回復
			血腫除去	中等度	64	変更せず	なし	66	回復
	2[redacted]/女	プラセボ	アナフィラキシー反応	中等度	74	変更せず	なし	75	回復
	5[redacted]/女	プラセボ	胃癌	中等度	114	中止	なし	182	軽快
	2[redacted]/男	6 DU	歯牙形成不全	高度	22	休薬	なし	137	回復
	4[redacted]/男	6 DU	尺骨骨折	中等度	167	休薬	なし	365	軽快
	1[redacted]/女	6 DU	扁桃炎	中等度	43	休薬	なし	48	回復
	1[redacted]/男	6 DU	痔核手術	中等度	106	変更せず	なし	179	回復
	5[redacted]/男	6 DU	虫垂炎	中等度	237	休薬	なし	256	回復
	2[redacted]/男	12 DU	胃腸炎	中等度	325	休薬	なし	341	回復
	2[redacted]/女	12 DU	卵巣新生物	中等度	222	変更せず	なし	372	軽快
	4[redacted]/女	12 DU	乳癌	中等度	267	中止	なし	356	軽快
	4[redacted]/女	12 DU	突発難聴	中等度	234	中止*[3]	なし	257	軽快
	3[redacted]/女	12 DU	瘢痕ヘルニア	中等度	76	変更せず	なし	85	回復

*1 治験薬投与開始日を Day 1 として起算
*2 なし：関連なし
*3 休薬後中止
引用元：表 2.7.4.2-22

重篤な副作用は, HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験の実薬群では, 国内試験（203-3-2 試験），海外試験（MT-06 試験）ともに認められなかった。また，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内試験（203-3-1 試験）の実薬群でも認められなかったが，海外試験（MT-04 試験, MT-02 試験）では計 5 例 5 件発現した。

以上より，TO-203 舌下錠による重篤な副作用の発現率は低いものと考えられた。

2.5.5.11　他の重要な有害事象

2.5.5.11.1　アナフィラキシー反応

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として国内で実施した 203-3-2 試験では，アナフィラキシー反応がプラセボ群に 1 例 1 件発現したが，実薬群には発現しなかった。

また，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として海外で実施した試験（MT-06 試験），HDM アレルギー性喘息患者を対象として国内又は海外で実施した試験（203-3-1 試験, MT-04 試験, MT-02 試験）では，アナフィラキシー反応は発現しなかった。

以上より，TO-203 舌下錠の投与により，アナフィラキシー反応が発現する可能性は非常に低いものと考えられた。

2.5.5.11.2　喘息

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として国内で実施した 203-3-2 試験で発現した喘息を表 2.5.5-9 に示した。

203-3-2 試験では，喘息がプラセボ群に 3 例（0.9%）4 件，6 DU 群に 3 例（1.0%）3 件，12 DU 群に 2 例（0.6%）2 件，計 8 例（0.8%）9 件発現した。発現率は投与群間で差がなかった。

6 DU 群に発現した 3 例(1.0%)3 件はいずれも投与中止の原因となったが, このうち 1 例(0.3%)

1 件のみが副作用と判断された。副作用としての喘息を発現した被験者は，治療薬が処方されることなく発現当日に回復となった。

実薬群に発現した喘息のうち，6 DU 群の 1 例（0.3%）1 件は重症度が中等度であったが，他の事象はいずれも軽度であった。

実薬群に発現した喘息のうち，6 DU 群の 1 例（0.3%）1 件は転帰が軽快であったが，他はいずれも回復であった。

表 2.5.5-9　　203-3-2 試験で発現した喘息

被験者識別コード	年齢/性別	投与群	有害事象名（PT）	重症度	発現日 (Day*[1])	治験薬の変更*[2]	投与中止日 (Day*[1])	因果関係*[3]	転帰日 (Day*[1])	転帰
[redacted]	3[redacted]/男	プラセボ	喘息	中等度	263	変更せず	－	なし	323	回復
			喘息	軽度	14	変更せず	－	なし	57	回復
	3[redacted]/女	プラセボ	喘息	軽度	190	中止	241	なし	357	軽快
	3[redacted]/女	プラセボ	喘息	軽度	100	中止	113	なし	133	軽快
	1[redacted]/男	6 DU	喘息	中等度	21	中止	21	なし	36	回復
	3[redacted]/男	6 DU	喘息	軽度	80	中止	83	あるかも	80	回復
	4[redacted]/女	6 DU	喘息	軽度	86	中止	90	なし	250	軽快
	3[redacted]/女	12 DU	喘息	軽度	306	変更せず	－	なし	338	回復
	4[redacted]/男	12 DU	喘息	軽度	195	変更せず	－	なし	201	回復

*1　治験薬投与開始日を Day 1 として起算
*2　変更せず：投与量変更せず
*3　あり：関連あり，あるかも：関連あるかもしれない，なし：関連なし
引用元：表 2.7.4.2-26

2.5.5 項に記載した国内外の 5 試験には，有害事象としての喘息の取り上げ方に違いがあるため，試験間の直接的な比較は行わなかった。しかし，203-3-2 試験と同じ投与量（6 DU，12 DU）で実施された国内外の 4 試験（203-3-2 試験，MT-06 試験，203-3-1 試験，MT-04 試験）では，有害事象としての喘息及び副作用としての喘息の発現率において，プラセボ群と実薬群との間に差がなかった。

したがって，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験においても，あるいは HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験においても，喘息の発現における実薬投与の影響はほとんどないものと考えられた（2.7.4.2.1.7 項の(2) 参照）。

2.5.5.11.3　投与中止の原因となった有害事象

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として国内で実施した 203-3-2 試験において，投与中止の原因となった有害事象（重篤な有害事象及び投与中止の原因となった喘息を除く）を表 2.5.5-10 に示した。

203-3-2 試験では，投与中止の原因となった有害事象が，プラセボ群に 6 例（1.9%）6 件，6 DU 群に 4 例（1.3%）5 件，12 DU 群に 4 例（1.3%）6 件，計 14 例（1.5%）17 件発現した。これらのうち，重症度が高度のものはなかった。

投与中止の原因となった有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定されなかった事象（投与中止の原因となった副作用）は，プラセボ群に 4 例（1.3%）4 件，6 DU 群に 4 例（1.3%）5 件，

12 DU 群に 4 例（1.3%）6 件であった。実薬群に発現した投与中止の原因となった副作用のうち，6 DU 群に発現した口唇浮腫（1 例 1 件）は重症度が中等度であったが，他の事象はいずれも軽度であった。

投与中止の原因となった有害事象及び副作用の発現率は，投与群間で差がなかった。

実薬群で投与中止の原因となった有害事象の転帰はいずれも回復であった。

表 2.5.5-10　　203-3-2 試験で投与中止の原因となった有害事象

被験者識別コード	年齢/性別	投与群	有害事象名（PT）	重症度	発現日 (Day*[1])	投与中止日 (Day*[1])	因果関係*[2]	転帰日 (Day*[1])	転帰
[redacted]	3[redacted]/女	プラセボ	接触性皮膚炎	中等度	154	176	なし	319	軽快
	3[redacted]/女	プラセボ	蕁麻疹	中等度	60	61	あるかも	86	回復
	1[redacted]/女	プラセボ	光線過敏性反応	中等度	263	274	あるかも	288	回復
	1[redacted]/女	プラセボ	湿疹	軽度	272	316	なし	351	回復
	4[redacted]/女	プラセボ	蕁麻疹	軽度	48	93	あるかも	200	不明
	2[redacted]/女	プラセボ	アトピー性皮膚炎	軽度	100	113	あるかも	127	回復
	1[redacted]/男	6 DU	口唇浮腫	中等度	11	12	あり	15	回復
	1[redacted]/男	6 DU	異物感	軽度	19	22	あり	22	回復
			頭痛	軽度	19	22	あり	22	回復
	3[redacted]/女	6 DU	悪心	軽度	22	48	あるかも	49	回復
	3[redacted]/女	6 DU	口腔浮腫	軽度	14	17	あり	16	回復
	2[redacted]/女	12 DU	薬疹	軽度	139	169	あるかも	209	回復
	1[redacted]/女	12 DU	胸部不快感	軽度	19	42	あるかも	40	回復
	1[redacted]/男	12 DU	舌そう痒症	軽度	1	26	あり	25	回復
			悪心	軽度	2	26	あり	25	回復
	2[redacted]/女	12 DU	消化不良	軽度	1	113	あるかも	127	回復
			異常感	軽度	1	113	あるかも	127	回復

重篤な有害事象及び投与中止の原因となった喘息を除く

*1　治験薬投与開始日を Day 1 として起算

*2　あり：関連あり，あるかも：関連あるかもしれない，なし：関連なし

引用元：表 2.7.4.2-27

海外試験との比較のため，投与中止の原因となった有害事象の発現率を，重篤な有害事象等を除外せずに算出すると（2.7.4.2.1.7 項の(3) 参照），203-3-2 試験では，プラセボ群 2.8%，6 DU 群 2.2%，12 DU 群 1.6%と投与群間で差がなかったが，203-3-1 試験ではプラセボ群 2.9%，6 DU 群 3.3%，12 DU 群 6.2%と，12 DU 群で高かった。また，MT-06 試験（プラセボ群：2%，6 DU 群：3%，12 DU 群 4%），MT-04 試験（プラセボ群：3%，6 DU 群：4%，12 DU 群：9%）においても，プラセボ群に比べ 6 DU 群及び 12 DU 群で高かった。なお，MT-02 試験では，プラセボ群に比べ実薬群で発現率が高かったが，投与量と発現率との間には一定の傾向は認められなかった（プラセボ群：<1%，1 DU 群：3%，3 DU 群：6%，6 DU 群：3%）。

以上より，投与中止の原因となった有害事象の発現率は，203-3-2 試験の結果から，実薬投与の影響はないものと考えられたが，203-3-1 試験ではプラセボ群に比べ 12 DU 群で高く，MT-06 試験及び MT-04 試験では，プラセボ群に比べ 6 DU 群及び 12 DU 群で高く，実薬投与の影響が認めら

れた。

2.5.5.11.4　休薬の原因となった副作用

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として国内で実施した 203-3-2 試験で休薬の原因となった副作用（重篤な有害事象及び休薬の原因となった喘息を除く）を表 2.5.5-11 に示した。

203-3-2 試験では，休薬の原因となった副作用が，プラセボ群に 5 例（1.6%）9 件，6 DU 群に 14 例（4.5%）20 件，12 DU 群に 14 例（4.5%）22 件，計 33 例（3.5%）51 件発現した。発現率はプラセボ群に比べ，6 DU 群及び 12 DU 群で高かったが，6 DU 群と 12 DU 群との間に差はなかった。

203-3-2 試験の実薬群において休薬の原因となった副作用 28 例 42 件のうち，6 DU 群に発現した 5 例（1.6%）7 件，12 DU 群に発現した 6 例（1.9%）9 件は重症度が中等度であったが，他の事象はいずれも軽度であった。休薬の原因となった中等度の副作用発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に差はなかった。重症度が中等度の副作用のうち，発現例数及び発現件数が最も多かった事象は口腔浮腫（3 例 3 件）であった。

また，実薬群において休薬の原因となった副作用のうち，発現例数及び発現件数が多かった上位 3 つの事象は，口腔浮腫（6 例 6 件），口内炎（4 例 5 件），口腔咽頭不快感（3 例 3 件）であった。休薬の原因となった副作用の多くは投与部位に関連した局所反応であった。

203-3-2 試験で休薬の原因となった副作用の転帰はいずれも回復であった。

表 2.5.5-11　　203-3-2 試験で休薬の原因となった副作用

被験者識別コード	年齢/性別	投与群	副作用名（PT）	重症度	発現日 (Day*[1])	休薬期間（日）	因果関係*[2]	転帰日 (Day*[1])	転帰
[redacted]	1[redacted]/女	プラセボ	リンパ節炎	中等度	31	11	あるかも	54	回復
	1[redacted]/女	プラセボ	白血球数増加	軽度	29	7	あるかも	197	回復
			好中球数増加	軽度	29	7	あるかも	197	回復
	2[redacted]/女	プラセボ	口内炎	軽度	50	2	あるかも	54	回復
			口内炎	軽度	64	1	あるかも	64	回復
			アフタ性口内炎	軽度	159	1	あるかも	165	回復
	3[redacted]/女	プラセボ	口内炎	軽度	158	8	あるかも	169	回復
	1[redacted]/女	プラセボ	蕁麻疹	軽度	15	3	あるかも	20	回復
			口の錯感覚	軽度	14	3	あるかも	57	回復
	1[redacted]/男	6 DU	異物感	中等度	9	5	あり	13	回復
			頭痛	軽度	9	5	あり	13	回復
			胸痛	中等度	13	5	あり	13	回復
	4[redacted]/女	6 DU	口唇浮腫	中等度	132	2	あるかも	135	回復
	4[redacted]/女	6 DU	口腔咽頭不快感	中等度	1	10	あり	365	回復
			耳そう痒症	中等度	143	10	あり	361	回復
	1[redacted]/男	6 DU	口腔浮腫	中等度	4	14	あり	353	回復
			口内炎	軽度	217	14	あるかも	231	回復
	1[redacted]/男	6 DU	喘鳴	中等度	15	1	あり	15	回復
	2[redacted]/女	6 DU	蕁麻疹	軽度	45	5	あるかも	55	回復
	1[redacted]/男	6 DU	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	22	5	あるかも	195	回復
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	22	5	あるかも	195	回復
	3[redacted]/男	6 DU	浮動性めまい	軽度	1	7	あるかも	12	回復
	4[redacted]/男	6 DU	舌炎	軽度	362	1	あるかも	364	回復
	1[redacted]/男	6 DU	嘔吐	軽度	19	7	あるかも	29	回復
	1[redacted]/男	6 DU	口唇腫脹	軽度	21	6	あり	23	回復
			腹痛	軽度	279	13	あり	368	回復
	1[redacted]/女	6 DU	口腔浮腫	軽度	10	1	あり	174	回復
	2[redacted]/男	6 DU	咽頭炎	軽度	10	6	あるかも	17	回復
	1[redacted]/女	6 DU	口腔浮腫	軽度	10	1	あり	42	回復
	1[redacted]/女	12 DU	胸痛	中等度	8	8	あるかも	8	回復
	1[redacted]/女	12 DU	咽喉刺激感	中等度	240	3	あるかも	241	回復
			咽喉絞扼感	中等度	240	3	あるかも	241	回復
			口腔咽頭不快感	軽度	240	3	あるかも	241	回復
	1[redacted]/男	12 DU	口腔浮腫	中等度	17	9	あり	19	回復
	2[redacted]/女	12 DU	口腔浮腫	中等度	11	1	あり	14	回復
			口の錯感覚	中等度	11	1	あり	14	回復
	1[redacted]/男	12 DU	口唇炎	中等度	3	1	あり	4	回復
			口内炎	中等度	3	1	あり	4	回復
	1[redacted]/女	12 DU	蕁麻疹	中等度	14	7	あり	22	回復

*1　治験薬投与開始日を Day 1 として起算

*2　あり：関連あり，あるかも：関連あるかもしれない，なし：関連なし

引用元：表 2.7.4.2-32

表 2.5.5-11　　203-3-2 試験で休薬の原因となった副作用 （続き）

被験者識別コード	年齢/性別	投与群	副作用名（PT）	重症度	発現日 (Day*[1])	休薬期間（日）	因果関係*[2]	転帰日 (Day*[1])	転帰
[redacted]	2[redacted]/男	12 DU	口内炎	軽度	254	3	あり	257	回復
			口内炎	軽度	274	4	あり	278	回復
	1[redacted]/女	12 DU	舌炎	軽度	157	1	あるかも	157	回復
	3[redacted]/女	12 DU	上腹部痛	軽度	29	8	あり	85	回復
			悪心	軽度	29	8	あり	85	回復
	3[redacted]/女	12 DU	口の感覚鈍麻	軽度	87	8	あるかも	116	回復
	3[redacted]/女	12 DU	口内炎	軽度	224	4	あるかも	228	回復
	4[redacted]/男	12 DU	口腔浮腫	軽度	10	2	あり	14	回復
	1[redacted]/女	12 DU	口腔そう痒症	軽度	1	6	あるかも	29	回復
			息詰まり感	軽度	29	6	あり	29	回復
			腹部不快感	軽度	29	6	あるかも	32	回復
	2[redacted]/女	12 DU	口腔咽頭不快感	軽度	9	2	あるかも	40	回復

*1　治験薬投与開始日を Day 1 として起算
*2　あり：関連あり，あるかも：関連あるかもしれない，なし：関連なし
引用元：表 2.7.4.2-32

海外試験との比較のため，休薬の原因となった副作用の発現率を，重篤な副作用等を除外せずに算出すると（2.7.4.2.1.7 項の(4) 参照）, 203-3-2 試験では, プラセボ群 1.6%, 6 DU 群 4.5%, 12 DU 群 4.5%と，実薬群で高かったが，203-3-1 試験ではプラセボ群 2.9%，6 DU 群 2.6%，12 DU 群 1.8%と，投与群間で差がなかった。また，MT-06 試験（プラセボ群 : 1%，6 DU 群 : 1%，12 DU 群 4%）では，プラセボ群及び 6 DU 群に比べ 12 DU 群で高かったが，MT-04 試験（プラセボ群 : 1%，6 DU 群：4%，12 DU 群：5%）では，203-3-2 試験と同様に，プラセボ群に比べ 6 DU 群及び 12 DU 群で高かった。なお，MT-02 試験（プラセボ群：1%，1 DU 群：1%，3 DU 群：6%，6 DU 群：1%）では，3 DU 群でのみ発現率が高く一定した傾向が認められなかった。

以上のように，休薬の原因となった副作用の発現率は，203-3-2 試験の結果から，実薬投与の影響があるものと考えられた。しかし，その他の試験では，それぞれが異なった傾向を示したことから，一定の結論を導くことができなかった。

2.5.5.12　医学的に重大な影響をもたらす可能性のある臨床検査

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として国内で実施した 203-3-2 試験で認められた臨床検査値異常に関連した副作用を，表 2.5.5-12 に示した。

203-3-2 試験では，好酸球数増加が 6 DU 群に 1 例（0.3%）1 件，12 DU 群に 3 例（1.0%）3 件発現した。いずれも重症度は軽度で，投与量を変更することなくその後の投与が継続された。好酸球数増加を発現した被験者の転帰はいずれも回復であった。

また，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 6 DU 群の同一被験者に発現し，休薬の原因となったが，重症度は軽度で 5 日間の休薬を経て投与が再開された。これらの事象の転帰は回復であった。

表 2.5.5-12　　203-3-2 試験で臨床検査値異常を示した副作用

副作用名（PT）	プラセボ群（319 例）			6 DU 群（313 例）			12 DU 群（314 例）			実薬合計（627 例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
全体	7	6	1.9	6	3	1.0	8	6	1.9	14	9	1.4
好酸球数増加	0	0	0.0	1	1	0.3	3	3	1.0	4	4	0.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.3	1	1	0.3	1	1	0.3	2	2	0.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.2
好塩基球数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.2
血中ビリルビン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.2
血中クロール減少	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.2
血中カリウム減少	0	0	0.0	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.2
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.2
好中球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.2
検査結果偽陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.3	1	1	0.2
好中球数増加	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数減少	2	2	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数増加	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：表 2.7.4.3-3

一方，HDM アレルギー性喘息患者を対象として国内で実施した 203-3-1 試験では，好酸球数増加が，プラセボ群に 2 例（0.7%）2 件，6 DU 群に 2 例（0.7%）3 件，12 DU 群に 4 例（1.4%）4 件発現した。プラセボ群に比べ 12 DU 群で発現率がやや高かったものの，大きな差ではなかった（表 2.7.4.3-4 参照）。

以上より，医学的に重大な影響をもたらす可能性のある臨床検査値異常に関連した副作用は示唆されなかった。

2.5.5.13 部分集団における有害事象発現率の差異

特別な患者集団で TO-203 舌下錠又は ALK HDM 錠の安全性を検討した試験はない。

本申請資料に含めた 203-3-2 試験及び MT-02 試験では，副作用の発現状況について年齢別に層別解析を行った。また，203-3-2 試験及び 203-3-1 試験では，副作用の発現状況について男女別に層別解析を行った（2.7.4.2.1.12 項 参照）。

(1) 副作用の年齢別発現状況

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験（203-3-2 試験）の実薬群における比較的頻度の高い副作用の発現率は，年齢別（18 歳未満，18 歳以上）で大きな差はなく，また，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした海外試験（MT-02 試験）の実薬群における副作用の発現率においても，年齢別（18 歳未満，18 歳以上）で大きな差はなかった。

(2) 副作用の男女別発現状況

実薬群における比較的頻度の高い副作用の発現率は，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験（203-3-2 試験）では，男性に比べ女性でやや高い傾向を示したが，HDM アレルギ

一性喘息患者を対象とした国内試験（203-3-1 試験）では，男女間で大きな差はなかった。

2.5.5.14　投与量，投与方法，投与期間と有害事象との関連性

(1) 投与量と有害事象との関連性

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として TO-203 舌下錠の 6 DU 及び 12 DU の安全性の検討を行った国内試験（203-3-2 試験）では，副作用の事象（SOC，PT），発現率，重症度，発現時期において，6 DU 群と 12 DU 群との間に差はなかった。一方，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした MT-06 試験では，一部の指標（有害事象発現率及び有害事象が原因で投与中止に至った被験者数）で 6 DU 群と 12 DU 群との間に用量相関性が認められたが，いずれの投与量においても安全性が確認された。したがって，TO-203 舌下錠の 6 DU 及び 12 DU はともに安全に使用できる用量と考えられた。

(2) 投与期間と有害事象との関連性

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として TO-203 舌下錠の 6 DU 及び 12 DU の安全性の検討を行った国内試験（203-3-2 試験）では，副作用は治験薬投与開始 2 週以内に全体の 53.2%が発現し，4 週以内では全体の 72.8%が発現した。したがって，本剤の投与に際しては，特に投与開始初期（4 週以内）に，副作用の発現に留意する必要があると考えられた。

2.5.5.15　中止した試験及び実施中の試験

途中で中止した試験はない。また，TO-203 舌下錠を用いて現在実施中の臨床試験はない。

2.5.5.16　長期投与時の安全性

TO-203 舌下錠は，国内試験及び海外試験で約 1 年間に亘って HDM アレルギー性鼻炎患者又は HDM アレルギー性喘息患者に投与された。いずれの試験においても発現率の高い副作用の多くは，投与開始初期に認められる投与部位に関連した軽度の局所反応であった。

アレルゲン免疫療法で発現が懸念される全身性のアナフィラキシー反応は，本申請資料に含めたすべての試験で，実薬投与例には認められなかった。

また，因果関係の否定できない重篤な有害事象（重篤な副作用）は，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験（203-3-2 試験）及び海外試験（MT-06 試験），HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内試験（203-3-1 試験）の実薬投与例には認められなかったが，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした海外試験（MT-04 試験，MT-02 試験）の実薬投与例には計 5 例 5 件認められた。

さらに，重症度が高度の副作用は，国内試験（203-3-2 試験，203-3-1 試験）の実薬投与例には認められなかったが，海外試験（MT-06 試験，MT-04 試験，MT-02 試験）ではいずれも約 1%の発現率で認められた。

以上のように，国内試験及び海外試験ともに全身性のアナフィラキシー反応は認められず，重篤な副作用，重症度の高い副作用が発現する可能性は低いと考えられた。しかし，本剤がアレルゲン免疫療法薬であることを考慮すれば，より重症度の高い全身性アレルギー反応に対する注意喚起が必要と考えられた。

2.5.5.17 有害事象の予防，軽減，管理方法

TO-203 舌下錠の 6 DU 及び 12 DU を 1 日 1 回，約 1 年間舌下に投与した場合でも，全身性のアナフィラキシー反応は認められなかった。しかし，本剤がアレルゲン免疫療法薬であることを考慮すれば，重症度の高いアナフィラキシー反応が発現する可能性が皆無ではないことから，本剤投与に当たっては，医療関係者及び患者に対する注意喚起が必要である。

TO-203 舌下錠の初回投与時は，投与後少なくとも 30 分間は医療機関内で患者を安静の状態に保たせて十分な観察を行う必要がある。2 回目の投与以降，自宅等で服薬する場合には，有害事象の発現あるいは急な体調変化に注意するよう指導し，万一，体調の変化を感じた場合にはすぐに医療機関へ連絡するよう患者又はその家族に対して指導する必要がある。

2.5.5.18 過量投与に対する反応

TO-203 舌下錠及び ALK HDM 錠は市販されていないため，市販後の過量投与に関するデータはない。

本申請資料に含めた国内で実施した試験（203-3-2 試験，203-3-1 試験）において，規定の用量を上回る量の治験薬が投与された被験者に関するデータ，及び海外で実施された初期忍容性を検討した第 I 相臨床試験（MT-01 試験）において，16 DU 及び 32 DU が投与され，投与中止に至った被験者に関するデータを以下に要約した。

(1) 203-3-2 試験における過量投与

203-3-2 試験で規定の用量を上回る量の治験薬が投与された被験者が，プラセボ群に 5 例，6 DU 群に 4 例，12 DU 群に 2 例認められた。これらのうち，12 DU 群の 1 例が，1 日 2 錠，1 日間服薬し，口腔そう痒症が発現したものの重症度は軽度で，治療を行うことなく，その日のうちに回復した。その他の被験者には過量投与の影響は認められなかった（表 2.7.4.5-3 参照）。

(2) 203-3-1 試験における過量投与

203-3-1 試験で規定の用量を上回る量の治験薬を服用した被験者が，プラセボ群に 3 例，6 DU 群に 1 例，12 DU 群に 2 例認められた。これらのうち，6 DU 群の 1 例が，1 日 2 錠，7 日間服薬し，軽度の口唇腫脹を発現したが，投与量の変更なく治験が継続され，19 日間持続後，回復となった。その他の被験者には過量投与の影響は認められなかった（表 2.7.4.5-4 参照）。

(3) MT-01 試験において 12 DU を超える用量が投与された被験者

MT-01 試験の 16 DU 群の 1 例に口腔浮腫（中等度及び軽度がそれぞれ 1 件，計 2 件）及び咽喉絞扼感（中等度 1 件）が発現したため，当該被験者への投与が中止された。これらの事象の転帰はいずれも回復であった。

また，32 DU 群の 1 例に高度のアレルギー反応（治験薬投与開始から 2 日目の治験薬服用直後に発現した嘔吐）が発現したため，2 日間投与後に 32 DU 群全例の投与が中止された。本事象の転帰は回復であった（2.7.4.5.5 項の(3) 参照）。

2.5.5.19 依存性，反跳現象，乱用を誘発する可能性

TO-203 舌下錠に起因する依存性，反跳現象，薬物乱用の可能性を示唆する結果は得られていない。

2.5.5.20　世界における市販後使用経験

TO-203 舌下錠及び ALK HDM 錠は市販されていないため，市販後使用経験はない。

2.5.5.21　安全性の結論

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として国内で実施した 203-3-2 試験を評価資料とし，MT-06 試験，203-3-1 試験，MT-04 試験，MT-02 試験を参考資料として，TO-203 舌下錠の安全性を評価した結果，以下の結論を得た。

- TO-203 舌下錠の投与で発現する副作用の多くは，軽度の投与部位に関連した局所反応であった。
- TO-203 舌下錠の投与で発現する比較的頻度の高い副作用は，その多くが投与開始初期に認められた。
- TO-203 舌下錠が喘息の発現率を高めることはなかった。
- TO-203 舌下錠の投与で医学的に重大な影響をもたらす可能性のある臨床検査値異常に関連した副作用は示唆されなかった。
- TO-203 舌下錠の投与により，重篤な副作用，アナフィラキシー反応，重症度が高度の副作用が発現する可能性は低いと考えられた。
- TO-203 舌下錠の投与に際しては，投与部位に関連した局所反応に留意する必要があるが，本剤がアレルゲン免疫療法薬であることを考慮すれば，重症度の高い全身性アレルギー反応の発現に対する注意喚起が必要と考えられた。
- TO-203 舌下錠の安全性が確認され，6 DU 及び 12 DU はともに安全に使用できる用量と考えられた。また，HDM アレルギー性喘息患者においても，HDM アレルギー性鼻炎患者と同様に，良好な安全性プロファイルが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者における鼻症状及び眼症状の改善

国内において，HDM アレルギー性鼻炎患者（12～64 歳）を対象として，TO-203 舌下錠を 1 日 1 回，52 週間舌下投与し（維持期：プラセボ，6，12 DU，増量期：6 DU 群においては 2 DU/日を 1 週間，12 DU 群においては 2 DU/日及び 6 DU/日を各 1 週間），有効性を検討した（203-3-2 試験）。その結果，主要評価項目である治験薬投与期間の最終 8 週間の総合鼻症状薬物スコア（TCRS）の調整平均値，及び重要な副次評価項目である治験薬投与期間の最終 8 週間のアレルギー性鼻炎の 1 日症状スコア（DSS）の調整平均値は，6 DU 及び 12 DU の両実薬群ともプラセボ群に対して有意にスコアが低下（改善）した。アレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値の治験薬投与期間中の推移を調査した結果，両実薬群とも投与開始 12 週間後よりプラセボ群に対して有意にスコアが低下し，その低下は投与 52 週間後まで継続して認められた。また，治験薬投与期間の最終 8 週間のアレルギー性結膜炎の DSS の調整平均値についても，両実薬群ともプラセボ群に対して有意にスコアが低下（改善）した。さらに，日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）を用いて QOL 評価を実施した結果，最終観察日における QOL の総括的状態において，両実薬群ともプラセボ群に対して有意な改善が認められた。

上記のとおり，TO-203 舌下錠は，HDM アレルギー性鼻炎患者の鼻症状及び眼症状を緩和し，QOL を改善することが明らかとなり，HDM アレルギー性鼻炎患者に新たな治療の選択肢を与える薬剤として臨床的有用性が期待される。なお，本結果は，先に欧州で ALK 社が同一のデザイン及び同一の評価方法で実施した HDM アレルギー性鼻炎患者に対する試験（MT-06 試験）結果とよく一致している。

(2) 小児における使用

アレルゲン免疫療法の特性の一つに，アレルギー進展の自然経過を改善することが可能なことが挙げられる。具体的には，鼻炎患者での喘息発症の抑制 [17)23)24)]，他のアレルゲンに対する新規感作の抑制 [25)26)] といったアレルギーの進展抑制が期待できる治療法である。

203-3-2 試験の主要評価項目である治験薬投与期間の最終 8 週間の総合鼻症状薬物スコア（TCRS）の調整平均値について，小児（12～17 歳）と成人（18～64 歳）を比較したところ，6 DU 及び 12 DU の両実薬群ともスコアは小児及び成人において同様に低下（改善）した。また，成人同様，小児においても良好な安全性プロファイルが示された。

喘息発症の抑制あるいはアレルギーの進展抑制といった利益を得るためには，鼻炎の治療に対して早期の介入が重要であり，小児に使用できることの意義は大きいと考えられる。

(3) 安全性の向上

SCIT の問題点としては，アナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現リスクがあり，死亡例も報告されている。また，注射による疼痛及び注射後の持続的な疼痛があり，患者によってはその苦痛のために治療の継続が困難になることもある。国内でこれまでに，HDM SCIT 製剤の代用品として HDM アレルギー疾患に使用されてきたハウスダスト皮下注製剤の市販後

調査においてもアナフィラキシーが報告されている。TO-203 舌下錠については，国内外で実施された臨床試験において，アナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現は報告されておらず，他のアレルゲンエキス SLIT と同様に，SCIT と比較してアナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現リスクが格段に低い薬剤である。また，本剤は投与経路が舌下であることから投与に伴う疼痛がない。さらに，舌下に含んだ後に速やかに溶解する速溶錠であることから，誤って錠剤のまま飲み込むリスクが軽減される。これらの安全性の向上は，患者にとって大きなメリットである。

(4) HDM アレルギー性喘息を合併する患者における使用

アレルギー性鼻炎と喘息は異なる経路及び機序を介して発症するが，両者は密接に関連しており，両疾患が高い頻度で合併する。大久保らによる 2011 年の調査[27)]では，成人アレルギー性鼻炎患者 1,200 名のうち喘息を合併する患者は 12.7%, 小児アレルギー性鼻炎患者 400 名のうち喘息を合併する患者は 23.3%であった。また，2011 年に発表された 15 歳以上の喘息患者を対象とした大規模疫学調査 SACRA study (Self Assessment of Allergic Rhinitis and Asthma)[28)]では，医師記入式調査票で評価した 13,656 名のうち, 66.2%にあたる 9,035 名の喘息患者が鼻炎を合併していた。さらに，Copenhagen Allergy Study[3)] によれば，1998 年の調査で，HDM アレルギー性鼻炎患者の 52.8%が HDM アレルギー性喘息にも罹患し，HDM アレルギー性喘息患者の 95%が HDM アレルギー性鼻炎にも罹患していた。

国内において，HDM アレルギー性喘息患者（18～64 歳）を対象として，TO-203 舌下錠を 1 日 1 回，最長 19 ヵ月間舌下投与し（維持期：プラセボ，6，12 DU，増量期：6 DU 群においては 2 DU/日を 1 週間，12 DU 群においては 2 DU/日及び 6 DU/日を各 1 週間），安全性を検討した（203-3-1 試験）。その結果，アナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現は認められず，実薬群において重症度が高度の副作用は認められなかった。副作用の発現率は，プラセボ群が 26.3%，6 DU 群が 62.8%，12 DU 群では 67.0%であり，すべての副作用の重症度は 95.3%が軽度であった。実薬合計の副作用の発現率が 2%以上の上位 5 事象は，口腔内不快感，口腔そう痒症，口腔浮腫，咽喉刺激感，口腔咽頭不快感とすべて投与部位に関連した局所症状であり，6 DU 群と 12 DU 群でその内容（事象名，発現率，重症度，初回発現までの投与期間，持続期間など）に大きな違いは認められなかった。

以上のとおり，HDM アレルギー性鼻炎患者と同様に，HDM アレルギー性喘息患者においても 6 DU 及び 12 DU は良好な安全性プロファイルを示した。

なお，欧州で ALK 社が実施した HDM アレルギー性喘息患者を対象とした 2 試験（MT-02 試験及び MT-04 試験）は，HDM アレルギー性鼻炎合併例を対象にした試験であったが，両試験においても良好な安全性プロファイルが示された。

(5) 製剤の安定性向上

本邦で初めての SLIT 製剤である，スギ花粉アレルゲンエキスのシダトレン®スギ花粉舌下液は液剤であり，製剤の安定性の問題から，医療機関や調剤薬局では 2-8°C で保存する必要がある。また，処方後の患者による保管も同様であり，外出時の携帯にも制限が加えられている。TO-203 舌下錠は, 錠剤化することにより安定性が向上し, 室温保存が可能となった。その結果,

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。

2.5.6.2　リスク

(1) アナフィラキシーなどの重篤な全身性の副作用の発現リスク

SLIT は SCIT と比較して，アナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現リスクが格段に少ないとされている治療法である。

TO-203 舌下錠についても，これまでに国内外で実施した臨床試験において，重篤な全身性の副作用は認められていない。しかしながら，SCIT とは投与経路が異なるものの，アレルギー疾患の原因抗原そのものを投与する治療法であることに変わりはなく，アナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用が発現するリスクは皆無とは言えない。

(2) 投与部位に関連した副作用の発現

SLIT で発現頻度が高い副作用は投与部位に関連した局所症状である。国内で実施した 203-3-2 試験（HDM アレルギー性鼻炎患者対象）及び 203-3-1 試験（HDM アレルギー性喘息患者対象）において，発現した副作用を頻度順に並べると，上位のほとんどが投与部位に関連した局所症状であった。203-3-2 試験の実薬合計における副作用の発現頻度の上位 5 事象は，口腔浮腫（16.9%），口腔そう痒症（14.5%），咽喉刺激感（12.9%），口腔咽頭不快感（10.7%），口腔内不快感（10.2%）であった。一方，203-3-1 試験で同様に集計すると，口腔内不快感（19.8%），口腔そう痒症（13.5%），口腔浮腫（12.9%），咽喉刺激感（11.1%），口腔咽頭不快感（9.1%）であり，順序の前後はあるものの，疾患に関わらず同一の事象が比較的高頻度に認められた。投与部位に関連した局所症状の初回発現は，投与開始後 4 週以内に 78.7～82.8%認められた。

これらの事象の発現は，本剤が SLIT 製剤であることを考慮すれば，本剤に特徴的な副作用と考えられる。

(3) 重症喘息患者における安全性上のリスク

重症喘息患者では，アレルゲン免疫療法による全身性反応のリスクが増大するとされており [29]，喘息予防・管理ガイドライン 2009 では，アレルゲン免疫療法の一般的な適応条件の一つとして「一定以上の呼吸機能を保っている軽症～中等症の喘息」としている。また，アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の治療指針においては，「薬物療法によっても治療困難な重症喘息や不可逆性の気道閉塞（FEV_1 が 70%以下）」に対しては SCIT を行わないよう勧告している。

HDM アレルギー性喘息患者を対象とした 203-3-1 試験においては，重症喘息患者を対象から除外して試験を実施した結果，アナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用は認められず，また，有害事象としての喘息症状の悪化について，プラセボ群と実薬群に発現率の違いは認められなかった。

以上のことから，アナフィラキシー等の重篤な全身性の副作用の発現を防ぐために，HDM アレルギー性鼻炎患者に TO-203 舌下錠による治療を開始する際には，喘息合併の有無や病状を診察し，重症喘息患者については投与を開始しないよう注意を払う必要がある。

2.5.6.3　用法及び用量

(1) 投与方法

203-3-2 試験（第 II/III 相臨床試験）において，用法を「1 日 1 回，TO-203 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。その結果，本剤の HDM アレルギー性鼻炎に対する有効性及び安全性が確認された。

したがって，「通常，1 日 1 回 1 日用量を舌下にて 1 分間保持した後，飲み込む。その後 5 分間は，うがい・飲食を控える。」という用法が推奨される。

(2) 増量期の設定と投与量

SCIT においては，アナフィラキシー等の重篤な有害事象の発現リスクを低減させるために増量期の導入は必須である。一方， SLIT については，増量期を導入する製剤と増量期を設けず初回から維持量を投与する製剤がある。TO-203 舌下錠の導入元である ALK 社は本剤を増量期なしで開発している。

当社は，203-1-1 試験（国内の第 I 相臨床試験）において，「投与量固定群」と「漸増群」を設けて増量の有無の安全性に及ぼす影響を検討したが，両投与方法の有害事象の発現率及び発現事象内容に違いは認められなかった。

しかしながら，国内で初めて承認された SLIT 用製剤であるシダトレン®スギ花粉舌下液は 2 週間の増量期を設定して開発されたこと，また国内でのアレルゲン免疫療法は SCIT のみで，それも余り普及していないという現状から，本剤の用法についても，安全性の面から増量期を設けた方が望ましいと考えられる。そこで, 203-3-2 試験において本剤の安全性が確認された「2 DU を初回投与量とし，維持量に到達するまでは少なくとも 1 週間の増量期間を設定する」ことが推奨される。

(3) 維持期の投与量

203-3-2 試験においては, 6 DU 及び 12 DU を維持量として設定し, プラセボと比較検討した。

その結果，有効性は 6 DU 群及び 12 DU 群において，主要評価項目である最終 8 週間の総合鼻症状薬物スコア（TCRS）の調整平均値が, プラセボ群に比してそれぞれ 22%及び 19%減少し，両群ともにプラセボ群に対する優越性が示された。また，重要な副次評価項目である最終 8 週間のアレルギー性鼻炎の DSS（1 日症状スコア）の調整平均値においても，6 DU 群及び 12 DU 群でプラセボ群に比してそれぞれ 22%及び 18%減少し同様の成績が示された。

安全性については，6 DU 群及び 12 DU 群において，有害事象及び副作用の発現率並びにその内容（発現事象，重症度，初回発現時期，持続期間など）に違いは認められなかった。また，重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（アナフィラキシー反応，喘息，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬の休薬に至った副作用）の発現状況にも 6 DU 群と 12 DU 群で違いは認められなかった。また，同一の投与量を用いた 203-3-1 試験，MT-04 試験及び MT-06 試験においても，6 DU 群及び 12 DU 群ともに良好な安全性プロファイルが示されたが，MT-04 試験及び MT-06 試験においては，12 DU 群の副作用発現率が高い傾向にあった。

これらの結果より，維持期の投与量としては，「6 DU，1 日 1 回投与」が妥当であると考える。

2.5.6.4　結論

本邦において実施した 203-3-2 試験において，HDM アレルギー性鼻炎患者に対する本剤の有効性が検証され，安全性が確認された。また，小児（12～17 歳）における有効性及び安全性が，成人（18～64 歳）と同等であることも確認された。さらに，並行して実施された HDM アレルギー性喘息患者を対象にした 203-3-1 試験における安全性データから，HDM アレルギー性喘息患者に対しても安全であることが確認された。

なお，欧州で ALK 社が実施した HDM アレルギー性喘息患者を対象とした 2 試験（MT-02 試験及び MT-04 試験）は，HDM アレルギー性鼻炎合併例を対象にした試験であったが，両試験においても良好な安全性プロファイルが示された。

TO-203 舌下錠は，先般日本アレルギー学会により標準化された製剤で，舌下に含んだ後速やかに溶解する速溶錠である。そのため，誤って錠剤のまま飲み込むリスクが軽減されるとともに，舌下における保持時間が短く，患者にとって安全で利便性の高い製剤となっている。

以上の通り，本剤は HDM アレルギー性鼻炎患者に対する SLIT 用製剤として新たな治療の選択肢を与える薬剤となる可能性があり，その臨床的有用性が期待される。

2.5.7 参考文献

1) Arlian LG, Platts-Mills TA. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. J Allergy Clin Immunol. 2001; 107 (3 Suppl): S406-13. （5.4 参考文献 1）

2) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108 (5 Suppl): S147-334. （5.4 参考文献 2）

3) Linneberg A, Henrik NN, Frølund L, Madsen F, Dirksen A, Jørgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: A prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. Allergy. 2002; 57: 1048-52. （5.4 参考文献 3）

4) Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy. 2008; 63: 5-34. （5.4 参考文献 4）

5) 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 5）

6) van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 2000; 55: 116-34. （5.4 参考文献 6）

7) Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1442-6. （5.4 参考文献 7）

8) Arlian LG, Neal JS, Morgan MS, Vyszenski-Moher DL, Rapp CM, Alexander AK. Reducing relative humidity is a practical way to control dust mites and their allergens in homes in temperate climates. J Allergy Clin Immunol. 2001; 107: 99-104. （5.4 参考文献 8）

9) EMEA. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. 2008 Nov 20. Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006. （5.4 参考文献 9）

10) Roches AD, 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: 450-3. （5.4 参考文献 10）

11) Jacobsen L, Petersen BN, Wihl JA, Løwenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6 year) follow-up. Allergy. 1997; 52: 914-20. （5.4 参考文献 11）

12) Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. N Engl J Med. 1999; 341: 468-75. （5.4 参考文献 12）

13) Wilson D, Torres-Lima M, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD002893. （5.4 参考文献 13）

14) 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. （5.4 参考文献 14）

15) Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, Augeri C, Flamigni G, Borini E, et al. Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. Clin Exp Allergy. 2001; 31: 54-60. （5.4 参考文献 15）

16) 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. （5.4 参考文献 16）

17) Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy. 2007; 62: 943-8. （5.4 参考文献 17）

18) 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症. 改訂第 7 版, 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 東京: ライフ・サイエンス; 2013. （5.4 参考文献 18）

19) Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, et al. Japanese guideline for allergic rhinitis. Allergol Int. 2011; 60: 171-89. （5.4 参考文献 19）

20) Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Washio Y, Kato A, et al. Ten-year follow-up study of allergen-specific immunoglobulin E and immunoglobulin G4, soluble interleukin-2 receptor, interleukin-4, soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in serum of patients on immunotherapy for perennial allergic rhinitis. Scand J Immunol. 1998; 47: 167-78. （5.4 参考文献 20）

21) Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S, Løwenstein H, Bircher A, Bischof M, et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyperreactivity. Allergy. 1997; 52: 274-83. （5.4 参考文献 21）

22) Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. Allergy. 2001; 56: 301-6. （5.4 参考文献 22）

23) Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). J Allergy Clin Immunol. 2002; 109: 251-6. （5.4 参考文献 23）

24) Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. Allergy.

2006; 61: 855-9. （5.4 参考文献 24）

25) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 969-75. （5.4 参考文献 25）

26) Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp Allergy. 2001; 31: 1392-7. （5.4 参考文献 26）

27) 大久保公裕, 奥田稔. インターネットを用いたアレルギー性鼻炎患者に対するアンケート調査 2011. アレルギー・免疫. 2012; 19: 113-24. （5.4 参考文献 27）

28) Ohta K, Bousquet PJ, Aizawa H, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, et al. Prevalence and impact of rhinitis in asthma. SACRA, a cross-sectional nation-wide study in Japan. Allergy. 2011; 66: 1287-95. （5.4 参考文献 28）

29) 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 参考文献 29）