# 第２部（モジュール２）
# CTD の概要（サマリー）

## 2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要
2.7.2　臨床薬理の概要
2.7.3　臨床的有効性の概要
2.7.4　臨床的安全性の概要
2.7.5　参考文献
2.7.6　個々の試験のまとめ

鳥居薬品株式会社

# 2.7 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 | |
|---|---|---|
| ARIA | Allergic rhinitis and its impact on asthma | アレルギー性鼻炎とその喘息への影響 |
| *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 |
| GINA | Global initiative for asthma | 喘息予防・管理の国際指針 |
| HDM | House dust mite | 室内塵ダニ |
| ICS | Inhaled corticosteroid | 吸入ステロイド薬 |
| IgE | Immunoglobulin E | 免疫グロブリン E |
| IgG4 | Immunoglobulin G4 | 免疫グロブリン G4 |
| JRQLQ No.1 | Japan rhino-conjunctivitis quality of life questionnaire | 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 |
| LLT | Lowest level term | MedDRA 又は MedDRA/J の下層語 |
| MedDRA | Medical dictionary for regulatory activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MedDRA/J | Medical dictionary for regulatory activities/J | ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| MMRM | Mixed model repeated measures | 反復測定混合モデル |
| PEF | Peak expiratory flow | 最大呼気流量 |
| 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 |
| SPT | Skin prick test | 皮膚プリックテスト |
| 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<br>（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） | |

## 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 2.7.1.1 背景及び概観

TO-203 舌下錠は，舌下投与によるアレルゲン免疫療法（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 [1)2)3)]，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。

したがって，TO-203 舌下錠の生物薬剤学に関連する試験の資料はない。

### 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当しない。

### 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当しない。

### 2.7.1.4 付録

該当する付録はない。

## 2.7.2 臨床薬理試験

本項では，国内で実施した第 I 相臨床試験 1 試験（評価資料）及び海外で実施した第 I 相臨床試験 2 試験（参考資料）の計 3 試験を要約した。本項に記載した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

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[1)2)3)]，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。

**表 2.7.2.1-1　　2.7.2 項に要約した臨床試験の一覧**

| 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 |

### 2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2 項に含めた第 I 相臨床試験は，EMEA 発出の「アレルギー疾患治療のための特異的免疫療法製剤の開発ガイドライン[4)]」を参考にし，HDM アレルギー性喘息患者を対象として実施した。

203-1-1 試験は，その後の臨床試験における適切な投与量を確認するため，日本で実施した無作為化プラセボ対照二重盲検試験であった。203-1-1 試験では，21～49 歳の HDM アレルギー性喘息患者（男性，アレルギー性鼻炎合併の有無は不問）48 名に対し，プラセボを対照として，TO-203 舌下錠を 1 日 1 回，14 日間，3，6，12 DU（投与量固定）及び 3-6-12 DU（投与量漸増）を舌下に投与したときの安全性を検討した。

MT-01 試験は，その後の臨床試験における適切な投与量を確認するため，海外（デンマーク）で実施した無作為化プラセボ対照二重盲検試験であった。MT-01 試験では，18～63 歳の HDM アレルギー性喘息患者（男女，アレルギー性鼻炎合併の有無は不問）71 名に対し，プラセボを対照として，ALK HDM 錠を 1 日 1 回，28 日間，1，2，4，8，16，32 DU を舌下に投与したときの初期忍容性を検討した。

MT-03 試験は，その後の臨床試験における適切な投与量を確認するため，海外（スペイン）で実施した無作為化プラセボ対照二重盲検試験であった。MT-03 試験では，5～14 歳の HDM アレルギー性喘息患者（男女，アレルギー性鼻炎合併の有無は不問）72 名に対し，プラセボを対照として，ALK HDM 錠を 1 日 1 回，28 日間，0.5，1，3，6，9，12 DU を舌下に投与したときの初期忍容性を検討した。

### 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

#### 2.7.2.2.1 203-1-1 試験（評価資料）

(1) 試験の概要

203-1-1 試験の概要を表 2.7.2.2-1 に示した。

**表 2.7.2.2-1　　203-1-1 試験の概要**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 治験デザイン | 無作為化，プラセボ対照，二重盲検，反復投与，用量漸増，単一施設 | | | |
| 被験者 | 21～49 歳の 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） | | | |
| 被験薬 | TO-203 舌下錠 | | | |
| 投与期間 | 14 日間 | | | |
| 投与群 | 投与量固定群 | | | 漸増群 |
| コホート | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 投与量（投与例数） | 3 DU（9 例）<br>プラセボ（3 例） | 6 DU（9 例）<br>プラセボ（3 例） | 12 DU（9 例）<br>プラセボ（3 例） | 3→6→12 DU*（9 例）<br>プラセボ（3 例） |
| 使用製剤 | TO-203 舌下錠 3 DU，6 DU，12 DU 又は TO-203 錠 プラセボ | | | |
| 投与方法 | 1 日 1 回，TO-203 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。 | | | |
| 安全性評価項目 | （1）自覚症状，他覚所見，口腔内検査<br>（2）生理検査（体重，血圧，脈拍数，体温，標準 12 誘導心電図）<br>（3）肺機能検査（$FEV_1$，PEF）<br>（4）臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査） | | | |
| その他の調査項目 | 免疫学的検査（総 IgE，血清 HDM 特異的 IgE），服薬状況 | | | |

3→6→12 DU *：Day 1～3 は 3 DU，Day 4～7 は 6 DU，Day 8～14 は 12 DU を投与

(2) 試験の結果

1) 有害事象及び副作用の発現状況

203-1-1 試験では投与が開始された症例全例が安全性の解析対象となった。

203-1-1 試験で死亡例はなく，重篤な有害事象，重要な有害事象（投与中止の原因となった有害事象，休薬の原因となった副作用）は発現しなかった。また，喘息症状の悪化例，全身性アレルギー反応の発症例，エピネフリンの使用例もなかった。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 2.7.2.2-2 に示した。

1. 有害事象

実薬群（36 例）に 29 例（80.6%）211 件の有害事象が発現した。一方，プラセボ群（12 例）には 3 例（25.0%）5 件の有害事象が発現した。

有害事象発現率は，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。有害事象発現率において，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。

2. 副作用

実薬群（36 例）に 27 例（75.0%）206 件の副作用が発現した。一方，プラセボ群（12 例）

には 2 例（16.7%）4 件の副作用が発現した。

副作用発現率は，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。副作用発現率において，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 2.7.2.2-2　　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：CTD 5.3.3.2-1 の 14.3.1.1，14.3.1.2

2) 有害事象及び副作用の重症度

203-1-1 試験に発現した有害事象で高度のものはなかった。実薬群（36 例）に発現した有害事象のうち，中等度の事象が 3 DU 群に 2 例 2 件（咽喉刺激感，上気道の炎症）認められた。これらのうち，咽喉刺激感は治験薬との因果関係が否定されず副作用とされた。その他の有害事象はすべて軽度であった。

3) 治験参加時における喘息の重症度と副作用発現状況

実薬群（36 例）において，治験参加時に喘息の重症度が軽度であった被験者（17 例）では，12 例（70.6%）81 件の副作用が発現し，副作用を発現した 1 例当たりの副作用発現件数は 6.8 件であった。

一方，喘息の重症度が中等度の被験者（19 例）では，15 例（78.9%）125 件の副作用が発現し，副作用を発現した 1 例当たりの副作用発現件数は 8.3 件であった。

治験参加時における被験者の喘息の重症度（軽度又は中等度）に関わらず，治験期間中の副作用発現状況（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。

4) 比較的頻度の高い有害事象及び副作用の発現頻度

実薬群（36 例）に 4 例以上（発現率 10%以上）発現した有害事象は，咽喉刺激感（17 例，47.2%），口の錯感覚（12 例，33.3%），口腔浮腫（10 例，27.8%），口腔そう痒症（9 例，25.0%），口腔咽頭不快感（7 例，19.4%），耳そう痒症（6 例，16.7%），口唇そう痒症（4 例，11.1%）であった。これらの有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかったことから，比較的頻度の高い副作用は比較的頻度の高い有害事象と同じ事象となった。なお，プラセボ群で発現率が 10%以上を示した有害事象又は副作用はなかった。

5) 副作用の発現時期と持続時間

実薬群で頻度が高かった上位 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）は，投与期間中，偏った時期に発現する傾向はなかった。また，投与量固定群と漸増群との間にも発現時期において明確な差は認められなかった。

比較的頻度の高い副作用は，そのほとんど（89.1%）が 1 時間未満で消失した。

6) 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

特筆すべき変化は認められなかった。

7) 総 IgE，HDM 特異的 IgE

特筆すべき変化は認められなかった。

(3) 全般的結論

TO-203 舌下錠，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認められた。また，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。

### 2.7.2.2.2 MT-01 試験（参考資料）

(1) 試験の概要

MT-01 試験の概要を表 2.7.2.2-3 に示した。

**表 2.7.2.2-3　　MT-01 試験の概要**

| 治験デザイン | 無作為化，プラセボ対照，二重盲検，反復投与，用量漸増，単一施設 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 被験者 | 18～63 歳の 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） | | | | | | | |
| 被験薬 | ALK HDM 錠 | | | | | | | |
| 投与期間 | 28 日間 | | | | | | | |
| 投与量（投与例数） | 1 DU（9 例） | 2 DU（9 例） | 4 DU（9 例） | 8 DU（9 例） | 16 DU（9 例） | 32 DU（9 例） | 実薬合計（54 例） | プラセボ（17 例） |
| 投与を完了した被験者数 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 | 0 | 44 | 14 |
| 投与方法 | 1 日 1 回，ALK HDM 錠を舌下に置き，1 分間保持した後，飲み込む。 | | | | | | | |
| 安全性評価基準 | 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，身体的所見，口腔内検査，肺機能検査（$FEV_1$，PEF） | | | | | | | |
| その他の調査 | 免疫学的検査：<br>*Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE，血清中 IgE 遮断因子の検討 | | | | | | | |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.2-1

(2) 試験の結果

- 重篤な有害事象は報告されなかった。
- 32 DU 群では，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。16 DU 群では，1 例に 3 件の有害事象（口腔浮腫 2 件，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。
- 治験薬投与後に発現した有害事象は，実薬群では 53 例（98%）1376 件，プラセボ群では 13 例（76%）49 件であった。また，治験薬投与後に発現した副作用は，実薬群では 51 例（94%）1235 件，プラセボ群では 7 例（41%）13 件であった。
- 実薬群の重症度別副作用は，高度が 4 例（7%）5 件，中等度が 18 例（33%）80 件，軽度が 50 例（93%）1150 件であり，プラセボ群の重症度別副作用は，中等度 1 例（6%）1 件，軽度 7 例（41%）12 件であった。実薬群に発現した高度の副作用は，口腔浮腫（2 例 3 件），口内炎，嘔吐（それぞれ 1 例 1 件）であった。
- 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，咽喉刺激感，口内炎，口の錯感覚，耳そう痒症，口腔浮腫であり，主に口腔や咽喉に関するものであった。副作用の発現件数に用量相関性が認められた。
- 副作用の発現時期は投与開始から数日間にわたっていた。一般に，発現率の高かった副作用の多くは，数分から数時間以内に消失した。
- 臨床検査値，バイタルサイン，身体的所見，肺機能検査値に大きな変化は認められなかった。
- 喘息悪化が 5 件認められた（2 DU 群 2 件，16 DU 群 2 件，プラセボ群 1 件）。
- 口腔内検査により認められた異常所見は，4 DU 群，8 DU 群，16 DU 群に比べ，1 DU 群及び 2 DU 群で例数，件数ともに少なかった。

- HDM 特異的 IgE は，ALK HDM 錠の 28 日間の投与により，プラセボ群に比べ，すべての実薬群で有意に増加した。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。

(3) 全般的結論

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）に ALK HDM 錠を 1 日 1 回，28 日間舌下に投与したとき，16 DU までの忍容性が認められた。ALK HDM 錠を用いて今後の臨床試験を進める上で 16 DU まで安全に投与できると考えられた。

### 2.7.2.2.3　MT-03 試験（参考資料）

(1) 試験の概要

MT-03 試験の概要を表 2.7.2.2-4 に示した。

**表 2.7.2.2-4　　MT-03 試験の概要**

| 治験デザイン | 無作為化，プラセボ対照，二重盲検，反復投与，用量漸増，4 施設共同 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 被験者 | 5～14 歳の 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） | | | | | | | |
| 被験薬 | ALK HDM 錠 | | | | | | | |
| 投与期間 | 28 日間 | | | | | | | |
| 投与量（投与例数） | 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） | 実薬合計（54 例） | プラセボ（18 例） |
| 投与を完了した被験者数 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 54 | 18 |
| 投与方法 | 1 日 1 回，ALK HDM 錠を舌下に置き，1 分間保持した後，飲み込む。 | | | | | | | |
| 安全性評価基準 | 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，口腔内検査，肺機能検査（$FEV_1$，PEF），身体的所見 | | | | | | | |
| その他の調査 | 免疫学的検査：<br>*Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE，血清中 IgE 遮断因子の検討 | | | | | | | |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.3-1

(2) 試験の結果

- 治験薬投与開始後に重篤な有害事象，死亡及び全身性反応は認められず，有害事象による投与中止例もなかった。
- 治験薬投与後に発現した有害事象は，実薬群では 51 例（94.4%）846 件，プラセボ群では 17 例（94.4%）75 件であった。また，治験薬投与後に発現した副作用は，実薬群では 39 例（72.2%）691 件，プラセボ群では 4 例（22.2%）28 件であった。
- 3～12 DU 群では多くの被験者（77.8～100%）で副作用が認められたが，プラセボ群，0.5 DU 群，1 DU 群では副作用が認められた被験者の割合が低かった（22.2～33.3%）。被験者 1 例当たりの副作用件数は，プラセボ，0.5 及び 1 DU 群（0.6～1.6 件／例）に比べて 3～12 DU 群（15.4～21.9 件／例）で明らかに多かった。
- 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，咽喉刺激感，口腔浮腫であった。これらは，ほとんどが 3～12 DU 群に認められた。
- 実薬群の重症度別副作用は，高度が 1 例（1.9%）1 件，中等度が 9 例（16.7%）105 件，軽度が 39 例（72.2%）585 件であり，プラセボ群の重症度別副作用は，高度及び中等度はなく，軽度が 4 例（22.2%）28 件であった。高度の副作用は，3 DU 群に発現した口腔そう痒症であった。実薬群に認められた副作用の大部分（84.7%，585 件/691 件）は軽度であった。
- 臨床検査値，バイタルサイン，身体的所見，肺機能検査値，体重に臨床上問題となる異常は認められなかった。
- 口腔内検査での異常所見（主に軽度）は実薬群のみに認められ，3～12 DU 群が中心であった。これらの所見の大部分は 1 時間以内に消失し，次の治験薬服用時に再度出現した。
- *Der far* 又は *Der pte* 特異的 IgE が，ベースラインと比較し，すべての実薬群で有意に増加したが，プラセボ群では有意な増加は認められなかった。ベースラインからの変化量の差は，プ

ラセボ群と比較し，1～12 DU 群で有意であった。また，3～12 DU 群では，*Der far* 特異的 IgE 遮断因子が，ベースラインと比較し，有意に上昇した。ベースラインからの変化量の差は，プラセボ群と比較し，3～12 DU 群で有意であった。

(3) 全般的結論

ALK HDM 錠を，5～14 歳の小児 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）に，0.5～12 DU，1 日 1 回，28 日間舌下投与したときの忍容性が認められた。今後，ALK HDM 錠の至適有効量を求めるための臨床試験を実施する際，12 DU まで安全に投与できると考えられた。

### 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，TO-203 舌下錠を用いたその後の臨床試験のための，用量設定根拠とした初期忍容性を検討した国内外の第 I 相臨床試験 3 試験（203-1-1，MT-01，MT-03 試験）の結果を基に，比較と考察を行った。なお，MT-03 試験は海外の小児喘息患者を対象として実施されたが，本剤の小児に対する安全性の評価の参考になると考え，MT-03 試験の結果も本項に含めた。

#### 2.7.2.3.1 被験者背景及び安全性評価基準

##### 2.7.2.3.1.1 被験者背景

(1) 国内試験

国内の成人 HDM アレルギー性喘息患者を対象とした 203-1-1 試験の主な被験者背景を表 2.7.2.3-1 に示した。

**表 2.7.2.3-1　　国内の成人 HDM アレルギー性喘息患者を対象とした 203-1-1 試験の主な被験者背景**

| | | プラセボ (12 例) | 3 DU (9 例) | 6 DU (9 例) | 12 DU (9 例) | 3-6-12 DU (9 例) | 合計 (48 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 12 | 9 | 9 | 9 | 9 | 48 |
| | 女性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 年齢（歳） | Mean | 31.4 | 27.3 | 26.9 | 34.1 | 33.9 | 30.8 |
| | SD | 9.1 | 7.9 | 7.5 | 9.8 | 9.3 | 8.9 |
| 身長（cm） | Mean | 170.87 | 171.61 | 172.32 | 173.19 | 171.96 | 171.92 |
| | SD | 4.14 | 7.00 | 7.40 | 6.18 | 2.77 | 5.49 |
| 体重（kg） | Mean | 65.45 | 68.68 | 72.66 | 66.42 | 68.73 | 68.20 |
| | SD | 10.06 | 14.80 | 17.75 | 11.60 | 7.36 | 12.38 |
| 喘息罹病期間（年） | Mean | 19.2 | 22.4 | 16.1 | 24.7 | 23.8 | 21.1 |
| | SD | 10.8 | 9.4 | 10.3 | 10.0 | 9.3 | 10.1 |

引用元：CTD 5.3.3.2-1 の 14.2.1.1，14.2.1.2

(2) 海外試験

海外の成人 HDM アレルギー性喘息患者を対象とした MT-01 試験の主な被験者背景を表 2.7.2.3-2 に示した。

また，海外の小児 HDM アレルギー性喘息患者を対象とした MT-03 試験の主な被験者背景を表 2.7.2.3-3 に示した。

**表 2.7.2.3-2　　海外の成人 HDM アレルギー性喘息患者を対象とした MT-01 試験の主な被験者背景**

| | | 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） | 実薬合計（54 例） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 8 | 3 | 2 | 3 | 6 | 4 | 2 | 20 |
| | 女性 | 9 | 6 | 7 | 6 | 3 | 5 | 7 | 34 |
| 年齢（歳） | Mean | 29.0 | 30.7 | 32.4 | 25.9 | 30.0 | 27.9 | 25.2 | 28.7 |
| | SD | 9.7 | 10.4 | 14.1 | 5.3 | 11.2 | 6.0 | 7.6 | 9.5 |
| 身長（cm） | Mean | 176 | 172 | 171 | 172 | 177 | 175 | 172 | 173 |
| | SD | 10.1 | 9.2 | 11.1 | 7.2 | 8.0 | 6.3 | 8.2 | 8.3 |
| 体重（kg） | Mean | 75.9 | 83.3 | 72.2 | 70.1 | 77.7 | 79.7 | 71.9 | 75.8 |
| | SD | 14.2 | 19.5 | 18.4 | 7.4 | 12.0 | 19.3 | 13.8 | 15.7 |
| 喘息罹病期間（年） | Mean | 14.2 | 13.8 | 14.8 | 13.0 | 17.1 | 16.1 | 15.8 | 15.1 |
| | SD | 6.0 | 9.4 | 11.4 | 6.9 | 6.4 | 6.6 | 8.9 | 8.2 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.2-2

**表 2.7.2.3-3　　海外の小児 HDM アレルギー性喘息患者を対象とした MT-03 試験の主な被験者背景**

| | | 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） | 実薬合計（54 例） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 14 | 5 | 5 | 7 | 6 | 6 | 7 | 36 |
| | 女性 | 4 | 4 | 4 | 2 | 3 | 3 | 2 | 18 |
| 年齢（歳） | Mean | 9.6 | 7.9 | 8.2 | 8.6 | 9.4 | 9.1 | 10.6 | 9.0 |
| | SD | 2.3 | 2.9 | 2.2 | 2.6 | 2.4 | 2.0 | 2.7 | － |
| 身長（cm） | Mean | 140 | 129 | 137 | 134 | 140 | 140 | 149 | 138 |
| | SD | 12.9 | 14.3 | 14.7 | 14.8 | 11.3 | 15.7 | 15.3 | － |
| 体重（kg） | Mean | 40 | 28 | 38 | 37 | 36 | 39 | 41 | 37 |
| | SD | 12.2 | 8.4 | 15.5 | 12.6 | 9.6 | 14.1 | 12.5 | － |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.3-2

(3) 国内試験と海外試験の比較

1) 成人を対象とした試験

203-1-1 試験では, 被験者はすべて男性であったが, MT-01 試験では女性が 6 割強含まれた。年齢（平均値）は，203-1-1 試験及び MT-01 試験ともに 30 歳前後であった。身長及び体重（平均値）は，203-1-1 試験に比べ MT-01 試験でやや大きな値を示したが，これらは両地域（日本及び欧州）で一般に認められる差異の範囲と考えられた。

喘息罹病期間（各投与群の平均値）は，MT-01 試験（13.0～17.1 年）に比べ，203-1-1 試験（16.1～24.7 年）でやや長かったが, 罹病期間はともに長く, 評価に影響はないと考えられた。

また，203-1-1 試験では，喘息の重症度が軽度又は中等度の被験者が組み入れられたが，これは MT-01 試験におけるベースラインの組み入れ基準と同じであった（CTD 5.3.3.2-1 の 9.3.2 項，CTD 5.3.3.2-2 の 5.2.1 項 参照）。さらに，203-1-1 試験では，*Der far* 又は *Der pte* 特異的 IgE が Class 3 以上の被験者が組み入れられたが，これは，MT-01 試験におけるベースラインの組み入れ基準と同じであった（CTD 5.3.3.2-1 の 9.3.2 項，CTD 5.3.3.2-2 の 5.2.1 項 参照）。

2) 小児を対象とした試験

MT-03 試験では女性が 3 割強含まれた。また，MT-03 試験では喘息の重症度が軽度又は中

等度の被験者が組み入れられたが，これは，203-1-1 試験及び MT-01 試験におけるベースラインの組み入れ基準と同じであった。一方，203-1-1 試験及び MT-01 試験では，*Der far* 又は *Der pte* 特異的 IgE は Class 3 以上の被験者が組み入れられたが，MT-03 試験では Class 2 以上の被験者が組み入れられた（CTD 5.3.3.2-1 の 9.3.2 項，CTD 5.3.3.2-2 の 5.2.1 項，CTD 5.3.3.2-3 の 5.2.1 項 参照）。

#### 2.7.2.3.1.2　安全性評価基準

安全性の評価項目は，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，尿検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数），標準 12 誘導心電図，身体的所見，口腔内検査，肺機能検査（$FEV_1$，PEF）などであり，国内試験，海外試験でほぼ同じであった。なお，標準 12 誘導心電図は小児を対象とした MT-03 試験では実施されなかった。

安全性の評価では，国内試験，海外試験ともに，有害事象の発現例数，発現件数，発現率，重篤度，重症度，治験薬との因果関係等の評価が行われた。

重篤な有害事象の定義は同様であった。

有害事象の重症度は，いずれの試験においても，軽度，中等度，高度の 3 段階に分類された。それぞれの試験における重症度の定義を表 2.7.2.3-4 に示した。軽度及び中等度の基準は両試験でほぼ同じと考えられたが，高度の基準は，海外試験（MT-01 試験，MT-03 試験）に比べ，国内試験（203-1-1 試験）で若干厳しいと考えられた。

**表 2.7.2.3-4　　有害事象の重症度の定義**

| 重症度 | 国内試験（203-1-1 試験）*1 | 海外試験（MT-01 試験，MT-03 試験）*2 |
|---|---|---|
| 軽度 | 日常生活動作に支障なし | 症状が一過性で日常生活動作に支障なし（transient symptoms, no interference with the subject's daily activities.） |
| 中等度 | 日常生活動作を低下させた，あるいは影響を及ぼした | 症状が顕著で日常生活動作に中程度の支障有り（marked symptoms, moderate interference with the subject's daily activities.） |
| 高度 | 日常生活動作を不能にした，あるいは死亡した | 日常生活動作に相当の支障が有り耐え難い（considerable interference with the subject's daily activities, unacceptable.） |

*1：CTD 5.3.3.2-1 の 9.5.1.4.8 項
*2：CTD 5.3.3.2-2 の 5.7.1 項，CTD 5.3.3.2-3 の 5.7.1 項

有害事象に対する治験薬との因果関係の有無は，表 2.7.2.3-5 に示した基準に従って判定が行われた。

因果関係ありと判定された事象（国内試験における「関連なし」以外の事象，海外試験における「unlikely」以外の事象）を副作用に分類し，因果関係の有無を問わない有害事象の評価に加え，別途評価が行われた。海外試験（MT-01 試験，MT-03 試験）に比べ，国内試験（203-1-1 試験）でより詳細な判定基準が定められたが，副作用の判定基準に大きな差はないと考えた。

以上のことから，安全性の評価項目，安全性の評価基準において，国内試験（203-1-1 試験）と海外試験（MT-01 試験，MT-03 試験）との間に大きな差はないと考え，安全性に関するデータに関し，以下の項で比較と考察を行った。

**表 2.7.2.3-5　　有害事象に対する治験薬との因果関係の判定基準**

| | 因果関係 | 判定基準 |
|---|---|---|
| 国内試験（203-1-1 試験）*1 | 関連あり | 1）有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められ，かつ以下のいずれかに該当する。<br>・治験薬を投与するたびに同一の有害事象が繰り返し発現した。<br>・治験薬の薬理作用により発現が容易に推定される。<br>・治験薬の投与中止，休薬あるいは減量により回復（又は軽快）が見られ，かつ，他の要因は考えられない。<br>2）科学的な方法（例えば，皮内反応など）により関連性が証明された。 |
| | 関連あるかもしれない | 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められ，かつ以下のいずれかに該当する。<br>・原疾患，合併症，併用薬，併用療法などの他の要因が考えられない。<br>・原疾患，合併症，併用薬，併用療法などの他の要因と考えられるが，その変動域は予想の範囲外である。 |
| | 関連なし | 1）有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められない。<br>2）有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められるが，原疾患，合併症，併用薬，併用療法などの他の要因と考えられ，その変動域は予想の範囲内である。 |
| 海外試験（MT-01 試験，MT-03 試験）*2 | Probable | 因果関係ありとする相当な理由及び十分な証拠資料がある（Good reasons and sufficient documentation to assume a causal relationship）。 |
| | Possible | 因果関係が想定され却下できない（A causal relationship is conceivable and cannot be dismissed）。 |
| | Unlikely | 発現した事象は治験薬よりも他の病因に関連する（The event is most likely related to aetiology other than the IMP）。 |

*1：CTD 5.3.3.2-1 の 9.5.1.4.8 項
*2：CTD 5.3.3.2-2 の 5.7.1 項，CTD 5.3.3.2-3 の 5.7.1 項

### 2.7.2.3.2 有害事象及び副作用

2.7.2 項に含めた治験総括報告書では，有害事象名はそれぞれの試験を実施した時に用いた MedDRA のバージョンに基づき記載された。それぞれの試験で使用した MedDRA のバージョンを表 2.7.2.3-6 に示した。

**表 2.7.2.3-6　　MedDRA のバージョン**

| 203-1-1 試験 | MT-01 試験 | MT-03 試験 |
|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

2.7.2 項では，MedDRA（Ver.[redacted]）以外を用いてコーディングされた有害事象名については，互いに比較が容易になるように，MedDRA（Ver.[redacted]）を用いて表記した。

なお，2.7.2 項に含めた治験総括報告書に記載された有害事象名（PT）は，いずれも MedDRA（Ver.[redacted]）の PT に存在したため，事象名の変更が必要となる事例はなかった。

#### 2.7.2.3.2.1 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 2.7.2.3-7 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 2.7.2.3-7　　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 2.7.2.2-2 を再掲

(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 2.7.2.3-8 に示した。

実薬群の有害事象発現率は 89～100%，副作用発現率は 89～100%であった。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 2.7.2.3-8　　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：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.2-3

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 2.7.2.3-9 に示した。

実薬群の有害事象発現率は 88.9～100%，副作用発現率は 33.3～100%であった。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 2.7.2.3-9　　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：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.3-3

### 2.7.2.3.2.2　副作用の発現頻度

(1) 国内試験

203-1-1 試験の実薬合計で発現率 10%以上を示した副作用（比較的頻度の高い副作用）を表 2.7.2.3-10 に示した。

203-1-1 試験における比較的頻度の高い副作用は，咽喉刺激感（17 例，47.2%），口の錯感覚（12 例，33.3%），口腔浮腫（10 例，27.8%），口腔そう痒症（9 例，25.0%），口腔咽頭不快感（7 例，19.4%），耳そう痒症（6 例，16.7%），口唇そう痒症（4 例，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。

**表 2.7.2.3-10　　203-1-1 試験における比較的頻度の高い副作用**

| 副作用名（PT） | プラセボ（12 例） | | | 3 DU（9 例） | | | 6 DU（9 例） | | | 12 DU（9 例） | | | 3-6-12 DU（9 例） | | | 実薬合計（36 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 咽喉刺激感 | 1 | 1 | 8.3 | 13 | 2 | 22.2 | 16 | 6 | 66.7 | 4 | 3 | 33.3 | 23 | 6 | 66.7 | 56 | 17 | 47.2 |
| 口の錯感覚 | 2 | 1 | 8.3 | 0 | 0 | 0.0 | 14 | 3 | 33.3 | 10 | 6 | 66.7 | 6 | 3 | 33.3 | 30 | 12 | 33.3 |
| 口腔浮腫 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 11.1 | 15 | 4 | 44.4 | 9 | 1 | 11.1 | 16 | 4 | 44.4 | 41 | 10 | 27.8 |
| 口腔そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 11.1 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 1 | 11.1 | 16 | 7 | 77.8 | 20 | 9 | 25.0 |
| 口腔咽頭不快感 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 1 | 11.1 | 3 | 2 | 22.2 | 1 | 1 | 11.1 | 3 | 3 | 33.3 | 9 | 7 | 19.4 |
| 耳そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 22.2 | 1 | 1 | 11.1 | 1 | 1 | 11.1 | 14 | 2 | 22.2 | 18 | 6 | 16.7 |
| 口唇そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 11.1 | 0 | 0 | 0.0 | 8 | 3 | 33.3 | 9 | 4 | 11.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.4-2

(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 つの副作用を表 2.7.2.3-11 に示した。なお，これら以外の副作用の発現例数はいずれも 8 例以下であった。

MT-01 試験で発現率が高かった副作用は，いずれも投与部位に関連した局所反応であった。

**表 2.7.2.3-11 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**

| 順位 | 実薬合計（54 例） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 副作用名（PT） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| 1 | 口腔そう痒症 | 277 | 36 | 67 |
| 2 | 咽喉刺激感 | 234 | 34 | 63 |
| 3 | 口内炎 | 195 | 26 | 48 |
| 4 | 口の錯感覚 | 103 | 24 | 44 |
| 5 | 耳そう痒症 | 150 | 18 | 33 |
| 6 | 口腔浮腫 | 90 | 17 | 31 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.2-4

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 つの副作用を表 2.7.2.3-12 に示した。なお，これら以外の副作用の発現例数はいずれも 5 例以下であった。

MT-03 試験で発現率が高かった上位 3 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。

**表 2.7.2.3-12 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**

| 順位 | 実薬合計（54 例） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 副作用名（PT） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| 1 | 口腔そう痒症 | 263 | 29 | 53.7 |
| 2 | 咽喉刺激感 | 151 | 19 | 35.2 |
| 3 | 口腔浮腫 | 96 | 15 | 27.8 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.3-4

### 2.7.2.3.2.3 副作用の重症度

(1) 国内試験

203-1-1 試験で発現した副作用を重症度別に表 2.7.2.3-13 に示した。

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。

**表 2.7.2.3-13 203-1-1 試験における重症度別副作用の発現状況**

| | 副作用の重症度 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| プラセボ（12 例） | 4 | 2 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 3 DU（9 例） | 20 | 4 | 44.4 | 1 | 1 | 11.1 | 0 | 0 | 0.0 |
| 6 DU（9 例） | 56 | 8 | 88.9 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 12 DU（9 例） | 32 | 6 | 66.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 3-6-12 DU（9 例） | 97 | 8 | 88.9 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 実薬合計（36 例） | 205 | 26 | 72.2 | 1 | 1 | 2.8 | 0 | 0 | 0.0 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率

引用元：CTD 5.3.3.2-1 の 14.3.1.5，14.3.1.6

(2) 海外試験

1) 成人を対象とした試験

MT-01 試験で発現した副作用を重症度別に表 2.7.2.3-14 に示した。

MT-01 試験では，高度の副作用が，実薬群に 4 例（7%）5 件発現した。高度の副作用の内訳を表 2.7.2.3-15 に示した。高度の副作用（口内炎，口腔浮腫，嘔吐）を発現した被験者の転帰はいずれも回復であった（CTD5.3.3.2-2 の Listing 5.4 参照）。

**表 2.7.2.3-14　　MT-01 試験における重症度別副作用の発現状況**

| | 副作用の重症度 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| プラセボ（17 例） | 12 | 7 | 41 | 1 | 1 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| 1 DU（9 例） | 63 | 7 | 78 | 2 | 2 | 22 | 0 | 0 | 0 |
| 2 DU（9 例） | 97 | 8 | 89 | 2 | 1 | 11 | 0 | 0 | 0 |
| 4 DU（9 例） | 253 | 9 | 100 | 40 | 6 | 67 | 1 | 1 | 11 |
| 8 DU（9 例） | 314 | 8 | 89 | 2 | 2 | 22 | 0 | 0 | 0 |
| 16 DU（9 例） | 381 | 9 | 100 | 31 | 5 | 56 | 3 | 2 | 22 |
| 32 DU（9 例） | 42 | 9 | 100 | 3 | 2 | 22 | 1 | 1 | 11 |
| 実薬合計（54 例） | 1150 | 50 | 93 | 80 | 18 | 33 | 5 | 4 | 7 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.2-5

**表 2.7.2.3-15　　MT-01 試験の実薬群で発現した重症度が高度の副作用**

| 副作用名（PT） | 投与群 | 実薬合計（54 例） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| 口内炎 | 4 DU | 1 | 1 | 2 |
| 口腔浮腫 | 16 DU | 3 | 2 | 4 |
| 嘔吐 | 32 DU | 1 | 1 | 2 |
| 合計 | － | 5 | 4 | 7 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.2-6

2) 小児を対象とした試験

MT-03 試験で発現した副作用を重症度別に表 2.7.2.3-16 に示した。

MT-03 試験では，高度の副作用が，実薬群に 1 例（1.9%）1 件発現した。本事象は 3 DU 群に発現した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（CTD5.3.3.2-3 の 10.1.2 項 参照）。

表 2.7.2.3-16 MT-03 試験における重症度別副作用の発現状況

| | 副作用の重症度 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| プラセボ（18 例） | 28 | 4 | 22.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.5 DU（9 例） | 5 | 3 | 33.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 DU（9 例） | 11 | 3 | 33.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 DU（9 例） | 138 | 8 | 88.9 | 10 | 2 | 22.2 | 1 | 1 | 11.1 |
| 6 DU（9 例） | 132 | 9 | 100.0 | 58 | 4 | 44.4 | 0 | 0 | 0 |
| 9 DU（9 例） | 102 | 7 | 77.8 | 37 | 3 | 33.3 | 0 | 0 | 0 |
| 12 DU（9 例） | 197 | 9 | 100.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 実薬合計（54 例） | 585 | 39 | 72.2 | 105 | 9 | 16.7 | 1 | 1 | 1.9 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.3-5

#### 2.7.2.3.2.4 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（CTD5.3.3.2-1 の表 11.4-1 参照）。

#### 2.7.2.3.2.5 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（CTD 5.3.3.2-1 の表 11.4-3 参照）。

#### 2.7.2.3.2.6 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（CTD5.3.3.2-1 表 11.4-4 参照）。

#### 2.7.2.3.2.7 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（CTD 5.3.3.2-1 の 11.5 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。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（CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.2-7 参照）。

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（CTD 5.3.3.2-2 の Panel 10-2 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。

#### 2.7.2.3.2.8　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。

### 2.7.2.3.3　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) 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) 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。

### 2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

### 2.7.2.5　付録

該当なし。

## 全試験を通しての結果の要約

成人 HDM アレルギー性喘息患者を対象として国内で実施した 203-1-1 試験（3，6，12 DU，3-6-12 DU，1 日 1 回，14 日間舌下投与），成人 HDM アレルギー性喘息患者を対象として海外で実施した MT-01 試験（1，2，4，8，16，32 DU，1 日 1 回，28 日間舌下投与），小児 HDM アレルギー性喘息患者を対象として海外で実施した MT-03 試験（0.5，1，3，6，9，12 DU，1 日 1 回，28 日間舌下投与）より，以下の結果と結論を得た。

- 203-1-1 試験で死亡例はなく，重篤な有害事象は発現しなかった。また，MT-01 試験，MT-03 試験においても死亡例はなく，重篤な有害事象は発現しなかった。
- 203-1-1 試験では，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。一方，ALK HDM 錠が初めて投与され，海外で初期忍容性が検討された MT-01 試験では，32 DU 群の 1 例に高度のアレルギー反応（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。小児を対象とした MT-03 試験では，投与中止の原因となった有害事象は発現しなかった。
- 203-1-1 試験における副作用発現率は，プラセボ群では 16.7%，3 DU 群では 55.6%，6 DU 群では 88.9%，12 DU 群では 66.7%，漸増群（3-6-12 DU）では 88.9%であった。副作用発現率において，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かった。一方，MT-01 試験，MT-03 試験の実薬群における副作用発現率は，それぞれ 89～100%，33.3～100%であった。MT-01 試験では，有害事象及び副作用の発現件数は，4～16 DU 群に比べて 1 及び 2 DU 群で明らかに少なく，MT-03 試験では，副作用発現率は，3～12 DU 群に比べ，0.5 及び 1 DU 群で低かった。
- 203-1-1 試験において比較的頻度が高かった副作用は，咽喉刺激感（17 例，47.2%），口の錯感覚（12 例，33.3%），口腔浮腫（10 例，27.8%），口腔そう痒症（9 例，25.0%），口腔咽頭不快感（7 例，19.4%），耳そう痒症（6 例，16.7%），口唇そう痒症（4 例，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。また，MT-01 試験及び MT-03 試験で発現率が高かった副作用も投与部位に関連した局所反応であった。
- 203-1-1 試験では重症度が高度の副作用は発現しなかった。一方，重症度が高度の副作用が MT-01 試験の実薬群に 4 例（7%）5 件，MT-03 試験の実薬群に 1 例（1.9%）1 件発現した。これら高度の副作用は，MT-01 試験の 32 DU 群に発現した嘔吐（1 例 1 件），16 DU 群に発現した口腔浮腫（2 例 3 件），4 DU 群に発現した口内炎（1 例 1 件），MT-03 試験の 3 DU 群に発現した口腔そう痒症（1 例 1 件）であった。高度の副作用の転帰はいずれも回復であった。
- 203-1-1 試験の結果から，治験参加時における被験者の喘息の重症度（軽度又は中等度）に関わらず，治験期間中の副作用発現状況（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。
- 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，特定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，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。

- 203-1-1 試験の実薬群に発現し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。
- 203-1-1 試験，MT-01 試験，MT-03 試験において，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で特筆すべき変化は認められなかった。
- 203-1-1 試験では，総 IgE，HDM 特異的 IgE の特筆すべき変動は認められなかった。一方，海外で実施した MT-01 試験及び MT-03 試験では，ALK HDM 錠の 28 日間の投与により，HDM 特異的 IgE の有意な増加が認められた。
- 海外で実施した MT-03 試験では HDM 特異的 IgE 遮断因子が有意に増加したが，MT-01 試験では一定した傾向は認められなかった。

**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 舌下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。

## 2.7.3　臨床的有効性

### 2.7.3.1　背景及び概観

#### 2.7.3.1.1　背景

TO-203 舌下錠は ALK 社で開発され，鳥居薬品が ALK 社より導入した HDM アレルゲン免疫療法用製剤である。

鳥居薬品は TO-203 舌下錠を「HDM アレルギー性鼻炎」及び「HDM アレルギー性喘息」の 2 疾患の治療薬として開発を進めているが，今回，「HDM アレルギー性鼻炎」を適応症として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。

ALK 社は鳥居薬品より先行して，TO-203 舌下錠と同一製剤である ALK HDM 錠の開発を進めており，鳥居薬品が本剤の導入を決定した時点（20[redacted]年[redacted]月）で HDM アレルギー性喘息患者を対象とした以下の 3 試験を終了させていた（表 2.7.3.1-1）。

**表 2.7.3.1-1　　鳥居薬品が本剤の導入を決定した時点で ALK 社において終了していた臨床試験**

| 試験の相<br>実施国 | 試験<br>番号 | 試験<br>期間 | 試験の<br>目的 | 試験<br>デザイン | 対象<br>（年齢/性別） | 投与方法/<br>投与期間 | コホート数<br>又は群数/<br>投与量 | 被験者数 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相<br>デンマーク | MT-01 | 20[redacted]年<br>[redacted]月～<br>20[redacted]年<br>[redacted]月 | 忍容性の検討 | プラセボ対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>比較 | HDM アレルギー性喘息患者<br>（18～63 歳/<br>男女） | 1 日 1 回<br>舌下投与/<br>28 日間 | 6 コホート/<br>1，2，4，8，<br>16，32 DU<br>（各コホートに 3 例のプラセボ投与例） | 1 DU：9 例<br>2 DU：9 例<br>4 DU：9 例<br>8 DU：9 例<br>16 DU：9 例<br>32 DU：9 例<br>プラセボ：17 例 |
| 第 I 相<br>スペイン | MT-03 | 20[redacted]年<br>[redacted]月～<br>20[redacted]年<br>[redacted]月 | 小児における忍容性の検討 | プラセボ対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>比較 | HDM アレルギー性喘息患者<br>（5～14 歳/<br>男女） | 1 日 1 回<br>舌下投与/<br>28 日間 | 6 コホート/<br>0.5，1，3，6，<br>9，12 DU<br>（各コホートに 3 例のプラセボ投与例） | 0.5 DU：9 例<br>1 DU：9 例<br>3 DU：9 例<br>6 DU：9 例<br>9 DU：9 例<br>12 DU：9 例<br>プラセボ：18 例 |
| 第 II/III 相<br>ヨーロッパ 8 ヵ国 | MT-02 | 2006 年<br>8 月～<br>2008 年<br>4 月 | 有効性及び安全性の検討 | プラセボ対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>多施設共同<br>並行群間<br>比較 | HDM アレルギー性喘息患者<br>（14～74 歳/<br>男女） | 1 日 1 回<br>舌下投与/<br>約 12 ヵ月間 | 4 群/<br>1，3，6 DU，<br>プラセボ | 1 DU：146 例<br>3 DU：159 例<br>6 DU：156 例<br>プラセボ：143 例 |

また，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）開始時［20[redacted]年[redacted]月，203-3-2 治験実施計画書（案 1）作成時］に，ALK 社は欧州において，以下のデザインの 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（MT-06 試験）を実施中であった。

MT-06 試験のデザイン（治験実施計画書記載内容）

- 実施国：ヨーロッパの複数国
- フェーズ：第 III 相臨床試験
- 試験期間：2011 年 Q3～
- 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
- 対象：HDM アレルギー性鼻炎患者
- 年齢・性別：18～65 歳の男女
- 投与量：6 DU，12 DU 又はプラセボ
- 投与方法・投与期間：1 日 1 回 舌下投与，12 ヵ月間

この状況を踏まえ，鳥居薬品は 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）を実施した後に，第 II/III 相臨床試験として，203-3-2 試験を実施することとした。

鳥居薬品が 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）にあたり，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 社が実施した MT-06 試験については参考資料とし，得られた試験成績は TO-203 舌下錠の有効性を評価するためのものではなく，欧州で実施された同様の試験がどのような成績であったかを参考として示すものとした。

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。

**表 2.7.3.1-2　　203-3-2 試験のデザイン**

<table>
<tr><td>治験デザイン</td><td>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</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>3 群（プラセボ群，6 DU 群，12 DU 群）</td></tr>
<tr><td>投与量</td><td>
<table>
<tr><th>投与群<br>期間</th><th>プラセボ群</th><th>6 DU 群</th><th>12 DU 群</th></tr>
<tr><td>1 週目</td><td>プラセボ</td><td>2 DU</td><td>2 DU</td></tr>
<tr><td>2 週目</td><td>プラセボ</td><td>6 DU</td><td>6 DU</td></tr>
<tr><td>3～52 週目</td><td>プラセボ</td><td>6 DU</td><td>12 DU</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>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</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>52 週間（364 日間）</td></tr>
<tr><td>使用製剤</td><td>TO-203 舌下錠 2 DU，6 DU，12 DU 又は TO-203 錠プラセボ</td></tr>
<tr><td>有効性の調査項目</td><td>(1) 症状スコア，薬物スコア<br>(2) 医師及び被験者による総合評価<br>(3) 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）</td></tr>
<tr><td>安全性の調査項目</td><td>(1) 自覚症状・他覚所見<br>(2) 生理検査（血圧，脈拍数）<br>(3) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）</td></tr>
<tr><td>その他の調査項目</td><td>(1) 免疫学的検査（総 IgE，特異的 IgE 及び HDM 特異的 IgG4）<br>(2) ヒスタミン遊離試験（HDM）<br>(3) 鼻所見<br>(4) 妊娠検査<br>(5) 服薬状況</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>目標組み入れ症例数：900 例（各群 300 例）<br>計画時有効性解析対象例数：810 例（各群 270 例）</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目</td><td>(1) 主要評価項目：治験薬投与期間の最終 8 週間の TCRS<br>(2) 重要な副次評価項目：治験薬投与期間の最終 8 週間のアレルギー性鼻炎の DSS<br>(3) その他の副次評価項目：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，QOL（主要な項目を記載）</td></tr>
</table>

なお，203-3-2 試験，MT-06 試験以外に，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），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-02 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-04 試験），以上 3 試験が実施済みであるが，いずれも HDM アレルギー性喘息患者を対象とした臨床試験であり，今回の承認申請の対象となる適応症ではないため，有効性に関する成績は本項（CTD 2.7.3）に記載していない。

### 2.7.3.1.2　　203-3-2 試験のデザインの特徴

(1) 実薬の投与量を 6 DU 及び 12 DU としたこと

ALK 社が実施した 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-01 試験）では 16 DU まで，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-03 試験）では 12 DU まで忍容性が認められている。

また，ALK 社が実施した MT-02 試験において設定された 1，3，6 DU のうち，有効性の主要評価項目である[redacted]で，プラセボ群と比較して 6 DU 群でのみ有意差が認められた。副次評価項目である鼻結膜炎の QOL（RQLQ）の総合スコアにおいても，プラセボ群と比較して 6 DU 群でのみ有意差が認められた。さらに，追加解析した「ベースラインの総合鼻症状薬物スコア（TCRS）＞0」の被験者集団における TCRS についても，

プラセボ群と比較して 6 DU 群でのみ有意差が認められた。安全性については，6 DU 群まで良好な結果が得られた。これらのことから，ALK 社は MT-06 試験及び MT-04 試験のいずれにおいても，プラセボ群，6 DU 群，12 DU 群を設定して実施した。

以上のことから, HDM アレルギー性鼻炎患者に対する本剤の最小有効用量は 6 DU と考え，プラセボを対象とした 203-3-2 試験における維持期の低用量群を 6 DU とし，高用量群は国内試験で忍容性が担保され, MT-06 試験及び MT-04 試験においても設定されている 12 DU とした。

(2) 投与期間を 52 週間としたこと

本治験の開始時に ALK 社が欧州で実施中であった MT-06 試験の投与期間は 12 ヵ月であった。

HDM アレルギー性鼻炎患者に対して有効性を発揮させるための維持期の投与期間については，本剤の特性（HDM アレルゲン免疫療法薬であること）を考慮すると，比較的長期間の投与が必要となると考えられる。このことから，MT-06 試験の投与期間も参考に，有効性を検討するための十分な投与期間として 52 週間を設定した。

(3) 増量期を設定したこと

ALK 社がこれまで実施している臨床試験では, 治験期間を通して一定の投与量（固定用量）で実施されている。203-1-1 試験では，投与群として漸増群が含まれていたが，投与量固定群と比べ，認められる有害事象の種類，発現率，頻度，発現時期，程度に大きな差は認められなかった。しかしながら，SCIT ではアナフィラキシー等のアレルギー症状の発現頻度及び程度を低下させるために漸増法が用いられている。

また，本邦においては，スギ花粉エキスを用いた SLIT の臨床研究及び鳥居薬品で承認申請を行ったシダトレン®スギ花粉舌下液（SLIT，スギ花粉症患者対象）においても同様に漸増法を採用しており，安全性面から医師及び患者から受け入れられやすいと考えられる増量期を設けた投与方法で実施することとした。

初回投与量としては，国内で実施した 203-1-1 試験及び ALK 社で実施された MT-01 試験，MT-03 試験の結果から，維持量と比較して有害事象の発現件数が明らかに少ない 2 DU（維持量の 1/3 又は 1/6）とし，6 DU 群は増量期を 1 週間として 2 DU を，12 DU 群は増量期を 2 週間として 1 週目に 2 DU を，2 週目に 6 DU を投与した。

(4) 投与方法を「1 日 1 回，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。」としたこと

投与方法については，国内で実施した 203-1-1 試験，ALK 社で実施された臨床試験（MT-01 試験，MT-03 試験，MT-02 試験）と同様の方法である舌下投与後に 1 分間保持した後，飲み込むこととした。

また，舌下投与を確実にするため，飲み込んだ後 5 分間は，うがい・飲食を控えることとした。

(5) 主要評価項目を 52 週間の投与期間の最終 8 週間における総合鼻症状薬物スコア（TCRS）の平均値としたこと

本治験の開始時に ALK 社が欧州で実施中であった MT-06 試験を参考に，欧州医薬品庁（EMA）が 2009 年 6 月 1 日に発出した「アレルギー疾患治療のための特異的免疫療法製剤の開発ガイドライン」[4] に基づき，TCRS を主要評価項目として，治験薬投与期間の最終 8 週間におけるスコアを用いて評価することとした。

(6) 目標症例数を 1 群 300 例，合計 900 例と設定したこと

ALK 社の MT-02 試験において TCRS に関する層別解析を行うと，プラセボ群に対する TCRS の減少率は，6 DU 群で 24%，3 DU 群で 21%であった。

また，同サブグループにおけるプラセボ群の TCRS の平均値は 4.9，変動係数は 0.82 であった。

主要評価項目について，実薬とプラセボの間に臨床的に意味のある最低限の差は，世界アレルギー機構の作業部会の勧告に基づけば，20%と示唆されている。MT-02 試験の結果及び 203-3-2 試験の対象患者集団が MT-02 試験と異なっている事を勘案し，6 DU 群のプラセボとの差を 20%（絶対差として 0.98〔= 4.9×0.2〕），12 DU 群のプラセボとの差を 25%（同，1.225〔= 4.9×0.25〕），併合標準偏差を 0.82 と仮定した。

上記仮定でシミュレーションを実施した場合，1 群 300 例，脱落率 10%で解析対象を 1 群 270 例とすると，有意水準 5%の F 検定で各投与群間に差はないという包括的仮説を棄却する約 92%の検出力が得られる。すなわち，実薬投与とプラセボ投与の差を約 92%の検出力で検出することができる。さらに，プラセボと 12 DU の 25%の差を 91%の検出力で，またプラセボと 6 DU の 20%の差を 79%の検出力で検出することができる。最終的に，プラセボと 6 DU 及び 12 DU の 20%及び 25%の差は 77%の検出力で同時に検出することができる。

### 2.7.3.1.3　有効性の評価方法

(1) 203-3-2 試験の有効性の評価基準

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 試験の有効性の評価基準

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 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。

### 2.7.3.1.4　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又は定義

1. TCRS，DSS，DMS，TCCS 及び TCRCS の算出法

| 項目 | 算出法 |
|---|---|
| TCRS | アレルギー性鼻炎の DSS とアレルギー性鼻炎の DMS の合計 |
| アレルギー性鼻炎の DSS | 鼻炎の 4 つの症状スコアの合計 |
| アレルギー性鼻炎の DMS | 薬物スコア（ロラタジン）と薬物スコア（フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液）の合計 |
| TCCS | アレルギー性結膜炎の DSS とアレルギー性結膜炎の DMS の合計 |
| アレルギー性結膜炎の DSS | 結膜炎の 2 つの症状スコアの合計 |
| アレルギー性結膜炎の DMS | 薬物スコア（ロラタジン）と薬物スコア（オロパタジン塩酸塩点眼液）の合計 |
| TCRCS | TCRS と TCCS の合計 |
| アレルギー性鼻結膜炎の DSS | 鼻炎の 4 つの症状スコアと結膜炎の 2 つの症状スコアの合計 |
| アレルギー性鼻結膜炎の DMS | 3 つの薬物スコアの合計 |

2. 無症状日数の定義

| 項目 | 定義 |
|---|---|
| 鼻炎無症状日数 | アレルギー性鼻炎の DSS 及び DMS が 0 の日数 |
| 結膜炎無症状日数 | アレルギー性結膜炎の DSS 及び DMS が 0 の日数 |
| 鼻結膜炎無症状日数 | アレルギー性鼻結膜炎の DSS 及び DMS が 0 の日数 |

3. 重度の症状日数の定義

| 項目 | 定義 |
|---|---|
| 重度の鼻炎症状の日数 | 症状スコア（鼻炎）のいずれかが重度の症状の定義を満たす日数 |
| 重度の結膜炎症状の日数 | 症状スコア（結膜炎）のいずれかが重度の症状の定義を満たす日数 |
| 重度の鼻結膜炎症状の日数 | 症状スコア（鼻炎）及び症状スコア（結膜炎）のいずれかが重度の症状の定義を満たす日数 |

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の解析

• 解析 1

以下の項目に対して FAS の期間 A の線形混合効果モデルによる解析を実施した。

– 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

• 解析 2

以下の項目に対して FAS の期間 A におけるロジスティック回帰による解析*を実施した。

– 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

*：無症状日数に対しては，無症状日数が 0 日と 1 日以上の 2 値変数に，重度の症状日数に対して

は，重度の症状日数が 0 日と 1 日以上の 2 値変数に変換した上で，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 を用いたロジスティック解析を実施した。

• 解析 3

以下の項目に対して ITT の期間 B における線形混合効果モデルによる解析を実施した。

– TCRS
– アレルギー性鼻炎の DSS
– 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

• 解析 4

QOL（JRQLQ No.1）に関して以下の解析を実施した。

– 各質問項目（24 項目）に関して，FAS の Wilcoxon 順位和検定による群間対比較及び FAS の Wilcoxon 符号付順位検定によるベースラインとの比較
– 領域別スコア（6 項目）に関して FAS の t 検定による群間対比較及び FAS の 1 標本 t 検定によるベースラインとの比較

• 解析 5

以下項目に対して FAS の Wilcoxon 順位和検定による解析を実施した。

– 医師による総合評価
– 被験者による総合評価

• 解析 6

効果無効による中止に関して Fisher の正確検定による解析を実施した。

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

$H_0$：$\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$

（$\mu_1$，$\mu_2$，$\mu_3$ 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<br>アレルギー性鼻炎の DSS<br>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<br>アレルギー性鼻炎の DSS 平均値 |
| TCCS<br>アレルギー性結膜炎の DSS<br>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<br>アレルギー性結膜炎の DSS 平均値 |
| TCRCS<br>アレルギー性鼻結膜炎の DSS<br>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<br>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

MT-06 試験の有効性解析対象集団は以下のとおりであった。

- 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 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 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。

## 2.7.3.2　個々の試験結果の要約

### 2.7.3.2.1　臨床試験一覧

本項（CTD 2.7.3）においては以下の 2 試験について記載した。

**表 2.7.3.2-1　　HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験の一覧**

| 試験の相<br>実施国<br>（資料の区分） | 試験<br>番号 | 試験の<br>目的 | 試験<br>デザイン | 対象<br>（年齢/性別） | 投与方法/<br>投与期間 | 群数/<br>投与量 | 被験者数 | 報告書<br>添付<br>場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 II/III 相<br>日本<br>（評価資料） | 203-3-2 | 有効性<br>及び<br>安全性の<br>検討 | プラセボ<br>対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>多施設共同<br>並行群間<br>比較 | HDM アレルギー性鼻炎患者<br>（12～64 歳/<br>男女） | 1 日 1 回<br>舌下投与/<br>52 週間 | 3 群/<br>プラセボ<br>6 DU<br>12 DU | プラセボ：<br>319 例<br>6DU：<br>313 例<br>12DU：<br>314 例 | 5.3.5.1-1 |
| 第 III 相<br>ヨーロッパ<br>12 ヵ国<br>（参考資料） | MT-06 | 有効性<br>及び<br>安全性の<br>検討 | プラセボ<br>対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>多施設共同<br>並行群間<br>比較 | HDM アレルギー性鼻炎患者<br>（18～66 歳/<br>男女） | 1 日 1 回<br>舌下投与/<br>約 12 ヵ月<br>間 | 3 群/<br>プラセボ<br>6 DU<br>12 DU | プラセボ：<br>338 例<br>6 DU：<br>336 例<br>12 DU：<br>318 例 | 5.3.5.1-2 |

### 2.7.3.2.2　　203-3-2 試験（国内第 II/III 相臨床試験，評価資料）

報告書添付場所：CTD 5.3.5.1-1，試験結果のまとめ記載場所：2.7.6.4 項

(1) 標題

TO-203 第 II/III 相臨床試験

－HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした有効性及び安全性の検討－

(2) 目的

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として，総合鼻症状薬物スコア（TCRS）を主要評価項目とするプラセボを対照とした舌下投与による無作為化二重盲検比較試験を実施し，TO-203 舌下錠のプラセボに対する優越性の検証，用量反応関係及び安全性を検討する。

(3) 治験デザイン

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

(4) 投与量，投与方法，投与期間

TO-203 舌下錠（6 DU 又は 12 DU）又はプラセボを 1 日 1 回舌下に 52 週間（364 日間）投与

(5) 評価項目

1) 主要評価項目

治験薬投与最終 8 週間における TCRS

2) 重要な副次評価項目

治験薬投与最終 8 週間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

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，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，QOL（JRQLQ No.1），医師による総合評価，被験者による総合評価，効果無効による中止

(6) 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と考えられた。
- 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 6 DU 及び 12 DU のプラセボに対する優越性が検証された。

#### 2.7.3.2.3　MT-06 試験（海外第 III 相臨床試験，参考資料）

報告書添付場所：CTD 5.3.5.1-2，試験結果のまとめ記載場所：2.7.6.5 項

(1) 標題

HDM アレルギー性鼻炎成人患者を対象としてアレルゲン免疫療法における ALK HDM 錠の有効性及び安全性を評価する 1 年間の試験

(2) 目的

HDM アレルギー性鼻炎の治療において 1 日 1 回投与された ALK HDM 錠の有効性をプラセボとの比較で評価する。

(3) 治験デザイン

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

(4) 投与量，投与方法，投与期間

ALK HDM 錠（6 DU 又は 12 DU）又はプラセボを 1 日 1 回舌下に 12 ヵ月間投与

(5) 評価項目

1) 主要評価項目

治験薬投与最終 8 週間における TCRS

2) 重要な副次評価項目

治験薬投与最終 8 週間におけるアレルギー性鼻炎 DSS，アレルギー性鼻炎 DMS，鼻結膜炎に関する QOL 質問票（RQLQ）の総合スコア，TCRCS

3) その他の副次評価項目

アレルギー性鼻結膜炎の DSS，アレルギー性鼻結膜炎の DMS，TCCS，アレルギー性結膜

炎の DSS，アレルギー性結膜炎の DMS，無症状日の発生頻度，被験者による総合評価

(6) 有効性の結論

- 主要評価項目である TCRS に関して 6 DU 群及び 12 DU 群は，ともにプラセボ群に対して有意に減少した。
- 12 DU 群では，すべての重要な副次評価項目（アレルギー性鼻炎の DSS，アレルギー性鼻炎の DMS，RQLQ 総合スコア及び TCRCS）に関してプラセボ群に対して有意に減少した。
- 6 DU 群では，4 つの重要な副次評価項目のうち 2 つ（アレルギー性鼻炎の DSS 及びアレルギー性鼻炎の DMS）に関してプラセボ群に対して有意に減少した。
- 統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果は，6 DU 群及び 12DU 群ともに投与 14 週から観察された。
- HDM アレルギー性鼻炎の成人患者において ALK HDM 錠（6 DU 及び 12DU）の有効性が確認された。

### 2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

TO-203 舌下錠の HDM アレルギー性鼻炎に対する有効性は，203-3-2 試験を基に評価した。

このことから，本項においては 203-3-2 試験の成績を中心に記載し，参考とした MT-06 試験に関しては，重要な項目（MT-06 試験における主要評価項目及び重要な副次評価項目）について補足的に 203-3-2 試験と比較した結果を記載した。

#### 2.7.3.3.1　試験対象集団

(1) 主な組み入れ基準

203-3-2 試験及び MT-06 試験の主な組み入れ基準を表 2.7.3.3-1 に示した。

主な組み入れ基準においていくつかの差異が認められた。

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，対象被験者の年齢が 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。

**表 2.7.3.3-1　　203-3-2 試験及び MT-06 試験の主な組み入れ基準**

| 203-3-2 試験 | MT-06 試験 |
|---|---|
| • 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**<br>• 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 | • **18～65 歳**で，試験参加前に中等度から高度の持続性 HDM アレルギー性鼻炎（**喘息の有無を問わない**）と一致する病歴が 1 年以上あり，対症療法を受けているにもかかわらずアレルギー性鼻炎症状を有する患者。 |
| • 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** | • *Der far* 又は *Der pte* に対する特異的 IgE が陽性であること（**IgE Class 2 以上**，すなわち 0.70 kU/L 以上として定義）。 |
| • 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** | • *Der far* 又は *Der pte* に対する**皮膚プリックテストが陽性**（膨疹径が 3 mm 以上）であること。 |
| • 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 | • 15 日間のベースライン期間のうち 8 日以上に亘ってアレルギー性鼻炎 1 日症状スコアが 6 以上であること，又は同スコアが 5 以上で 1 つの症状が高度であることとして定義される中等度から高度の HDM アレルギー性鼻炎症状をベースライン期間に有すること。<br>• 15 日間のベースライン期間のうち 8 日以上に亘って HDM アレルギー性鼻炎の**治療のための対症薬物療法を受けていること**。 |
| • 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<br>－勉強・仕事・家事の支障（さしさわり）<br>－新聞や読書の支障（不便）<br>－スポーツ，ピクニックなど野外生活の支障<br>－外出の支障（控えがち）<br>－人とつき合いの支障（控えがち）<br>－他人と会話・電話の支障（さしさわり）<br>－睡眠障害（眠りが良くない）<br>• 観察期の電子患者日記の入力が 80%以上である患者<br>• 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<br>• 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 | • ベースライン期間に，HDM アレルギー性鼻炎が原因となり，ARIA の QOL 項目について 1 つ以上の障害があること。<br>－睡眠障害<br>－日常生活，レジャー，スポーツのいずれかに対する障害<br>－学業又は仕事に対する障害<br>• 喘息を合併している場合には，ICS の 1 日使用量がブデソニド 400 µg 以下又はこれと同等であること（すなわち，GINA ガイドラインの治療ステップ 1 又は 2 に対応していること）。<br>• 肺機能低下（適切な薬物治療後の $FEV_1$ が予測値の 70%未満として定義）がないこと。<br>• スクリーニング前の 3 ヵ月間にコントロール不良の喘息の病歴がないこと。 |

(2) 解析対象例数

203-3-2 試験及び MT-06 試験の無作為化例数並びに解析対象例数を表 2.7.3.3-2 に示した。

両試験の無作為化例数及び解析対象例数は同様であった。

**表 2.7.3.3-2　　203-3-2 試験及び MT-06 試験の無作為化例数並びに解析対象例数**

| | 203-3-2 試験 | | | | MT-06 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与群 | プラセボ | 6 DU | 12 DU | 合計 | プラセボ | 6 DU | 12 DU | 合計 |
| 無作為化例数 | 319 | 313 | 314 | 946 | 338 | 336 | 318 | 992 |
| FAS-MI | - | - | - | - | 338 | 336 | 318 | 992 |
| ITT | 317 | 304 | 307 | 928 | - | - | - | - |
| FAS* | 285 | 285 | 281 | 851 | 298 | 297 | 284 | 879 |
| PPS | 276 | 279 | 274 | 829 | 272 | 269 | 264 | 805 |

*：MT-06 試験においては FAS-OC

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.1-1，CTD 5.3.5.1-2 の Panel 9-1

(3) 試験から脱落した被験者の数，中止時期，投与中止理由についての評価

203-3-2 試験における中止例についてその中止理由別に表 2.7.3.3-3 に示した。

中止理由の中で本剤の有効性に関係すると考えられるものは，原疾患の悪化（1 例，プラセボ群，day83 に中止）として集計した効果無効例である。この症例については効果無効による中止として別途評価した。中止理由からみて，本症例以外では有効性の評価に影響すると考えられる症例はなかった。

これらの中止例のうち，期間 A に中止された症例は，治験薬の処方ミス（組番取り違え）のため中止した 1 例（プラセボ群，day316 に中止，その他として集計）のみであった。本症例は期間 A における電子患者日記の入力率が 80%未満であったため FAS から除外された。また，他の症例はすべて期間 A の前に中止された（CTD 5.3.5.1-1 の表 11.1-2 参照）。

なお，期間 A の前に中止された症例に関しては，症状スコア及び薬物スコアのいずれもが少なくとも 1 度記録された症例は ITT の解析対象例として解析した。

したがって，203-3-2 試験における中止例は，その中止時期及び中止理由から，FAS の有効性評価に影響しないと考えられるが，さらに適切な評価を行うため，中止症例も含めて ITT の解析も実施した。

**表 2.7.3.3-3　　203-3-2 試験における中止例**

| 中止理由 | プラセボ | 6 DU | 12 DU |
|---|---|---|---|
| 有害事象の発現 | 9 | 7 | 5 |
| 原疾患の悪化 | 1[*1] | 0 | 0 |
| 被験者から中止の申し出 | 13 | 8 | 13 |
| 対象として不適切 | 2 | 0 | 3 |
| 被験者の都合 | 5 | 6 | 9 |
| 妊娠 | 1 | 3 | 1 |
| 来院途絶 | 2 | 2 | 1 |
| その他 | 1[*2] | 1 | 1 |
| 計 | 34 | 27 | 33 |

表中の数字は例数。
*1：効果無効による中止として評価（中止日：day83）
*2：期間 A に誤った組番の治験薬が処方され，服薬（中止日：day316）
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 10.1-1

(4) 被験者背景及び有効性のベースライン値

1) 203-3-2 試験及び MT-06 試験の被験者背景及び有効性のベースライン値

203-3-2 試験における各投与群の被験者背景及び有効性のベースライン値（FAS）の記述統計量を，MT-06 試験における FAS-MI 該当例全例のデータとともに表 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-5 に示した。

203-3-2 試験のプラセボ群，6 DU 群及び 12 DU 群の被験者背景及び有効性のベースライン値は同様であった。

また，203-3-2 試験の有効性のベースライン値は MT-06 試験で同様であった。

**表 2.7.3.3-4　　被験者背景（FAS）**

| 項目 | | 203-3-2 試験 | | | | MT-06 試験 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与群 | | | 合計（851 例） | 合計*（992 例） |
| | | プラセボ（285 例） | 6 DU（285 例） | 12 DU（281 例） | | |
| 性別 | 男 | 121(42.5%) | 139(48.8%) | 131(46.6%) | 391(45.9%) | 494 (50%) |
| | 女 | 164(57.5%) | 146(51.2%) | 150(53.4%) | 460(54.1%) | 498 (50%) |
| 年齢（歳） | 12≤ <18 | 92(32.3%) | 87(30.5%) | 99(35.2%) | 278(32.7%) | － |
| | 18≤ <30 | 85(29.8%) | 73(25.6%) | 69(24.6%) | 227(26.7%) | 分布データなし |
| | 30≤ <40 | 54(18.9%) | 70(24.6%) | 57(20.3%) | 181(21.3%) | |
| | 40≤ <50 | 47(16.5%) | 41(14.4%) | 48(17.1%) | 136(16.0%) | |
| | 50≤ | 7(2.5%) | 14(4.9%) | 8(2.8%) | 29(3.4%) | |
| | Mean±SD | 26.7±11.7 | 27.4±12.2 | 26.9±12.3 | 27.0±12.1 | 32.3±10.9 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 162.47±8.30 | 162.23±9.29 | 162.27±8.56 | 162.32±8.72 | 172.5±9.6 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 56.52±11.89 | 56.66±12.73 | 56.33±11.86 | 56.51±12.15 | 74.1±16.1 |
| 罹病期間（年） | <5 | 88(30.9%) | 90(31.6%) | 86(30.6%) | 264(31.0%) | 分布データなし |
| | 5≤ <10 | 73(25.6%) | 79(27.7%) | 95(33.8%) | 247(29.0%) | |
| | 10≤ <20 | 84(29.5%) | 66(23.2%) | 60(21.4%) | 210(24.7%) | |
| | 20≤ <30 | 28(9.8%) | 35(12.3%) | 21(7.5%) | 84(9.9%) | |
| | 30≤ | 12(4.2%) | 15(5.3%) | 19(6.8%) | 46(5.4%) | |
| | Mean±SD | 10.1±8.6 | 10.3±9.2 | 9.8±8.9 | 10.1±8.9 | 9.9±8.7 |
| 発症年齢（歳） | <5 | 42(14.7%) | 40(14.0%) | 40(14.2%) | 122(14.3%) | データなし |
| | 5≤ <10 | 76(26.7%) | 75(26.3%) | 83(29.5%) | 234(27.5%) | |
| | 10≤ <20 | 72(25.3%) | 69(24.2%) | 63(22.4%) | 204(24.0%) | |
| | 20≤ <30 | 47(16.5%) | 59(20.7%) | 43(15.3%) | 149(17.5%) | |
| | 30≤ <40 | 37(13.0%) | 27(9.5%) | 40(14.2%) | 104(12.2%) | |
| | 40≤ <50 | 9(3.2%) | 12(4.2%) | 10(3.6%) | 31(3.6%) | |
| | 50≤ | 2(0.7%) | 3(1.1%) | 2(0.7%) | 7(0.8%) | |
| | Mean±SD | 15.6±12.0 | 16.1±12.0 | 16.0±12.4 | 15.9±12.1 | |
| 特異的 IgE（*Der far*） | Class 3 以下 | 108(37.9%) | 106(37.2%) | 101(35.9%) | 315(37.0%) | 551(56%)[#2] |
| | Class 4 | 91(31.9%) | 96(33.7%) | 106(37.7%) | 293(34.4%) | 285(29%) |
| | Class 5 | 52(18.2%) | 49(17.2%) | 32(11.4%) | 133(15.6%) | 98(10%) |
| | Class 6 | 34(11.9%) | 34(11.9%) | 42(14.9%) | 110(12.9%) | 57(6%) |
| 特異的 IgE（*Der pte*） | Class 3 以下 | 113(39.6%) | 104(36.5%) | 102(36.3%) | 319(37.5%) | 541(55%)[#2] |
| | Class 4 | 87(30.5%) | 96(33.7%) | 108(38.4%) | 291(34.2%) | 294(30%) |
| | Class 5 | 50(17.5%) | 48(16.8%) | 31(11.0%) | 129(15.2%) | 101(10%) |
| | Class 6 | 35(12.3%) | 37(13.0%) | 40(14.2%) | 112(13.2%) | 55(6%) |
| アレルゲン感作状況[#1] | HDM 単独感作 | 57(20.0%) | 70(24.6%) | 55(19.6%) | 182(21.4%) | 313(32%) |
| | 重複 1，2 | 119(41.8%) | 111(38.9%) | 123(43.8%) | 353(41.5%) | 370(37%) |
| | 重複 3，4 | 66(23.2%) | 61(21.4%) | 67(23.8%) | 194(22.8%) | 183(18%) |
| | 重複 5，6 | 24(8.4%) | 26(9.1%) | 16(5.7%) | 66(7.8%) | 90(9%) |
| | 重複 7，8 | 11(3.9%) | 12(4.2%) | 9(3.2%) | 32(3.8%) | 20(2%)[#3] |
| | 重複 9 以上 | 8(2.8%) | 5(1.8%) | 11(3.9%) | 24(2.8%) | 16(2%)[#4] |

*：MT-06 試験に関しては FAS-MI 該当例全例の被験者背景を示した。
　MT-06 試験の罹病期間及び特異的 IgE の被験者数は 991 例となった。
#1：203-3-2 試験では Class2 以上を陽性とし，MT-06 試験では SPT 陽性を陽性とした
#2：組み入れ基準で許容された Class 2 の被験者（*Der far* Class 2：16%，*Der pte* Class 2：18%）を含む
#3：重複 7 のみの値，#4：重複 8 以上の値
表中の数値（記述統計量は除く）は各項目に該当する例数を表し，括弧内の数値は各投与群の全例数に対する比率（%）を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.2-1，CTD 5.3.5.1-2 の Panel 7-4，Panel 7-5，Panel 7-7，Table 2.5，Table 2.14

表 2.7.3.3-5　　有効性評価のベースライン値（FAS）

| 項目 | | 203-3-2 試験 | | | | MT-06 試験 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 投与群 | | | 合計（851 例） | 合計*（992 例） |
| | | プラセボ（285 例） | 6 DU（285 例） | 12 DU（281 例） | | |
| 鼻汁スコア | Mean±SD | 2.19±0.39 | 2.24±0.38 | 2.22±0.40 | 2.22±0.39 | 2.0±0.5 |
| 鼻閉スコア | Mean±SD | 2.07±0.48 | 2.11±0.51 | 2.04±0.53 | 2.07±0.51 | 2.3±0.5 |
| くしゃみスコア | Mean±SD | 2.08±0.48 | 2.10±0.47 | 2.15±0.44 | 2.11±0.46 | 1.8±0.6 |
| そう痒感スコア | Mean±SD | 2.08±0.45 | 2.08±0.47 | 2.07±0.46 | 2.08±0.46 | 1.8±0.6 |
| アレルギー性鼻炎の DSS | Mean±SD | 8.42±1.32 | 8.53±1.27 | 8.49±1.27 | 8.48±1.29 | 7.9±1.7 |
| 眼の異物感/充血/そう痒感スコア | Mean±SD | 1.49±0.69 | 1.49±0.72 | 1.47±0.69 | 1.49±0.70 | 1.6±0.8 |
| 流涙スコア | Mean±SD | 1.17±0.73 | 1.18±0.75 | 1.17±0.73 | 1.17±0.74 | 1.4±0.8 |
| アレルギー性結膜炎の DSS | Mean±SD | 2.66±1.35 | 2.67±1.38 | 2.64±1.35 | 2.66±1.36 | 2.9±1.5 |
| アレルギー性鼻結膜炎の DSS | Mean±SD | 11.08±2.27 | 11.20±2.30 | 11.13±2.23 | 11.14±2.27 | 10.9±2.8 |

*：MT-06 試験に関しては FAS-MI 該当例全例の有効性評価のベースライン値を示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.2-2，CTD 5.3.5.1-2 の Panel 7-13

2) 203-3-2 試験の被験者の特性

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。

3) 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 2.7.3.3-6 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 2.7.3.3-6　　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 2.7.3.3-4，CTD 5.3.5.1-2 の Panel 7-4，Panel 7-6

(5) 主たる有効性の評価対象となった試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

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（CTD 2.7.4 の表 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 [6]。

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 [7][8]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 [9]。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。

### 2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

#### 2.7.3.3.2.1　　203-3-2 試験の試験成績

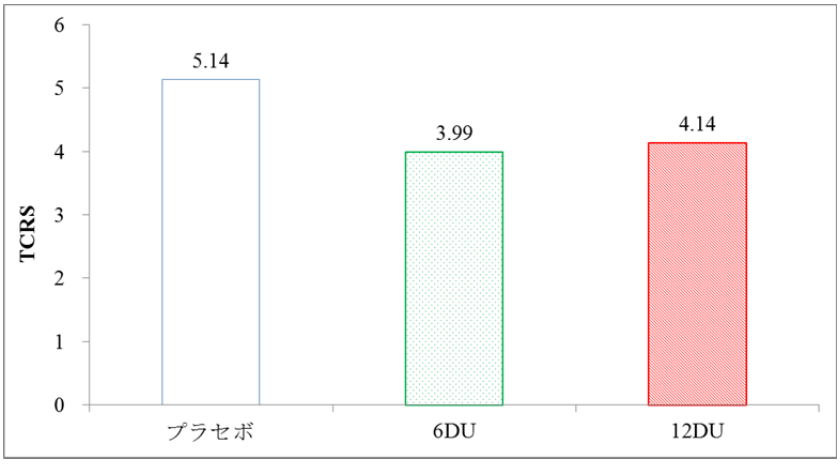
(1) 主要評価項目（FAS の期間 A における TCRS）

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（図 2.7.3.3-1）。

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 2.7.3.3-7）。

**図 2.7.3.3-1　　期間 A における TCRS の調整平均値（203-3-2 試験 FAS）**




引用元：CTD 5.3.5.1-1 の 図 11.4-1

**表 2.7.3.3-7　　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：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-1

(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 2.7.3.3-8）。

**表 2.7.3.3-8　　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：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-2

(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）

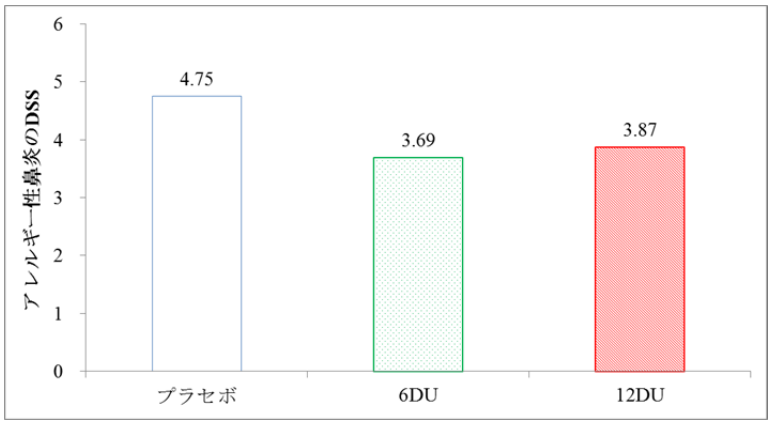
203-3-2 試験の FAS の期間 A におけるアレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値を図 2.7.3.3-2 に，解析結果を表 2.7.3.3-9 に示した。

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。

**図 2.7.3.3-2　　期間 A におけるアレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値**
**（203-3-2 試験 FAS）**




引用元：CTD 5.3.5.1-1 の 図 11.4-2

**表 2.7.3.3-9　　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：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-4，表 11.4-5

(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）。

**表 2.7.3.3-10　　期間 A における症状スコア及び薬物スコア（203-3-2 試験 FAS）**

線形混合効果モデルによる解析

| 項目 | 期間 A の調整平均値 | | | 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 | p 値 | 調整平均値の差 | p 値 |
| アレルギー性鼻炎の DMS | 0.15 | 0.11 | 0.10 | -0.04 | 0.1931 | -0.05 | 0.1244 |
| TCCS | 1.31 | 0.95 | 0.97 | -0.36 | 0.0006 | -0.34 | 0.0015 |
| アレルギー性結膜炎の DSS | 1.14 | 0.84 | 0.85 | -0.30 | 0.0013 | -0.29 | 0.0022 |
| アレルギー性結膜炎の DMS | 0.07 | 0.03 | 0.04 | -0.03 | 0.0125 | -0.03 | 0.0404 |
| TCRCS | 6.64 | 5.13 | 5.30 | -1.52 | <.0001 | -1.34 | 0.0002 |
| アレルギー性鼻結膜炎の DSS | 6.08 | 4.72 | 4.91 | -1.36 | <.0001 | -1.17 | 0.0002 |
| アレルギー性鼻結膜炎の DMS | 0.24 | 0.16 | 0.16 | -0.08 | 0.0732 | -0.09 | 0.0594 |

被験者数：プラセボ：285 例，6 DU：285 例，12 DU：281 例
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-6～表 11.4-12

2) 期間 A における無症状日数及び重度の症状日数

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）。

**表 2.7.3.3-11　　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（203-3-2 試験 FAS）**

ロジスティック回帰による解析

| 項目 | 期間 A の無症状日数が 1 日以上の被験者の割合（%） | | | 6 DU vs プラセボ | | 12 DU vs プラセボ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ | 6 DU | 12 DU | オッズ比 | p 値 | オッズ比 | p 値 |
| 鼻炎無症状日数 | 26.0 | 39.0 | 33.9 | 1.82 | 0.0011 | 1.46 | 0.0413 |
| 結膜炎無症状日数 | 66.8 | 75.3 | 75.3 | 1.52 | 0.0284 | 1.52 | 0.0286 |
| 鼻結膜炎無症状日数 | 23.9 | 35.4 | 32.6 | 1.74 | 0.0029 | 1.54 | 0.0229 |
| 項目 | 重度の症状日数が 0 日の被験者の割合（%） | | | 6 DU vs プラセボ | | 12 DU vs プラセボ | |
| | プラセボ | 6 DU | 12 DU | オッズ比 | p 値 | オッズ比 | p 値 |
| 重度の鼻炎症状日数 | 25.9 | 36.8 | 34.8 | 1.66 | 0.0060 | 1.52 | 0.0232 |
| 重度の結膜炎症状日数 | 66.8 | 76.3 | 75.3 | 1.60 | 0.0136 | 1.52 | 0.0288 |
| 重度の鼻結膜炎症状日数 | 24.9 | 35.4 | 33.2 | 1.65 | 0.0067 | 1.50 | 0.0295 |

被験者数：プラセボ：285 例，6 DU：285 例，12 DU：281 例
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-13～表 11.4-18

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）。

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）。

**表 2.7.3.3-12　　最終観察日における QOL の総括的状態（JRQLQ No.1）の分布**
**（203-3-2 試験 FAS）**

Wilcoxon 順位和検定による解析

| 評価 | プラセボ | | 6 DU | | 12 DU | | 対比較 p 値 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 割合 (%) | 例数 | 割合 (%) | 例数 | 割合 (%) | 6 DU vs プラセボ | 12 DU vs プラセボ |
| 0:晴れ晴れ | 13 | 4.6 | 28 | 9.8 | 32 | 11.4 | 0.0028 | 0.0026 |
| 1 | 91 | 31.9 | 109 | 38.2 | 105 | 37.4 | | |
| 2 | 114 | 40.0 | 98 | 34.4 | 90 | 32.0 | | |
| 3 | 63 | 22.1 | 43 | 15.1 | 49 | 17.4 | | |
| 4:泣きたい | 4 | 1.4 | 7 | 2.5 | 5 | 1.8 | | |

被験者数：プラセボ：285 例，6 DU：285 例，12 DU：281 例
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-19

**表 2.7.3.3-13　　最終観察日における QOL の領域別スコア（JRQLQ No.1）**
**（203-3-2 試験 FAS）**

t 検定による解析

| 項目 | | 最終観察日における平均値 | | | 6 DU vs プラセボ | 12 DU vs プラセボ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ | 6 DU | 12 DU | p 値 | p 値 |
| 領域 | 日常生活 | 0.9 | 0.8 | 0.8 | 0.0950 | 0.0147 |
| | 戸外行動 | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.1980 | 0.0251 |
| | 社会生活 | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5298 | 0.0800 |
| | 睡眠 | 1.0 | 0.8 | 0.7 | 0.1067 | 0.0005 |
| | 身体 | 1.0 | 0.9 | 0.8 | 0.1669 | 0.0223 |
| | 精神生活 | 0.7 | 0.7 | 0.6 | 0.4390 | 0.0587 |

被験者数：プラセボ：285 例，6 DU：285 例，12 DU：281 例
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-20

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）。

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）。

**表 2.7.3.3-14　　医師による総合評価の区分別被験者の割合（203-3-2 試験 FAS）**

Wilcoxon 順位和検定による解析

| 評価 | プラセボ | | 6DU | | 12DU | | p 値 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 割合（%） | 例数 | 割合（%） | 例数 | 割合（%） | 6 DU vs プラセボ | 12 DU vs プラセボ |
| 良い | 85 | 29.8 | 98 | 34.4 | 116 | 41.3 | | |
| 少し良い | 103 | 36.1 | 109 | 38.2 | 109 | 38.8 | | |
| 普通 | 81 | 28.4 | 66 | 23.2 | 48 | 17.1 | 0.0887 | 0.0001 |
| 少し悪い | 12 | 4.2 | 10 | 3.5 | 6 | 2.1 | | |
| 悪い | 4 | 1.4 | 2 | 0.7 | 2 | 0.7 | | |

被験者数：プラセボ：285 例，6 DU：285 例，12 DU：281 例
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-21

**表 2.7.3.3-15　　被験者による総合評価の区分別被験者の割合（203-3-2 試験 FAS）**

Wilcoxon 順位和検定による解析

| 評価 | プラセボ | | 6DU | | 12DU | | p 値 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 割合（%） | 例数 | 割合（%） | 例数 | 割合（%） | 6 DU vs プラセボ | 12 DU vs プラセボ |
| 良い | 70 | 24.6 | 101 | 35.4 | 94 | 33.5 | | |
| 少し良い | 134 | 47.0 | 126 | 44.2 | 136 | 48.4 | | |
| 普通 | 72 | 25.3 | 52 | 18.2 | 48 | 17.1 | 0.0020 | 0.0014 |
| 少し悪い | 7 | 2.5 | 6 | 2.1 | 3 | 1.1 | | |
| 悪い | 2 | 0.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | | |

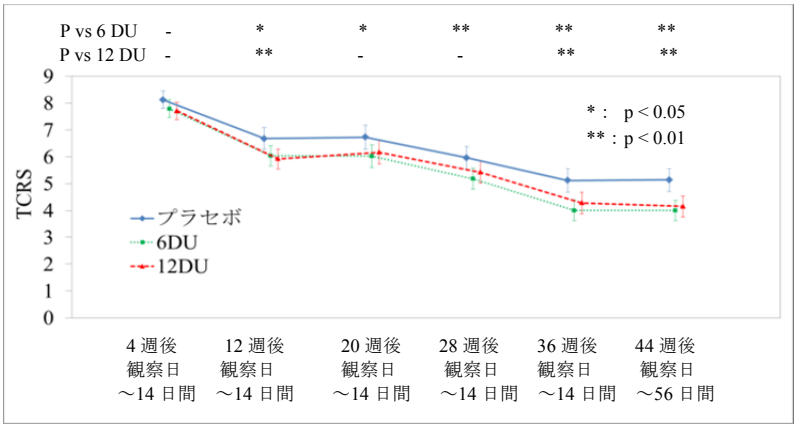
被験者数：プラセボ：285 例，6 DU：285 例，12 DU：281 例
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-22

(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）。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）。

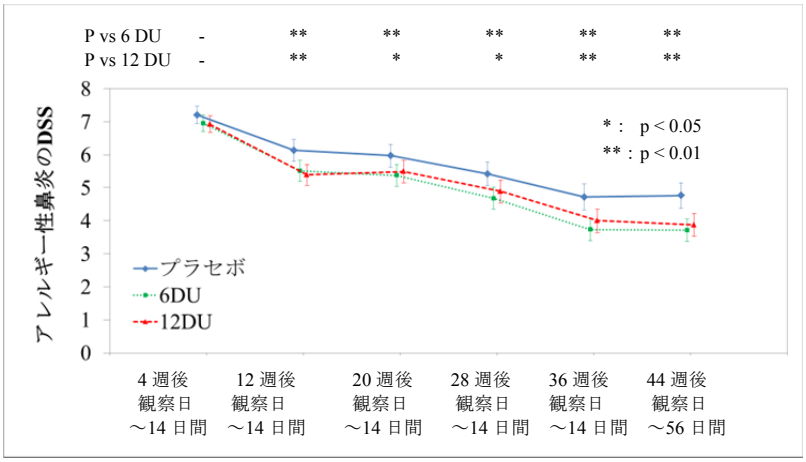
したがって，アレルギー性鼻炎の症状は投与開始 12 週後から改善し始めるものと考えられた。

**図 2.7.3.3-3　　TCRS の調整平均値の推移（203-3-2 試験 ITT）**




引用元：CTD 5.3.5.1-1 の 図 11.4-4

**図 2.7.3.3-4　　アレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値の推移（203-3-2 試験 ITT）**



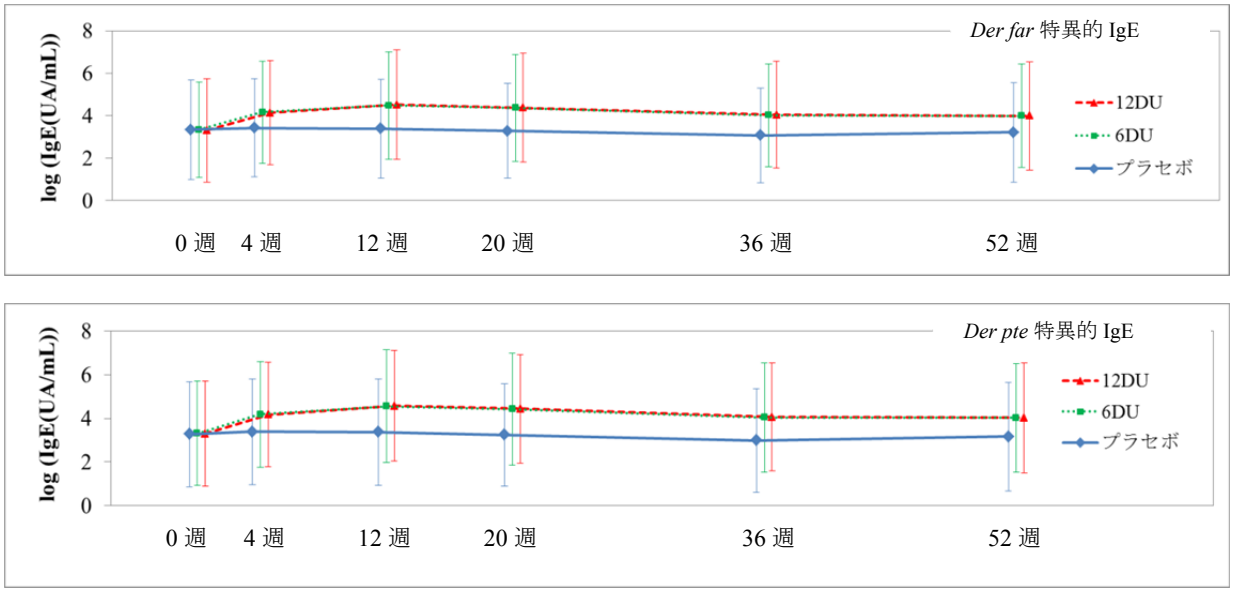

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の 図 11.4-5

(7) 免疫学的検査

1) *Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE

203-3-2 試験の 6 DU 群及び 12 DU 群の *Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE の平均値はほぼ同じ値で推移した。いずれも投与 4 週後から投与前と比較して上昇し，投与 12 週後に最も高い値を示した。その後，やや低下したものの，投与終了時（投与 52 週後）まで投与前より高い値を示した。プラセボ群の *Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE の平均値は投与前とほぼ同じ値で推移した（図 2.7.3.3-5）。

**図 2.7.3.3-5　　*Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE の推移（203-3-2 試験）**

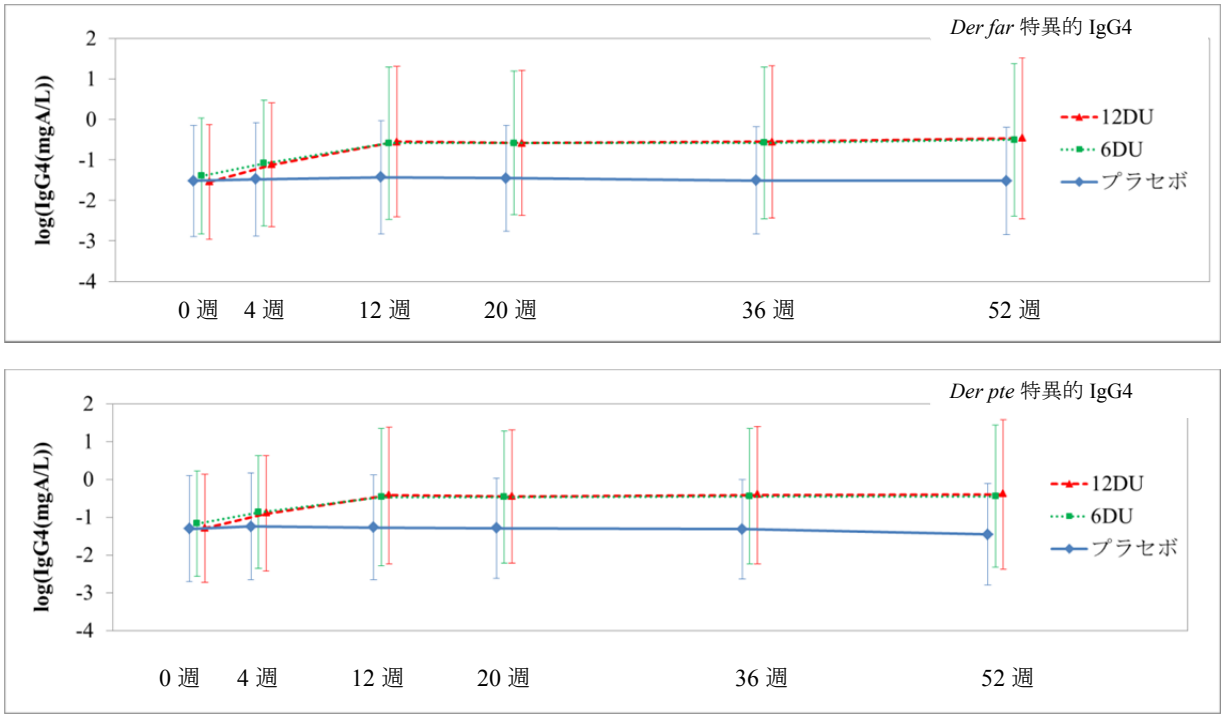



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の 図 11.4-11

2) *Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgG4

203-3-2 試験の 6 DU 群及び 12 DU 群の *Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgG4 の平均値は，いずれも投与 4 週後から投与前と比較して上昇し，投与 12 週後には更に上昇した。その後は投与終了時（投与 52 週後）まで，投与 12 週後とほぼ同じ値で推移した。プラセボ群の *Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgG4 の平均値は投与前とほぼ同じ値で推移した（図 2.7.3.3-6）。

**図 2.7.3.3-6　　*Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgG4 の推移（203-3-2 試験）**




引用元：CTD 5.3.5.1-1 の 図 11.4-14

### 2.7.3.3.2.2　203-3-2 試験と MT-06 試験の結果の比較

(1) 主要評価項目

1) TCRS

203-3-2 試験及び MT-06 試験の主要評価項目である TCRS の解析結果を表 2.7.3.3-16 及び表 2.7.3.3-17 に示した。MT-06 試験に関しては, MT-06 試験の主要な解析対象集団である FAS-MI 及び 203-3-2 試験における FAS に該当する FAS-OC の解析結果を示した。

203-3-2 試験における FAS の TCRS の解析結果は「2.7.3.3.2.1 の(1)主要評価項目（FAS の期間 A における TCRS）」で記載したとおりであり，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（各々p<0.0001，p=0.0001）。

MT-06 試験における FAS-MI の TCRS 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（いずれも p=0.004），また， FAS-OC においても 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（各々p=0.002，p=0.001）。

MT-06 試験における FAS-OC の TCRS の解析結果は 203-3-2 試験の FAS の成績と同様であった。

**表 2.7.3.3-16　　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：CTD 5.3.5.1-1 の 表 11.4-1

**表 2.7.3.3-17　　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：CTD 5.3.5.1-2 の Panel 9-2

(2) 比較対象として選択したその他の評価項目

203-3-2 試験ではアレルギー性鼻炎の DSS を重要な副次評価項目としたが，MT-06 試験においては, アレルギー性鼻炎の DSS, アレルギー性鼻炎の DMS, 総合 RQLQ スコア及び TCRCS を重要な副次評価項目とした。

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，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, アレルギー性鼻炎の DMS, 総合 RQLQ スコア及び TCRCS を選択した。

203-3-2 試験における重要な副次評価項目及び一部の副次評価項目（MT-06 試験における重要な副次評価項目に対応する評価項目）の解析結果を表 2.7.3.3-18 に示し，MT-06 試験の重要な副次評価項目の解析結果を表 2.7.3.3-19 に示した。

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。

1) アレルギー性鼻炎の DSS

203-3-2 試験における FAS のアレルギー性鼻炎の DSS の解析結果は「2.7.3.3.2.1 の(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）」で記載したとおりであり, 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（各々$p<0.0001$，$p=0.0001$）。

MT-06 試験における FAS-MI のアレルギー性鼻炎の DSS 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（各々$p=0.042$，$p=0.01$），また，FAS-OC においても 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（各々$p=0.032$，$p=0.003$）。

MT-06 試験における FAS-OC のアレルギー性鼻炎の DSS の解析結果は 203-3-2 試験の FAS の成績と同様であった。

2) アレルギー性鼻炎の DMS

203-3-2 試験における FAS のアレルギー性鼻炎の DMS の解析結果は「2.7.3.3.2.1 の(5)の 1) 期間 A における症状スコア及び薬物スコア」で記載したとおりであり，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（各々$p=0.1931$，$p=0.1244$）。

MT-06 試験における FAS-MI のアレルギー性鼻炎の DMS 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（各々$p=0.017$，$p=0.045$），また，FAS-OC においても 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（各々$p=0.008$，$p=0.024$）。

3) QOL

203-3-2 試験における FAS の QOL の総括的状態の Wilcoxon 順位和検定による解析結果は「2.7.3.3.2.1 の(5)の 3) JRQLQ No.1 を用いた QOL」で記載したとおりであり, 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（各々$p=0.0028$，$p=0.0026$）。

MT-06 試験における FAS-OC の総合 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（$p=0.031$），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（$p=0.162$）。

4) TCRCS

203-3-2 試験における FAS の TCRCS の解析結果は「2.7.3.3.2.1 の(5)の 1) 期間 A における症状スコア及び薬物スコア」で記載したとおりであり，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（各々p<0.0001，p=0.0002）。

MT-06 試験における FAS-OC の 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（p=0.029）。6 DU 群対プラセボ群の p 値は 0.011 であったものの，統計解析計画書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 2.7.3.3-18　　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：CTD 5.3.5.1-1 の 表 11.4-4，表 11.4-6，表 11.4-10，表 11.4-19，14.2.3.1，14.2.3.5

**表 2.7.3.3-19　　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：CTD 5.3.5.1-2 の Panel 9-3

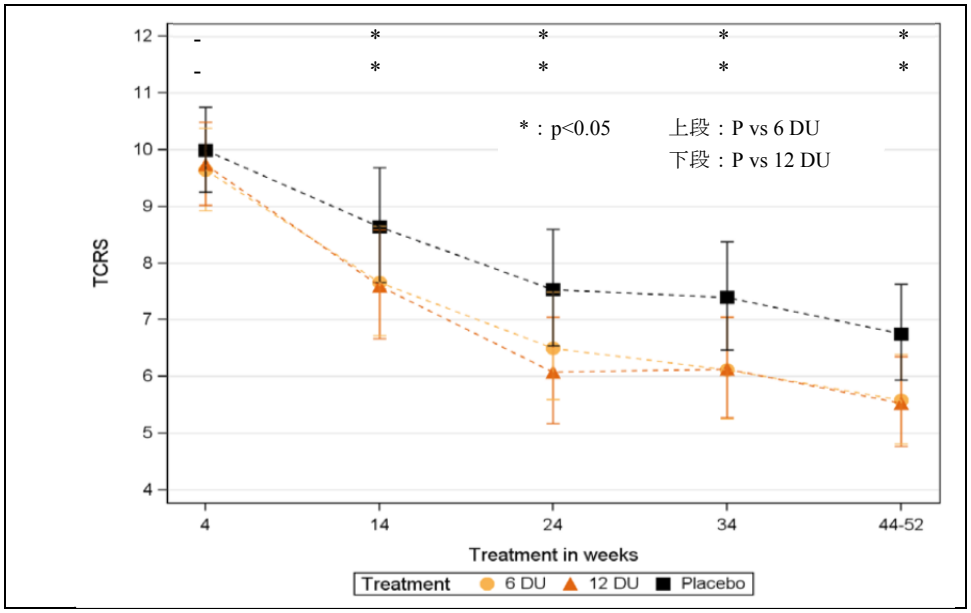
(3) 効果発現時期

203-3-2 試験における本剤の効果発現時期に関しては，「2.7.3.3.2.1 の(6)TCRS 及びアレルギー性鼻炎の DSS の推移」に記載した。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。

MT-06 試験における TCRS の調整平均値の推移を図 2.7.3.3-7 に示した。

MT-06 試験ではプラセボ投与群に対して 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　　TCRS の調整平均値の推移（MT-06 試験）**




各評価期間における TCRS の調整平均値は，該当する期間において TCRS のデータがあるすべての被験者のデータを用いて算出した。また，プラセボ群と比較した差の 95%CI が 0 を含まないことをもって p<0.05 とした（CTD 5.3.5.1-2 の Panel 9-6 参照）。

引用元：CTD 5.3.5.1-2のPanel 9-5

(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り，効果が発現し始める時期も両試験で同様であった。

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。

### 2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

(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，いずれの投与群においても，以下に示した年齢区分における期間 A の TCRS の調整平均値は同様の値であった（表 2.7.3.3-20）。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　　期間 A における年齢別 TCRS（203-3-2 試験 FAS）**

線形モデルによる解析

| 年齢 | 調整平均値（例数） | | |
|---|---|---|---|
| | プラセボ | 6 DU | 12 DU |
| 全体 | 5.09（285 例） | 3.94（285 例） | 4.13（281 例） |
| 18 歳未満 | 5.04（92 例） | 3.96（87 例） | 4.04（99 例） |
| 18 歳以上 30 歳未満 | 5.25（85 例） | 3.98（73 例） | 4.37（69 例） |
| 30 歳以上 40 歳未満 | 4.89（54 例） | 3.95（70 例） | 4.12（57 例） |
| 40 歳以上 50 歳未満 | 5.15（47 例） | 3.57（41 例） | 4.04（48 例） |
| 50 歳以上 | 6.21（7 例） | 4.30（14 例） | 4.01（8 例） |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の 表 11.4-24

(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）。

**表 2.7.3.3-21　　期間 A における *Der far* 特異的 IgE Class 別 TCRS（203-3-2 試験 FAS）**

線形モデルによる解析

| *Der far* 特異的 IgE Class | 調整平均値（例数） | | |
|---|---|---|---|
| | プラセボ | 6 DU | 12 DU |
| 全体 | 5.09（285 例） | 3.94（285 例） | 4.13（281 例） |
| Class 3 以下 | 5.12（108 例） | 3.60（106 例） | 4.05（101 例） |
| Class 4 | 5.30（91 例） | 3.87（96 例） | 4.09（106 例） |
| Class 5 | 5.16（52 例） | 4.34（49 例） | 4.50（32 例） |
| Class 6 | 4.34（34 例） | 4.96（34 例） | 4.02（42 例） |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の 表 11.4-25

**表 2.7.3.3-22　　期間 A における *Der pte* 特異的 IgE Class 別 TCRS**
**（203-3-2 試験 FAS）**

線形モデルによる解析

| ***Der pte* 特異的 IgE Class** | **調整平均値（例数）** | | |
|---|---|---|---|
| | **プラセボ** | **6 DU** | **12 DU** |
| 全体 | 5.09（285 例） | 3.94（285 例） | 4.13（281 例） |
| Class 3 以下 | 5.22（113 例） | 3.58（104 例） | 3.94（102 例） |
| Class 4 | 5.25（87 例） | 3.86（96 例） | 4.19（108 例） |
| Class 5 | 5.11（50 例） | 4.33（48 例） | 4.36（31 例） |
| Class 6 | 4.31（35 例） | 4.94（37 例） | 4.15（40 例） |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の 表 11.4-26

### 2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

(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が確認された。

(2) 増量期の設定

203-3-2 試験においては，低用量（2 DU）を 1 週間，その後中用量（維持量を 12 DU とする場合の 6 DU）を 1 週間投与する増量期を設定して試験を実施した。その結果，本剤の HDM アレルギー性鼻炎に対する有効性が確認された。

一方，MT-06 試験では，増量期は設定されておらず，投与開始時から 6 DU 又は 12 DU が投与され，HDM アレルギー性鼻炎に対する有効性が確認された。

したがって，有効性の面からは増量期の設定の必要性はないと考えられる。

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，それもあま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。

(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 52 週間の投与を行った。

その結果，最終 8 週間の TCRS（主要評価項目）及び最終 8 週間のアレルギー性鼻炎の DSS（重要な副次評価項目）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差が認められ，6 DU 群と 12 DU 群は同等であった。したがって，維持期の投与量としては，「6 DU，1 日 1 回投与」とすることが妥当であると考えられる。

### 2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

203-3-2 試験では，HDM アレルギー性鼻炎患者に対して TO-203 舌下錠（6 DU 又は 12 DU）を 52 週間投与し，その有効性が検討された。52 週間の投与を完了した被験者数は 6 DU 群で 286 例，12 DU 群で 281 例であった（CTD 5.3.5.1-1 の図 10.1-1 参照）。

203-3-2 試験において主要評価項目とした TCRS 及び重要な副次評価項目としたアレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値の推移は「2.7.3.3.2.1　203-3-2 試験の試験成績」の図 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-4 に示したが，両項目の各評価期間における 6 DU 群及び 12 DU 群とプラセボ群との調整平均値の差を表 2.7.3.5-1 に示した。

6 DU 群及び 12 DU 群とプラセボ群の TCRS の調整平均値の差は投与期間が長くなるに従って大きくなり，アレルギー性鼻炎の DSS においても同様であった。

**表 2.7.3.5-1　　各評価期間における 6 DU 群及び 12 DU 群とプラセボ群との調整平均値の差（203-3-2 試験 ITT）**

| 項目 | 投与群 | プラセボ群との調整平均値の差 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 4 週後観察日～14 日間 | 12 週後観察日～14 日間 | 20 週後観察日～14 日間 | 28 週後観察日～14 日間 | 36 週後観察日～14 日間 | 44 週後観察日～56 日間（最終 8 週間） |
| TCRS | 6DU | -0.33 | -0.64 | -0.71 | -0.78 | -1.12 | -1.14 |
| | 12DU | -0.42 | -0.77 | -0.56 | -0.54 | -0.85 | -1.00 |
| アレルギー性鼻炎の DSS | 6DU | -0.26 | -0.62 | -0.61 | -0.74 | -0.99 | -1.05 |
| | 12DU | -0.28 | -0.74 | -0.48 | -0.53 | -0.72 | -0.88 |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の 14.2.4.1，14.2.4.2

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 [10]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 [11)12)]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。

### 2.7.3.6　付録

2.7.3 に添付する付録の図表はない。

## 2.7.4　臨床的安全性

### 2.7.4.1　医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

##### 2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として国内で実施した試験 1 試験（203-3-2 試験）を評価資料，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 1 試験（MT-06 試験）を参考資料として本項に含めた。また, 本申請は, HDM アレルギー性喘息を適応症とするものではないが，アレルギー性鼻炎患者はアレルギー性喘息を合併する場合が多いこと [13)]を勘案し，本剤の安全性を評価する上で参考になると考え, HDM アレルギー性喘息患者を対象として国内で実施した試験 1 試験（203-3-1 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 2 試験（MT-04 試験，MT-02 試験）も参考資料に含め，本剤の安全性を評価した。本申請資料に含めた計 5 試験の概略を表 2.7.4.1-1 に示した。

203-3-2 試験は，12～64 歳の HDM アレルギー性鼻炎患者 946 名を対象として，国内で実施した無作為化プラセボ対照二重盲検試験であった。203-3-2 試験では，プラセボを対照として，TO-203 舌下錠（6 DU, 12 DU）を 1 日 1 回，舌下に 52 週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。

MT-06 試験は，18～66 歳の HDM アレルギー性鼻炎患者（HDM アレルギー性喘息の合併の有無は不問）992 名を対象として，海外で実施した無作為化プラセボ対照二重盲検試験であった。MT-06 試験では，プラセボを対照として，ALK HDM 錠（6 DU，12 DU）を 1 日 1 回，舌下投与で約 12 ヵ月間投与したときの有効性及び安全性を検討した。

203-3-1 試験は，18～64 歳の HDM アレルギー性喘息患者（HDM アレルギー性鼻炎合併の有無は不問）824 名を対象として，国内で実施した無作為化プラセボ対照二重盲検試験であった。203-3-1 試験では，プラセボを対照として，TO-203 舌下錠（6 DU，12 DU）を 1 日 1 回，舌下に最長 19 ヵ月間投与したときの有効性及び安全性を検討した。

MT-04 試験は，17～83 歳の HDM アレルギー性喘息患者（軽度から高度の HDM アレルギー性鼻炎を少なくとも 1 年間合併）834 名を対象として，海外で実施した無作為化プラセボ対照二重盲検試験であった。MT-04 試験では，プラセボを対照として，ALK HDM 錠（6 DU，12 DU）を 1 日 1 回，舌下に最長 18 ヵ月間投与したときの有効性及び安全性を検討した。

MT-02 試験は，14～74 歳の HDM アレルギー性喘息患者（軽度から高度の HDM アレルギー性鼻炎を少なくとも 1 年間合併）604 名を対象として，海外で実施した無作為化プラセボ対照二重盲検試験であった。MT-02 試験では，プラセボを対照として，ALK HDM 錠（1 DU，3 DU，6 DU）を 1 日 1 回，舌下に約 12 ヵ月間投与したときの有効性及び安全性を検討した。

表 2.7.4.1-1　　安全性評価に用いた臨床試験の概略

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

### 2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-2 試験における安全性評価のための解析対象集団は，「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」とした。

安全性の評価項目は，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。

治験薬を投与された際に起こる，あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状，又は病気を，治験薬との因果関係の有無にかかわらず，有害事象とした。

有害事象の調査期間は治験薬投与開始から最終観察日の観察終了時までとした。

有害事象には以下のものを含めた。なお，原疾患の悪化に伴う症状の悪化については，有害事象とはしなかった。

- 自覚症状，他覚所見で新たな異常が発現した場合
- 臨床検査，バイタルサイン等で臨床上問題となる変動が発現した場合
- 治験薬投与開始前から認められていた症状，臨床検査，バイタルサインでの異常が増悪し，何らかの処置を行った場合，あるいはこれらの症状又は異常の増悪が医学的に悪化であると判断された場合

有害事象は，被験者別，PT 別，SOC 別，発現頻度順に集計し評価した。有害事象の重篤度は，重篤又は非重篤に分類した。また，有害事象の重症度を，軽度，中等度，高度の 3 段階に分類し，重症度別に有害事象を集計し評価した。

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

有害事象及び副作用は，それぞれの項目について投与群別に集計し，本剤の安全性を評価した。なお，安全性データに対しては統計学的な解析は行わなかった。

2) 海外試験

MT-06 試験における安全性評価のための解析対象集団は 203-3-2 試験と同様に FAS であり，MT-06 試験の安全性評価項目についても 203-3-2 試験とほぼ同様であった。

また，有害事象の定義及び有害事象には含めない事象（スクリーニング時に既に認められていた症状や原疾患の悪化に伴う症状の悪化など）についても 203-3-2 試験とほぼ同様であった。

重篤な有害事象の定義は 203-3-2 試験と同様であった。有害事象の重症度の定義，有害事象に対する治験薬との因果関係の判定基準については，以下の「(3) 国内試験と海外試験の比較」の項に示した。

なお，203-3-2 試験と MT-06 試験では，安全性データの表示に若干の違いがあることから，MT-06 試験の治験総括報告書の本文や appendix に記載されたデータを元に，203-3-2 試験と同様な表示となるよう表を作成し，本申請資料 CTD 2.7.6 の末尾に付表として追加し，国内試験結果と海外試験結果の比較を容易にした。

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-1 試験における安全性評価のための解析対象集団，安全性の評価項目，有害事象の定義，調査期間は 203-3-2 試験と同様であった。なお，203-3-1 試験では，有効性の評価期間に発現した喘息（悪化）は有害事象には取り上げなかった。有害事象の分類，集計方法は 203-3-2 試験と同様であった。

2) 海外試験

MT-04 試験，MT-02 試験における安全性評価のための解析対象集団及び安全性の評価項目は 203-3-1 試験とほぼ同様であった。

また，有害事象の定義及び有害事象には含めない事象（スクリーニング時に既に認められていた症状や原疾患の悪化に伴う症状の悪化など）についても国内試験とほぼ同様であった。なお，MT-04 試験においても，203-3-1 試験と同様に，有効性の評価期間に発現した喘息（悪化）は有害事象には取り上げなかった。

重篤な有害事象の定義は 203-3-1 試験と同様であった。有害事象の重症度の定義，有害事象に対する治験薬との因果関係の判定基準については，以下の「（3）国内試験と海外試験の比較」の項に示した。

なお，MT-04 試験及び MT-02 試験の安全性データについても，203-3-1 試験と同様な表示となるよう表を作成し，本申請資料 CTD 2.7.6 の末尾に付表として追加し，国内試験結果と海外試験結果の比較を容易にした。

(3) 国内試験と海外試験の比較

有害事象の重症度は，軽度，中等度，高度の 3 段階に分類し，重症度別に有害事象を集計し評価した。それぞれの臨床試験における有害事象の重症度の定義を表 2.7.4.1-2 に示した。

軽度及び中等度の基準は，国内試験，海外試験でほぼ同様と考えられたが，高度の基準は，海外試験に比べ，国内試験で若干厳しいと考えられた。

**表 2.7.4.1-2　　有害事象の重症度の定義**

| 重症度 | 国内試験<br>（203-3-2 試験，203-3-1 試験） | 海外試験<br>（MT-06 試験，MT-04 試験，MT-02 試験） |
|---|---|---|
| 軽度 | 日常生活動作に支障なし | 症状が一過性で日常生活動作に支障なし（transient symptoms, no interference with the subject's daily activities.） |
| 中等度 | 日常生活動作を低下させた，あるいは影響を及ぼした | 症状が顕著で日常生活動作に中程度の支障有り（marked symptoms, moderate interference with the subject's daily activities.） |
| 高度 | 日常生活動作を不能にした，あるいは死亡した | 日常生活動作に相当の支障が有り耐え難い（considerable interference with the subject's daily activities, unacceptable.） |

引用元：CTD5.3.5.1-1 の 9.5.1.4.5 項，CTD5.3.5.1-2 の 5.12.1 項，CTD5.3.5.4-1 の 9.5.1.4.5 項，CTD5.3.5.4-2 の 5.13.1 項，CTD5.3.5.4-3 の 5.9.1.2 項

有害事象と治験薬との因果関係は, MT-06 試験, MT-04 試験については「possible」,「unlikely」の 2 段階，MT-02 試験については「probable」，「possible」，「unlikely」の 3 段階で評価し，いずれも「unlikely」以外の事象を副作用とした。なお，因果関係が「不明（unknown）」なものは副作用として集計した。

因果関係の判定基準を表 2.7.4.1-3 に示した。海外試験（MT-06 試験，MT-04 試験，MT-02 試験）に比べ，国内試験（203-3-2 試験，203-3-1 試験）でより詳細な判定基準が定められたが，副作用の判定基準に大きな差はないと考えた。

**表 2.7.4.1-3　　有害事象に対する治験薬との因果関係の判定基準**

| | 因果関係 | 判定基準 |
|---|---|---|
| 国内試験（203-3-2 試験，203-3-1 試験）*1 | 関連あり | 1) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められ，かつ以下のいずれかに該当する。<br>·治験薬を投与するたびに同一の有害事象が繰り返し発現した。<br>·治験薬の薬理作用により発現が容易に推定される。<br>·治験薬の投与中止，休薬あるいは減量により回復（又は軽快）が見られ，かつ，他の要因は考えられない。<br>2) 科学的な方法（例えば，皮内反応など）により関連性が証明された。 |
| | 関連あるかもしれない | 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められ，かつ以下のいずれかに該当する。<br>·原疾患，合併症，併用薬，併用療法などの他の要因が考えられない。<br>·原疾患，合併症，併用薬，併用療法などの他の要因と考えられるが，その変動域は予想の範囲外である。 |
| | 関連なし | 1) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められない。<br>2) 有害事象の発現及び回復（又は軽快）と治験薬投与との間に，しかるべき時間的関係が認められるが，原疾患，合併症，併用薬，併用療法などの他の要因と考えられ，その変動域は予想の範囲内である。 |
| 海外試験（MT-06 試験，MT-04 試験）*2 | Possible | 因果関係が想定され却下できない（A causal relationship is conceivable and cannot be dismissed）。 |
| | Unlikely | 発現した事象は治験薬よりも他の病因に関連する（The event is most likely related to a different aetiology than the IMP）。 |
| 海外試験（MT-02 試験）*3 | Probable | 因果関係ありとする相当な理由及び十分な証拠資料がある（Good reasons and sufficient documentation to assume a causal relationship）。 |
| | Possible | 因果関係が想定され却下できない（A causal relationship is conceivable and cannot be dismissed）。 |
| | Unlikely | 発現した事象は治験薬よりも他の病因に関連する（The event is most likely related to an aetiology other than the IMP）。 |

*1：CTD 5.3.5.1-1 の 9.5.1.4.5 項，CTD 5.3.5.4-1 の 9.5.1.4.5 項
*2：CTD 5.3.5.1-2 の 5.12.1 項，CTD 5.3.5.4-2 の 5.13.1 項
*3：CTD 5.3.5.4-3 の 5.9.1.2 項

国内試験と海外試験の間には，有害事象の重症度の「高度」の基準において若干の違いが認められたが，有害事象の定義，重篤度，因果関係の判定基準に大きな差はないと考えたことから，国内試験との比較は可能と考えた。

なお，本項（CTD 2.7.4）において海外試験結果を引用する際には，CTD Module 5 の治験総括報告書からの引用に加え，国内外の試験結果の比較を容易にするために別途作成した CTD 2.7.6 の付表からも適宜引用した。

### 2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

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[1)2)3)]，TO-203 舌下錠のヒトにおける体内動態，全身曝露量を検討した試験成績はない。それぞれの試験において，治験薬が投与された被験者数，期間，用量を以下に記した。

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1) 国内試験

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 2.7.4.1-4 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 2.7.4.1-4　　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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.1-3

2) 海外試験

MT-06 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 2.7.4.1-5 に示した。

各群における治験薬の平均投与期間は 338～342 日であった。

**表 2.7.4.1-5　　MT-06 試験において治験薬が投与された被験者数，期間，用量**

| | プラセボ | 6 DU | 12 DU |
|---|---|---|---|
| 被験者数（例） | 338 | 336 | 318 |
| 平均投与期間（日） | 342 | 342 | 338 |

引用元：CTD2.7.6 の付表 2.7.6.5-2

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-1 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 2.7.4.1-6 に示した。

**表 2.7.4.1-6　　203-3-1 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（274 例） | | 6 DU（274 例）*2 | | 12 DU（276 例）*3 | | 実薬合計（550 例） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 割合(%) | 例数 | 割合(%) | 例数 | 割合(%) | 例数 | 割合(%) |
| 0< ≤2 | 2 | 0.7 | 2 | 0.7 | 4 | 1.4 | 6 | 1.1 |
| 2< ≤4 | 0 | 0.0 | 4 | 1.5 | 2 | 0.7 | 6 | 1.1 |
| 4< ≤8 | 2 | 0.7 | 4 | 1.5 | 4 | 1.4 | 8 | 1.5 |
| 8< ≤12 | 1 | 0.4 | 3 | 1.1 | 0 | 0.0 | 3 | 0.5 |
| 12< ≤24 | 2 | 0.7 | 6 | 2.2 | 8 | 2.9 | 14 | 2.5 |
| 24< ≤36 | 14 | 5.1 | 7 | 2.6 | 10 | 3.6 | 17 | 3.1 |
| 36< ≤48 | 37 | 13.5 | 32 | 11.7 | 46 | 16.7 | 78 | 14.2 |
| 48< ≤60 | 66 | 24.1 | 70 | 25.5 | 58 | 21.0 | 128 | 23.3 |
| 60< ≤72 | 116 | 42.3 | 105 | 38.3 | 102 | 37.0 | 207 | 37.6 |
| 72< | 34 | 12.4 | 41 | 15.0 | 42 | 15.2 | 83 | 15.1 |

*1 （最終投与日－投与開始日＋1）／7 により計算
*2　6 DU 群：1 週目は 2 DU，2 週目以降は 6 DU を投与
*3　12 DU 群：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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.2-1

2) 海外試験

MT-04 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 2.7.4.1-7 に示した。各群における治験薬の平均投与期間は 405～425 日であった。

**表 2.7.4.1-7　　MT-04 試験において治験薬が投与された被験者数，期間，用量**

| | プラセボ | 6 DU | 12 DU |
|---|---|---|---|
| 被験者数（例） | 277 | 275 | 282 |
| 平均投与期間（日） | 425 | 405 | 407 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.7-2

MT-02 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 2.7.4.1-8 に示した。各群における治験薬の平均投与期間は 364～381 日であった。

**表 2.7.4.1-8　　MT-02 試験において治験薬が投与された被験者数，期間，用量**

| | プラセボ | 1 DU | 3 DU | 6 DU |
|---|---|---|---|---|
| 被験者数（例） | 143 | 146 | 159 | 156 |
| 平均投与期間（日） | 371 | 376 | 364 | 381 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.8-2

### 2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-2 試験における安全性解析対象集団の主な被験者背景を表 2.7.4.1-9 に示した。

203-3-2 試験では，気管支喘息を合併している被験者，又は観察開始日の前 2 年以内に気管支喘息の治療歴のある被験者，又は観察開始日の前 2 年以内に気管支喘息の発作が認められ

た患者を除外して実施した。

**表 2.7.4.1-9　　203-3-2 試験における安全性解析対象集団の主な被験者背景**

| | | プラセボ (319 例) | 6 DU (313 例) | 12 DU (314 例) | 実薬合計 (627 例) | 合計 (946 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 132(41.4%) | 156(49.8%) | 145(46.2%) | 301(48.0%) | 433(45.8%) |
| | 女性 | 187(58.6%) | 157(50.2%) | 169(53.8%) | 326(52.0%) | 513(54.2%) |
| 年齢（歳） | Mean±SD | 26.8±11.7 | 27.2±12.0 | 26.8±12.1 | 27.0±12.0 | 26.9±11.9 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 162.02±8.77 | 162.53±9.24 | 162.41±8.60 | 162.47±8.91 | 162.32±8.86 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 56.33±11.97 | 56.99±12.57 | 56.29±11.78 | 56.64±12.17 | 56.54±12.10 |
| 罹病期間（年） | Mean±SD | 10.1±8.7 | 10.0±8.9 | 9.9±9.0 | 10.0±8.9 | 10.0±8.8 |
| 発症年齢（歳） | Mean±SD | 15.7±12.1 | 16.1±11.9 | 15.9±12.2 | 16.0±12.1 | 15.9±12.1 |
| 免疫療法の施行歴 | 有 | 4(1.3%) | 4(1.3%) | 5(1.6%) | 9(1.4%) | 13(1.4%) |
| | 無 | 315(98.7%) | 309(98.7%) | 309(98.4%) | 618(98.6%) | 933(98.6%) |
| アレルギー疾患の既往歴及び合併症 | 有 | 184(57.7%) | 167(53.4%) | 181(57.6%) | 348(55.5%) | 532(56.2%) |
| | 無 | 135(42.3%) | 146(46.6%) | 133(42.4%) | 279(44.5%) | 414(43.8%) |
| 特異的 IgE（*Der far*） | Class 3 以下 | 114(35.7%) | 117(37.4%) | 114(36.3%) | 231(36.8%) | 345(36.5%) |
| | Class 4 | 102(32.0%) | 104(33.2%) | 118(37.6%) | 222(35.4%) | 324(34.2%) |
| | Class 5 | 63(19.7%) | 52(16.6%) | 36(11.5%) | 88(14.0%) | 151(16.0%) |
| | Class 6 | 40(12.5%) | 40(12.8%) | 46(14.6%) | 86(13.7%) | 126(13.3%) |
| 特異的 IgE（*Der pte*） | Class 3 以下 | 121(37.9%) | 115(36.7%) | 117(37.3%) | 232(37.0%) | 353(37.3%) |
| | Class 4 | 102(32.0%) | 104(33.2%) | 118(37.6%) | 222(35.4%) | 324(34.2%) |
| | Class 5 | 56(17.6%) | 51(16.3%) | 35(11.1%) | 86(13.7%) | 142(15.0%) |
| | Class 6 | 40(12.5%) | 43(13.7%) | 44(14.0%) | 87(13.9%) | 127(13.4%) |
| アレルゲン感作状況* | HDM 単独感作 | 65(20.4%) | 76(24.3%) | 57(18.2%) | 133(21.2%) | 198(20.9%) |
| | 重複 1，2 | 128(40.1%) | 121(38.7%) | 140(44.6%) | 261(41.6%) | 389(41.1%) |
| | 重複 3，4 | 78(24.5%) | 69(22.0%) | 76(24.2%) | 145(23.1%) | 223(23.6%) |
| | 重複 5，6 | 27(8.5%) | 27(8.6%) | 18(5.7%) | 45(7.2%) | 72(7.6%) |
| | 重複 7，8 | 13(4.1%) | 15(4.8%) | 11(3.5%) | 26(4.1%) | 39(4.1%) |
| | 重複 9 以上 | 8(2.5%) | 5(1.6%) | 12(3.8%) | 17(2.7%) | 25(2.6%) |

*：Class 2 以上を陽性とした。
引用元：CTD5.3.5.1-1 の表 12.1-2

2) 海外試験

MT-06 試験における安全性解析対象集団の主な被験者背景を表 2.7.4.1-10 に示した。

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（45～48%）含まれていた。

**表 2.7.4.1-10　　MT-06 試験における安全性解析対象集団の主な被験者背景**

| | | プラセボ (338 例) | 6 DU (336 例) | 12 DU (318 例) | 実薬合計 (654 例) | 合計 (992 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 166 (49%) | 165 (49%) | 163 (51%) | 328 (50%) | 494 (50%) |
| | 女性 | 172 (51%) | 171 (51%) | 155 (49%) | 326 (50%) | 498 (50%) |
| 年齢（歳） | Mean±SD | 32.2±10.9 | 32.5±11.2 | 32.1±10.6 | 32.3±10.9 | 32.3±10.9 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 172.3±10.0 | 172.0±9.4 | 173.4±9.5 | 172.7±9.5 | 172.5±9.6 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 73.6±15.7 | 73.8±16.0 | 75.0±16.6 | 74.4±16.3 | 74.1±16.1 |
| 民族起源 | コーカシア | 331 (98%) | 330 (98%) | 314 (99%) | 644 (98%) | 975 (98%) |
| | アジア | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 2 (<1%) | 3 (<1%) |
| | アフリカ | 1 (<1%) | 1 (<1%) | － | 1 (<1%) | 2 (<1%) |
| | ヒスパニック | 1 (<1%) | － | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 2 (<1%) |
| | その他 | 4 (1%) | 4 (1%) | 2 (<1%) | 6 (<1%) | 10 (<1%) |
| アレルゲン感作状況* | HDM 単独感作 | 106 (31%) | 98 (29%) | 109 (34%) | 207 (32%) | 313 (32%) |
| | 重複感作 | 232 (69%) | 238 (71%) | 209 (66%) | 447 (68%) | 679 (68%) |
| HDM アレルギー性喘息合併の有無 | 合併あり | 152 (45%) | 152 (45%) | 152 (48%) | 304 (46%) | 456 (46%) |
| HDM 喘息罹病期間（年） | Mean±SD | 9.3±10.7 | 9.3±9.2 | 8.1±8.1 | 8.7±8.7 | 8.9±9.4 |
| HDM 鼻炎罹病期間（年） | Mean±SD | 10.0±8.7 | 10.0±9.1 | 9.8±8.1 | 9.9±8.6 | 9.9±8.7 |

表中の数値（記述統計量は除く）は各項目に該当する例数を表し，括弧内の数値は各投与群の全例数に対する比率（%）を示す。
*：SPT による判定
引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.5-1

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-1 試験における安全性解析対象集団の主な被験者背景を表 2.7.4.1-11 に示した。

203-3-1 試験では半数近く（約 46%）の被験者が，通年性アレルギー性鼻炎を合併していた。

**表 2.7.4.1-11　　203-3-1 試験における安全性解析対象集団の主な被験者背景**

| | | プラセボ（274 例） | 6 DU（274 例） | 12 DU（276 例） | 実薬合計（550 例） | 合計（824 例） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 149(54.4%) | 142(51.8%) | 130(47.1%) | 272(49.5%) | 421(51.1%) |
| | 女性 | 125(45.6%) | 132(48.2%) | 146(52.9%) | 278(50.5%) | 403(48.9%) |
| 年齢（歳） | Mean±SD | 37.9±9.4 | 38.4±10.6 | 38.3±9.9 | 38.3±10.3 | 38.2±10.0 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 165.41±8.56 | 164.01±8.50 | 164.16±8.57 | 164.08±8.53 | 164.53±8.56 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 63.65±12.58 | 63.08±12.11 | 63.81±13.79 | 63.45±12.97 | 63.51±12.83 |
| 罹病期間（年） | Mean±SD | 17.5±13.5 | 17.3±13.0 | 17.4±13.3 | 17.4±13.1 | 17.4±13.3 |
| 発症年齢（歳） | Mean±SD | 19.5±15.2 | 20.1±15.4 | 19.9±15.5 | 20.0±15.4 | 19.8±15.4 |
| 免疫療法の施行歴 | 有 | 13(4.7%) | 11(4.0%) | 12(4.3%) | 23(4.2%) | 36(4.4%) |
| | 無 | 261(95.3%) | 263(96.0%) | 264(95.7%) | 527(95.8%) | 788(95.6%) |
| アレルギー疾患の既往歴及び合併症 | 有 | 233(85.0%) | 238(86.9%) | 240(87.0%) | 478(86.9%) | 711(86.3%) |
| | 無 | 41(15.0%) | 36(13.1%) | 36(13.0%) | 72(13.1%) | 113(13.7%) |
| 特異的 IgE（*Der far*） | Class 3 以下 | 103(37.6%) | 80(29.2%) | 90(32.6%) | 170(30.9%) | 273(33.1%) |
| | Class 4 | 88(32.1%) | 94(34.3%) | 96(34.8%) | 190(34.5%) | 278(33.7%) |
| | Class 5 | 41(15.0%) | 54(19.7%) | 48(17.4%) | 102(18.5%) | 143(17.4%) |
| | Class 6 | 42(15.3%) | 46(16.8%) | 42(15.2%) | 88(16.0%) | 130(15.8%) |
| 特異的 IgE（*Der pte*） | Class 3 以下 | 103(37.6%) | 86(31.4%) | 94(34.1%) | 180(32.7%) | 283(34.3%) |
| | Class 4 | 77(28.1%) | 83(30.3%) | 92(33.3%) | 175(31.8%) | 252(30.6%) |
| | Class 5 | 47(17.2%) | 56(20.4%) | 46(16.7%) | 102(18.5%) | 149(18.1%) |
| | Class 6 | 47(17.2%) | 49(17.9%) | 44(15.9%) | 93(16.9%) | 140(17.0%) |
| アレルゲン感作状況* | HDM 単独感作 | 47(17.2%) | 33(12.0%) | 31(11.2%) | 64(11.6%) | 111(13.5%) |
| | 重複 1，2 | 84(30.7%) | 88(32.1%) | 90(32.6%) | 178(32.4%) | 262(31.8%) |
| | 重複 3，4 | 61(22.3%) | 68(24.8%) | 66(23.9%) | 134(24.4%) | 195(23.7%) |
| | 重複 5，6 | 34(12.4%) | 38(13.9%) | 36(13.0%) | 74(13.5%) | 108(13.1%) |
| | 重複 7，8 | 22(8.0%) | 18(6.6%) | 29(10.5%) | 47(8.5%) | 69(8.4%) |
| | 重複 9 以上 | 26(9.5%) | 29(10.6%) | 24(8.7%) | 53(9.6%) | 79(9.6%) |
| アレルギー性鼻炎合併の有無 | 有（通年性のみ） | 54(19.7%) | 62(22.6%) | 56(20.3%) | 118(21.5%) | 172(20.9%) |
| | 有（季節性のみ） | 96(35.0%) | 84(30.7%) | 99(35.9%) | 183(33.3%) | 279(33.9%) |
| | 有（通年性及び季節性） | 64(23.4%) | 73(26.6%) | 69(25.0%) | 142(25.8%) | 206(25.0%) |
| | 無 | 60(21.9%) | 55(20.1%) | 52(18.8%) | 107(19.5%) | 167(20.3%) |

*：Class 2 以上を陽性とした。
引用元：CTD5.3.5.4-1 の表 12.1-2

2) 海外試験

MT-04 試験，MT-02 試験における安全性解析対象集団の主な被験者背景を，それぞれ表 2.7.4.1-12，表 2.7.4.1-13 に示した。

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。

**表 2.7.4.1-12　　MT-04 試験における安全性解析対象集団の主な被験者背景**

| | | プラセボ (277 例) | 6 DU (275 例) | 12 DU (282 例) | 実薬合計 (557 例) | 合計 (834 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 151 (55%) | 133 (48%) | 147 (52%) | 280 (50%) | 431 (52%) |
| | 女性 | 126 (45%) | 142 (52%) | 135 (48%) | 277 (50%) | 403 (48%) |
| 年齢（歳） | Mean±SD | 33.0±12.2 | 33.6±11.3 | 33.7±11.6 | 33.6±11.4 | 33.4±11.7 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 172.8±10.5 | 171.2±9.5 | 171.6±9.4 | 171.4±9.4 | 171.9±9.8 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 76.3±16.7 | 76.5±16.4 | 75.9±16.3 | 76.2±16.3 | 76.2±16.4 |
| 民族起源 | コーカシア | 273 (99%) | 272 (99%) | 277 (98%) | 549 (99%) | 822 (99%) |
| | アジア | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 2 (<1%) | 3 (<1%) | 4 (<1%) |
| | アフリカ | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 2 (<1%) | 3 (<1%) | 4 (<1%) |
| | ヒスパニック | 2 (<1%) | － | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 3 (<1%) |
| | その他 | － | 1 (<1%) | － | 1 (<1%) | 1 (<1%) |
| アレルゲン感作状況* | HDM 単独感作 | 102 (37%) | 90 (33%) | 91 (32%) | 181 (32%) | 283 (34%) |
| | 重複感作 | 175(63%) | 185 (67%) | 191 (68%) | 376 (68%) | 551 (66%) |
| HDM アレルギー性鼻炎合併の有無 | 合併あり | 277 (100%) | 275 (100%) | 282 (100%) | 557 (100%) | 834 (100%) |
| HDM 喘息罹病期間（年） | Mean±SD | 13.3±10.6 | 12.5±11.6 | 12.9±11.5 | 12.7 (11.5) | 12.9±11.2 |
| HDM 鼻炎罹病期間（年） | Mean±SD | 14.1±10.8 | 12.8±11.2 | 12.8±10.8 | 12.8 (11.0) | 13.3±10.9 |

表中の数値（記述統計量は除く）は各項目に該当する例数を表し，括弧内の数値は各投与群の全例数に対する比率（%）を示す。
*：SPT による判定
引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.7-1

**表 2.7.4.1-13　　MT-02 試験における安全性解析対象集団の主な被験者背景**

| | | プラセボ (143 例) | 1 DU (146 例) | 3 DU (159 例) | 6 DU (156 例) | 実薬合計 (461 例) | 合計 (604 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 76 (53%) | 75 (51%) | 84 (53%) | 83 (53%) | 242 (52%) | 318 (53%) |
| | 女性 | 67 (47%) | 71 (49%) | 75 (47%) | 73 (47%) | 219 (48%) | 286 (47%) |
| 年齢（歳） | Mean±SD | 31.4±12.1 | 31.7±12.0 | 31.6±12.4 | 31.6±12.9 | 31.6±12.4 | 31.6±12.3 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 172±9.02 | 172±10.1 | 171±9.46 | 172±8.92 | 172±9.51 | 172±9.39 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 74.0±15.5 | 74.7±14.9 | 73.1±17.5 | 75.2±16.6 | 74.3±16.4 | 74.2±16.2 |
| 民族起源 | コーカシア | 141 (99%) | 145 (99%) | 156 (98%) | 151 (97%) | 452 (98%) | 593 (98%) |
| | アジア | － | － | － | 3 (2%) | 3 (<1%) | 3 (<1%) |
| | その他 | 2 (1%) | 1 (<1%) | 3 (2%) | 2 (1%) | 6 (1%) | 8 (1%) |
| アレルゲン感作状況* | HDM 単独感作 | 25 (17%) | 18 (12%) | 26 (16%) | 31 (20%) | 75 (16%) | 100 (17%) |
| | 重複感作 | 118 (83%) | 128 (88%) | 133 (84%) | 125 (80%) | 386 (84%) | 504 (83%) |
| HDM アレルギー性鼻炎合併の有無 | 合併あり | 142 (99%) | 146 (100%) | 158 (99%) | 155 (99%) | 459 (100%) | 601 (100%) |
| HDM 喘息罹病期間（年） | Mean±SD | 14.9±12.6 | 14.2±10.7 | 14.2±10.9 | 14.5±10.7 | 14.3±10.7 | 14.4±11.2 |
| HDM 鼻炎罹病期間（年） | Mean±SD | 15.4±12.4 | 14.4±10.9 | 14.3±10.2 | 15.3±10.7 | 14.7±10.6 | 14.8±11.1 |

表中の数値（記述統計量は除く）は各項目に該当する例数を表し，括弧内の数値は各投与群の全例数に対する比率（%）を示す。
*：SPT による判定
引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.8-1

### 2.7.4.1.4　全試験を通して安全性に関する結果の比較と考察を行うことの適切性

上記，2.7.4.1.1 ～2.7.4.1.3 項より，以下のことが示された。

- 組み入れられた被験者の男女比は，いずれの試験においても，ほぼ 1 対 1 であった。
- 国内試験と海外試験の間には身長及び体重の違いが認められた。これらの理由としては，両地域で一般的に認められる体格の違いが考えられたが，203-3-2 試験では，それに加え，12～17 歳の被験者が 32.7%組み入れられたことが考えられた。
- 被験者の平均年齢が, HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした 203-3-2 試験では 26.8～27.2 歳であったのに対し，MT-06 試験では 32.1～32.5 歳とやや高かったが大きな差ではなかった。また，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした 203-3-1 試験における平均年齢（37.9～38.4 歳）と，海外試験における平均年齢（MT-04 試験：33.0～33.7 歳，MT-02 試験：31.4～31.7 歳）との間にも大きな差はなかった。
- 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する被験者は除外されたが, MT-06 試験では HDM アレルギー性喘息を合併する被験者が半数近く含まれていた。
- 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いたが，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。
- HDM への単独感作の割合は，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした 203-3-2 試験では 18.2～24.3%，MT-06 試験では 29～34%と海外試験でやや高かった。また，HDM への単独感作の割合は, HDM アレルギー性喘息患者を対象とした 203-3-1 試験では 11.2～17.2%であったのに対し，MT-04 試験では 32～37%と高かったが，MT-02 試験では 12～20%とほぼ同程度であった。
- HDM アレルギー性鼻炎への平均罹病期間は，203-3-2 試験では 9.9～10.1 年，MT-06 試験では 9.8～10.0 年と差はなかった。また，HDM アレルギー性喘息への平均罹病期間は，203-3-1 試験では 17.3～17.5 年，MT-04 試験では 12.5～13.3 年，MT-02 試験では 14.2～14.9 年と，203-3-1 試験でやや長かったが，いずれの試験においても罹病期間は長く，評価に影響はないと考えられた。
- HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験では，治験薬の投与量，投与方法，投与期間において，203-3-2 試験と MT-06 試験との間に差はなかった。
- HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験では，治験薬の投与量，投与方法，投与期間において，203-3-1 試験と MT-04 試験の間に差はなかった。一方，MT-02 試験では，より低用量が検討された。
- 国内試験と海外試験の間には，有害事象の重症度の基準において若干の違いはあるものの，安全性の評価項目，評価基準，有害事象の定義・重篤度・因果関係の判定基準に大きな差はないと考えられた。

以上のように，国内試験と海外試験では被験者背景などに若干の違いがあるものの，TO-203 舌下錠の安全性に関し，全試験を通して比較と考察を行うことは適切であり有用と考えた。

### 2.7.4.2 有害事象

#### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4 項に含めた治験総括報告書では，有害事象名は，それぞれの試験が実施された時に用いたMedDRA のバージョンに基づき記載された。それぞれの試験で使用した MedDRA のバージョンを表 2.7.4.2-1 に示した。

**表 2.7.4.2-1　　MedDRA のバージョン**

| | 203-3-1 試験 | 203-3-2 試験 | MT-02 試験 | MT-04 試験 | MT-06 試験 |
|---|---|---|---|---|---|
| バージョン | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

2.7.4 項では，MedDRA（Ver.[redacted]）以外を用いてコーディングされた有害事象名については，互いに比較が容易になるように，MedDRA（Ver.[redacted]）を用いて表記した。有害事象名（PT）がMedDRA（Ver.[redacted]）の PT に存在しない場合には，該当する LLT の上位の PT を当てはめた。この方法により，対応が必要となった有害事象名を表 2.7.4.2-2 に示した。

**表 2.7.4.2-2　　対応が必要となった有害事象名**

| 対応前の有害事象名（PT）* | | 対応後の有害事象名（PT） | |
|---|---|---|---|
| 英語 | 日本語 | 英語 | 日本語 |
| Meniscus injury (Ver.[redacted]) | 半月板損傷 (Ver.[redacted]) | Meniscus lesion (Ver.[redacted]) | 半月板障害 (Ver.[redacted]) |

*：有害事象発現当時の最新バージョンである MedDRA（Ver.[redacted]）を用いてコーディング

##### 2.7.4.2.1.1 有害事象の概略

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-2 試験で発現した有害事象及び副作用の概略を表 2.7.4.2-3 に示した。

被験者 946 例のうち，有害事象が 820 例（86.7%），副作用が 453 例（47.9%）に認められた。副作用発現率の内訳は，プラセボ群 16.9%，6 DU 群 63.6%，12 DU 群 63.7%であった。副作用発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

死亡例はなく，重篤な有害事象が，プラセボ群の 3 例（0.9%），6 DU 群の 5 例（1.6%），12 DU 群の 5 例（1.6%），計 13 例（1.4%）に発現した。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。203-3-2 試験の実薬群にはアナフィラキシー反応は発現しなかった。

**表 2.7.4.2-3　　203-3-2 試験で発現した有害事象及び副作用の概略**

| | プラセボ（319 例） | | 6 DU（313 例） | | 12 DU（314 例） | | 実薬合計（627 例） | | 合計（946 例） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 有害事象 | 256 | 80.3 | 280 | 89.5 | 284 | 90.4 | 564 | 90.0 | 820 | 86.7 |
| 副作用 | 54 | 16.9 | 199 | 63.6 | 200 | 63.7 | 399 | 63.6 | 453 | 47.9 |
| 死亡 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 重篤な有害事象 | 3 | 0.9 | 5 | 1.6 | 5 | 1.6 | 10 | 1.6 | 13 | 1.4 |
| 重篤な副作用 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く） | 14 | 4.4 | 20 | 6.4 | 19 | 6.1 | 39 | 6.2 | 53 | 5.6 |
| アナフィラキシー反応*[1] | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 喘息*[2] | 3 | 0.9 | 3 | 1.0 | 2 | 0.6 | 5 | 0.8 | 8 | 0.8 |
| 投与中止の原因となった有害事象*[3] | 6 | 1.9 | 4 | 1.3 | 4 | 1.3 | 8 | 1.3 | 14 | 1.5 |
| 休薬の原因となった副作用*[4] | 5 | 1.6 | 14 | 4.5 | 14 | 4.5 | 28 | 4.5 | 33 | 3.5 |

N：発現例数，%：発現率

*[1]：重篤な有害事象以外のアナフィラキシー反応の集計（重篤な有害事象としてのアナフィラキシー反応がプラセボ群に 1 例発現）

*[2]：重篤な有害事象としての喘息の発現なし

*[3]：重篤な有害事象による投与中止例及び喘息の発現による投与中止例を除く（投与中止に至った重篤な有害事象がプラセボ群に 1 例，12 DU 群に 1 例，投与中止に至った喘息がプラセボ群に 2 例，6 DU 群に 3 例発現）

*[4]：アナフィラキシー反応，喘息の発現による休薬なし

引用元：CTD5.3.5.1-1 の表 12.2-1

2) 海外試験

MT-06 試験で発現した有害事象の概略を表 2.7.4.2-4 に示した。

被験者 992 例のうち，有害事象が 579 例（58%），副作用が 378 例（38%）に認められた。副作用発現率の内訳は，プラセボ群 15%，6 DU 群 48%，12 DU 群 53%であり，プラセボ群より実薬群で多かった。

重篤な有害事象が，プラセボ群の 8 例（2%），6 DU 群の 4 例（1%）に発現したが，12 DU 群には発現しなかった。MT-06 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。MT-06 試験ではアナフィラキシー反応は発現しなかった。

**表 2.7.4.2-4　　MT-06 試験で発現した有害事象及び副作用の概略**

| | MT-06 試験 | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ（338 例） | | 6 DU（336 例） | | 12 DU（318 例） | | 実薬合計（654 例） | | 合計（992 例） | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 有害事象 | 154 | 46 | 212 | 63 | 213 | 67 | 425 | 65 | 579 | 58 |
| 副作用 | 50 | 15 | 161 | 48 | 167 | 53 | 328 | 50 | 378 | 38 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 8 | 2 | 4 | 1 | 0 | 0 | 4 | < 1 | 12 | 1 |
| 重篤な副作用 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中止の原因となった有害事象 | 7 | 2 | 10 | 3 | 13 | 4 | 23 | 4 | 30 | 3 |
| 休薬の原因となった副作用 | 5 | 1 | 4 | 1 | 12 | 4 | 16 | 2 | 21 | 2 |

N：発現例数，%：発現率

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.5-4

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-1 試験で発現した有害事象及び副作用の概略を表 2.7.4.2-5 に示した。

被験者 824 例のうち，有害事象が 766 例（93.0%），副作用が 429 例（52.1%）に認められた。副作用発現率の内訳は，プラセボ群 26.3%，6 DU 群 62.8%，12 DU 群 67.0%であった。副作用発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

死亡例はなく，重篤な有害事象が，プラセボ群の 11 例（4.0%），6 DU 群の 7 例（2.6%），12 DU 群の 10 例（3.6%），計 28 例（3.4%）に発現した。これらのうち，プラセボ群の 1 例に発現した事象以外は，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回復又は軽快であった。203-3-1 試験ではアナフィラキシー反応は発現しなかった。

**表 2.7.4.2-5　　203-3-1 試験で発現した有害事象及び副作用の概略**

| | プラセボ (274 例) | | 6 DU (274 例) | | 12 DU (276 例) | | 実薬合計 (550 例) | | 合計 (824 例) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 有害事象 | 243 | 88.7 | 257 | 93.8 | 266 | 96.4 | 523 | 95.1 | 766 | 93.0 |
| 副作用 | 72 | 26.3 | 172 | 62.8 | 185 | 67.0 | 357 | 64.9 | 429 | 52.1 |
| 死亡 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 重篤な有害事象 | 11 | 4.0 | 7 | 2.6 | 10 | 3.6 | 17 | 3.1 | 28 | 3.4 |
| 重篤な副作用 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.1 |
| 他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く） | 57 | 20.8 | 57 | 20.8 | 71 | 25.7 | 128 | 23.3 | 185 | 22.5 |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く） | 7 | 2.6 | 8 | 2.9 | 14 | 5.1 | 22 | 4.0 | 29 | 3.5 |
| 治験薬の休薬に至った副作用（重篤な副作用を除く） | 8 | 2.9 | 7 | 2.6 | 5 | 1.8 | 12 | 2.2 | 20 | 2.4 |
| アナフィラキシー反応 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 喘息 | 50 | 18.2 | 46 | 16.8 | 60 | 21.7 | 106 | 19.3 | 156 | 18.9 |

N：発現例数，%：発現率

引用元：CTD5.3.5.4-1 の表 12.3-1

2) 海外試験

MT-04 試験及び MT-02 試験のプラセボ群及び実薬群（実薬合計）で発現した有害事象及び副作用の概略を表 2.7.4.2-6 に示した。

実薬群における副作用発現率は，MT-04 試験では 43%（プラセボ：17%），MT-02 試験では 33%（プラセボ：14%）であった。

いずれの試験においても死亡例はなかった。重篤な副作用が，MT-04 試験及び MT-02 試験の実薬群に，それぞれ 3 例（<1%）及び 2 例（<1%）に認められた。

MT-04 試験及び MT-02 試験のいずれにおいてもアナフィラキシー反応は発現しなかった。

**表 2.7.4.2-6　　海外試験で発現した有害事象及び副作用の概略**

| | MT-04 試験 | | | | MT-02 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ（277 例） | | 実薬合計（557 例） | | プラセボ（143 例） | | 実薬合計（461 例） | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 有害事象 | 174 | 63 | 425 | 76 | 77 | 54 | 290 | 63 |
| 副作用 | 48 | 17 | 237 | 43 | 20 | 14 | 154 | 33 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 11 | 4 | 17 | 3 | 4 | 3 | 15 | 3 |
| 重篤な副作用 | 2 | < 1 | 3 | < 1 | 0 | 0 | 2 | < 1 |
| 投与中止の原因となった有害事象 | 8 | 3 | 37 | 7 | 1 | < 1 | 19 | 4 |
| 休薬の原因となった副作用 | 4 | 1 | 24 | 4 | 2 | 1 | 12 | 3 |

N：発現例数，%：発現率

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.7-3，CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.8-3

### 2.7.4.2.1.2　有害事象の発現状況

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-2 試験における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-7 に示した。

203-3-2 試験における有害事象発現率は，プラセボ群で 80.3%，6 DU 群で 89.5%，12 DU 群で 90.4%，副作用発現率は，プラセボ群で 16.9%，6 DU 群で 63.6%，12 DU 群で 63.7%であった。

有害事象及び副作用発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-7　　203-3-2 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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| プラセボ（319 例） | 789 | 256 | 80.3 | 87 | 54 | 16.9 |
| 6 DU（313 例） | 1149 | 280 | 89.5 | 405 | 199 | 63.6 |
| 12 DU（314 例） | 1196 | 284 | 90.4 | 447 | 200 | 63.7 |
| 実薬合計（627 例） | 2345 | 564 | 90.0 | 852 | 399 | 63.6 |
| 合計（946 例） | 3134 | 820 | 86.7 | 939 | 453 | 47.9 |

引用元：5.3.5.1-1 の表 12.2-2

2) 海外試験

MT-06 試験における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-8 に示した。

MT-06 試験における有害事象発現率は，プラセボ群で 46%，6 DU 群で 63%，12 DU 群で 67%，副作用発現率は，プラセボ群で 15%，6 DU 群で 48%，12 DU 群で 53%であり，一人当たりの有害事象あるいは副作用報告数がプラセボ群より実薬群で多かった（CTD 5.3.5.1-2 の 10.1.1 項及び 10.1.2 項 参照）。

**表 2.7.4.2-8　　MT-06 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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| プラセボ（338 例） | 327 | 154 | 46 | 96 | 50 | 15 |
| 6 DU（336 例） | 678 | 212 | 63 | 401 | 161 | 48 |
| 12 DU（318 例） | 681 | 213 | 67 | 457 | 167 | 53 |
| 実薬合計（654 例） | 1359 | 425 | 65 | 858 | 328 | 50 |
| 合計（992 例） | 1686 | 579 | 58 | 954 | 378 | 38 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.5-3

3) 国内試験と海外試験の比較

有害事象発現率及び副作用発現率は，MT-06 試験に比べ 203-3-2 試験でやや高かった。

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-1 試験における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-9 に示した。

203-3-1 試験における有害事象発現率は，プラセボ群で 88.7%，6 DU 群で 93.8%，12 DU 群で 96.4%，副作用発現率は，プラセボ群で 26.3%，6 DU 群で 62.8%，12 DU 群で 67.0%であった。

有害事象及び副作用発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-9　　203-3-1 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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| プラセボ(274 例) | 1091 | 243 | 88.7 | 138 | 72 | 26.3 |
| 6 DU（274 例） | 1385 | 257 | 93.8 | 371 | 172 | 62.8 |
| 12 DU（276 例） | 1495 | 266 | 96.4 | 413 | 185 | 67.0 |
| 実薬合計(550 例) | 2880 | 523 | 95.1 | 784 | 357 | 64.9 |
| 合計（824 例） | 3971 | 766 | 93.0 | 922 | 429 | 52.1 |

引用元：5.3.5.4-1 の表 12.3-2

2) 海外試験

MT-04 試験，MT-02 試験における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.4.2-10，表 2.7.4.2-11 に示した。

**表 2.7.4.2-10　　MT-04 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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| プラセボ（277 例） | 508 | 174 | 63 | 69 | 48 | 17 |
| 6 DU（275 例） | 747 | 203 | 74 | 247 | 107 | 39 |
| 12 DU（282 例） | 829 | 222 | 79 | 351 | 130 | 46 |
| 実薬合計（557 例） | 1576 | 425 | 76 | 598 | 237 | 43 |
| 合計（834 例） | 2084 | 599 | 72 | 667 | 285 | 34 |

引用元：CTD2.7.6 の付表 2.7.6.7-4

**表 2.7.4.2-11　　MT-02 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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| プラセボ（143 例） | 198 | 77 | 54 | 32 | 20 | 14 |
| 1 DU（146 例） | 217 | 81 | 55 | 59 | 31 | 21 |
| 3 DU（159 例） | 364 | 106 | 67 | 142 | 60 | 38 |
| 6 DU（156 例） | 334 | 103 | 66 | 133 | 63 | 40 |
| 実薬合計（461 例） | 915 | 290 | 63 | 334 | 154 | 33 |
| 合計（604 例） | 1113 | 367 | 61 | 366 | 174 | 29 |

引用元：CTD2.7.6 の付表 2.7.6.8-4

3) 国内試験と海外試験の比較

有害事象及び副作用発現率は，MT-04 試験に比べ 203-3-1 試験でやや高かった。また，有害事象及び副作用発現率は，MT-04 試験では 6 DU 群に比べ 12 DU 群の方が高く用量相関性が認められたが，203-3-1 試験では 6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。なお，海外試験（MT-04 試験，MT-02 試験）における 6 DU 群の有害事象及び副作用発現率に大きな差はなかった。

### 2.7.4.2.1.3 比較的頻度の高い有害事象

本申請資料では, 比較的頻度の高い基準を, 国内試験では実薬合計（6 DU 群と 12 DU 群の合計）における発現率が 2%以上としたが，海外試験ではいずれかの実薬群における発現率が 2%以上とした。

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-2 試験で認められた比較的頻度の高い有害事象を表 2.7.4.2-12 に示した。

比較的頻度の高い有害事象は 28 事象あった。

実薬合計で発現率が高かった上位 5 つの有害事象は, 鼻咽頭炎（34.1%, プラセボ:33.5%）, 咽頭炎（24.4%，プラセボ：19.4%），口腔浮腫（17.1%，プラセボ：0.0%），口腔そう痒症（14.7%，プラセボ：1.3%），咽喉刺激感（12.9%，プラセボ：0.9%）であった。これらは感

冒に関連した事象又は投与部位に関連した局所反応であった。

プラセボ群に比べ，実薬合計で 2%以上高い発現率を示した有害事象は，口腔浮腫（差：17.1%），口腔そう痒症（差：13.4%），咽喉刺激感（差：12.0%），口腔咽頭不快感（差：10.0%），口腔内不快感（差：9.5%），口の錯感覚（差：8.3%），耳そう痒症（差：6.9%），咽頭炎（差：5.0%），腹部不快感（差：2.3%），口腔ヘルペス（差：2.0%），口唇腫脹（差：2.3%）であった。これらの多くは投与部位に関連した局所反応であった。

一方，実薬合計に比べ，プラセボ群で 2%以上高い発現率を示した有害事象はなかった。

咽頭炎の発現率は 12 DU 群でやや高かったものの, 比較的頻度の高い有害事象の発現率は, 6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-12　　203-3-2 試験で認められた比較的頻度の高い有害事象**

| 有害事象名 (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 | % |
| 鼻咽頭炎 | 172 | 107 | 33.5 | 170 | 112 | 35.8 | 157 | 102 | 32.5 | 327 | 214 | 34.1 | 499 | 321 | 33.9 |
| 咽頭炎 | 89 | 62 | 19.4 | 111 | 62 | 19.8 | 131 | 91 | 29.0 | 242 | 153 | 24.4 | 331 | 215 | 22.7 |
| 口腔浮腫 | 0 | 0 | 0.0 | 55 | 50 | 16.0 | 61 | 57 | 18.2 | 116 | 107 | 17.1 | 116 | 107 | 11.3 |
| 口腔そう痒症 | 4 | 4 | 1.3 | 39 | 37 | 11.8 | 65 | 55 | 17.5 | 104 | 92 | 14.7 | 108 | 96 | 10.1 |
| 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 | 5 | 5 | 1.6 | 36 | 35 | 11.2 | 38 | 38 | 12.1 | 74 | 73 | 11.6 | 79 | 78 | 8.2 |
| 口腔内不快感 | 3 | 3 | 0.9 | 36 | 33 | 10.5 | 37 | 32 | 10.2 | 73 | 65 | 10.4 | 76 | 68 | 7.2 |
| 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 |
| インフルエンザ | 27 | 26 | 8.2 | 26 | 25 | 8.0 | 26 | 26 | 8.3 | 52 | 51 | 8.1 | 79 | 77 | 8.1 |
| 耳そう痒症 | 1 | 1 | 0.3 | 18 | 17 | 5.4 | 29 | 28 | 8.9 | 47 | 45 | 7.2 | 48 | 46 | 4.9 |
| 口内炎 | 22 | 17 | 5.3 | 28 | 20 | 6.4 | 28 | 20 | 6.4 | 56 | 40 | 6.4 | 78 | 57 | 6.0 |
| 胃腸炎 | 21 | 21 | 6.6 | 21 | 20 | 6.4 | 22 | 20 | 6.4 | 43 | 40 | 6.4 | 64 | 61 | 6.4 |
| 上気道の炎症 | 29 | 19 | 6.0 | 37 | 24 | 7.7 | 21 | 15 | 4.8 | 58 | 39 | 6.2 | 87 | 58 | 6.1 |
| 頭痛 | 31 | 20 | 6.3 | 26 | 13 | 4.2 | 28 | 18 | 5.7 | 54 | 31 | 4.9 | 85 | 51 | 5.4 |
| 急性副鼻腔炎 | 20 | 18 | 5.6 | 17 | 16 | 5.1 | 23 | 15 | 4.8 | 40 | 31 | 4.9 | 60 | 49 | 5.2 |
| 気管支炎 | 16 | 14 | 4.4 | 21 | 19 | 6.1 | 10 | 8 | 2.5 | 31 | 27 | 4.3 | 47 | 41 | 4.3 |
| 湿疹 | 18 | 18 | 5.6 | 13 | 12 | 3.8 | 14 | 13 | 4.1 | 27 | 25 | 4.0 | 45 | 43 | 4.5 |
| 口腔咽頭痛 | 7 | 6 | 1.9 | 13 | 7 | 2.2 | 14 | 13 | 4.1 | 27 | 20 | 3.2 | 34 | 26 | 2.7 |
| 急性扁桃炎 | 4 | 4 | 1.3 | 10 | 9 | 2.9 | 13 | 10 | 3.2 | 23 | 19 | 3.0 | 27 | 23 | 2.4 |
| 腹部不快感 | 1 | 1 | 0.3 | 10 | 8 | 2.6 | 9 | 8 | 2.5 | 19 | 16 | 2.6 | 20 | 17 | 1.8 |
| 口腔ヘルペス | 3 | 2 | 0.6 | 12 | 9 | 2.9 | 7 | 7 | 2.2 | 19 | 16 | 2.6 | 22 | 18 | 1.9 |
| 口唇腫脹 | 1 | 1 | 0.3 | 11 | 10 | 3.2 | 7 | 6 | 1.9 | 18 | 16 | 2.6 | 19 | 17 | 1.8 |
| 腹痛 | 3 | 3 | 0.9 | 12 | 11 | 3.5 | 5 | 5 | 1.6 | 17 | 16 | 2.6 | 20 | 19 | 2.0 |
| 鼻炎 | 6 | 3 | 0.9 | 10 | 6 | 1.9 | 19 | 9 | 2.9 | 29 | 15 | 2.4 | 35 | 18 | 1.9 |
| 上腹部痛 | 6 | 5 | 1.6 | 5 | 5 | 1.6 | 10 | 10 | 3.2 | 15 | 15 | 2.4 | 21 | 20 | 2.1 |
| 下痢 | 9 | 9 | 2.8 | 10 | 8 | 2.6 | 7 | 5 | 1.6 | 17 | 13 | 2.1 | 26 | 22 | 2.3 |
| 外耳炎 | 7 | 5 | 1.6 | 7 | 6 | 1.9 | 8 | 7 | 2.2 | 15 | 13 | 2.1 | 22 | 18 | 1.9 |
| 鼻出血 | 1 | 1 | 0.3 | 4 | 4 | 1.3 | 10 | 9 | 2.9 | 14 | 13 | 2.1 | 15 | 14 | 1.5 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-9

2) 海外試験

MT-06 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの有害事象を表 2.7.4.2-13 に示した。これらは感冒に関連した事象又は投与部位に関連した局所反応であった。

**表 2.7.4.2-13　　MT-06 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの有害事象**

| 有害事象名（PT） | プラセボ（338 例） | | | 6 DU（336 例） | | | 12 DU（318 例） | | | 実薬合計（654 例） | | | 合計（992 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 口腔そう痒症 | 8 | 8 | 2 | 83 | 64 | 19 | 89 | 66 | 21 | 172 | 130 | 20 | 180 | 138 | 14 |
| 咽喉刺激感 | 14 | 12 | 4 | 59 | 46 | 14 | 61 | 47 | 15 | 120 | 93 | 14 | 134 | 105 | 11 |
| 鼻咽頭炎 | 44 | 36 | 11 | 43 | 36 | 11 | 39 | 31 | 10 | 82 | 67 | 10 | 126 | 103 | 10 |
| 口腔浮腫 | 1 | 1 | < 1 | 34 | 25 | 7 | 34 | 29 | 9 | 68 | 54 | 8 | 69 | 55 | 6 |
| 口の錯感覚 | 2 | 2 | <1 | 39 | 18 | 5 | 32 | 23 | 7 | 71 | 41 | 6 | 73 | 43 | 4 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD2.7.6 の付表 2.7.6.5-5

3) 国内試験と海外試験の比較

203-3-2 試験及び MT-06 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの有害事象は，いずれも感冒に関連した事象又は投与部位に関連した局所反応であった。これらのうち，4 つが共通した事象（鼻咽頭炎，口腔浮腫，口腔そう痒症，咽喉刺激感）であった。

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-1 試験で認められた比較的頻度の高い有害事象を表 2.7.4.2-14 に示した。

比較的頻度の高い有害事象は 36 事象あった。

実薬群で発現率が高かった上位 5 つの有害事象は，鼻咽頭炎（54.7%，プラセボ : 56.9%），口腔内不快感（20.0%，プラセボ：4.4%），喘息（19.3%，プラセボ：18.2%），上気道の炎症（14.7%，プラセボ：14.2%），咽頭炎（14.2%，プラセボ：11.3%）であった。

プラセボ群に比べ，実薬群で 2%以上高い発現率を示した有害事象は，口腔内不快感（差 : 15.6%），口腔浮腫（差 : 11.8%），口腔そう痒症（差 : 11.7%），咽喉刺激感（差 : 10.4%），口の錯感覚（差：8.4%），耳そう痒症（差：7.6%），口腔咽頭不快感（差：4.7%），咽頭炎（差：2.9%），胃炎（差：2.9%），腹部不快感（差：2.9%），口唇腫脹（差：2.7%），舌腫脹（差：2.5%），胃腸炎（差：2.3%），口唇そう痒症（差：2.0%）であった。これらの多くは投与部位に関連した局所反応であった。

一方，実薬群に比べ，プラセボ群で 2%以上高い発現率を示した有害事象は，鼻咽頭炎（差 : 2.2%）であった。

比較的頻度の高い有害事象の発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-14　　203-3-1 試験で認められた比較的頻度の高い有害事象**

| 有害事象名（PT） | プラセボ（274 例） | | | 6 DU（274 例） | | | 12 DU（276 例） | | | 実薬合計（550 例） | | | 合計（824 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 鼻咽頭炎 | 308 | 156 | 56.9 | 297 | 154 | 56.2 | 327 | 147 | 53.3 | 624 | 301 | 54.7 | 932 | 457 | 55.5 |
| 口腔内不快感 | 12 | 12 | 4.4 | 59 | 52 | 19.0 | 67 | 58 | 21.0 | 126 | 110 | 20.0 | 138 | 122 | 14.8 |
| 喘息 | 77 | 50 | 18.2 | 92 | 46 | 16.8 | 109 | 60 | 21.7 | 201 | 106 | 19.3 | 278 | 156 | 18.9 |
| 上気道の炎症 | 54 | 39 | 14.2 | 67 | 41 | 15.0 | 79 | 40 | 14.5 | 146 | 81 | 14.7 | 200 | 120 | 14.6 |
| 咽頭炎 | 48 | 31 | 11.3 | 56 | 43 | 15.7 | 51 | 35 | 12.7 | 107 | 78 | 14.2 | 155 | 109 | 13.2 |
| 口腔そう痒症 | 5 | 5 | 1.8 | 37 | 37 | 13.5 | 39 | 37 | 13.4 | 76 | 74 | 13.5 | 81 | 79 | 9.6 |
| 気管支炎 | 46 | 32 | 11.7 | 48 | 32 | 11.7 | 59 | 39 | 14.1 | 107 | 71 | 12.9 | 153 | 103 | 12.5 |
| 口腔浮腫 | 3 | 3 | 1.1 | 34 | 31 | 11.3 | 46 | 40 | 14.5 | 80 | 71 | 12.9 | 83 | 74 | 9.0 |
| 咽喉刺激感 | 2 | 2 | 0.7 | 29 | 28 | 10.2 | 35 | 33 | 12.0 | 64 | 61 | 11.1 | 66 | 63 | 7.6 |
| 口腔咽頭不快感 | 15 | 14 | 5.1 | 26 | 25 | 9.1 | 35 | 29 | 10.5 | 61 | 54 | 9.8 | 76 | 68 | 8.3 |
| 口の錯感覚 | 2 | 2 | 0.7 | 24 | 22 | 8.0 | 29 | 28 | 10.1 | 53 | 50 | 9.1 | 55 | 52 | 6.3 |
| 胃腸炎 | 19 | 17 | 6.2 | 19 | 18 | 6.6 | 32 | 29 | 10.5 | 51 | 47 | 8.5 | 70 | 64 | 7.8 |
| 耳そう痒症 | 1 | 1 | 0.4 | 21 | 19 | 6.9 | 26 | 25 | 9.1 | 47 | 44 | 8.0 | 48 | 45 | 5.5 |
| インフルエンザ | 26 | 26 | 9.5 | 20 | 19 | 6.9 | 25 | 25 | 9.1 | 45 | 44 | 8.0 | 71 | 70 | 8.5 |
| 頭痛 | 21 | 13 | 4.7 | 16 | 10 | 3.6 | 21 | 18 | 6.5 | 37 | 28 | 5.1 | 58 | 41 | 5.0 |
| 胃炎 | 5 | 5 | 1.8 | 12 | 12 | 4.4 | 15 | 14 | 5.1 | 27 | 26 | 4.7 | 32 | 31 | 3.8 |
| 湿疹 | 10 | 10 | 3.6 | 13 | 12 | 4.4 | 13 | 12 | 4.3 | 26 | 24 | 4.4 | 36 | 34 | 4.1 |
| 口内炎 | 19 | 16 | 5.8 | 16 | 13 | 4.7 | 22 | 10 | 3.6 | 38 | 23 | 4.2 | 57 | 39 | 4.7 |
| 蕁麻疹 | 8 | 8 | 2.9 | 21 | 18 | 6.6 | 5 | 5 | 1.8 | 26 | 23 | 4.2 | 34 | 31 | 3.8 |
| 背部痛 | 13 | 12 | 4.4 | 7 | 7 | 2.6 | 16 | 12 | 4.3 | 23 | 19 | 3.5 | 36 | 31 | 3.8 |
| 腹部不快感 | 2 | 1 | 0.4 | 12 | 8 | 2.9 | 10 | 10 | 3.6 | 22 | 18 | 3.3 | 24 | 19 | 2.3 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 10 | 10 | 3.6 | 8 | 8 | 2.9 | 10 | 10 | 3.6 | 18 | 18 | 3.3 | 28 | 28 | 3.4 |
| 急性副鼻腔炎 | 4 | 4 | 1.5 | 11 | 11 | 4.0 | 12 | 6 | 2.2 | 23 | 17 | 3.1 | 27 | 21 | 2.5 |
| 口唇腫脹 | 0 | 0 | 0.0 | 8 | 7 | 2.6 | 9 | 8 | 2.9 | 17 | 15 | 2.7 | 17 | 15 | 1.8 |
| 上腹部痛 | 6 | 6 | 2.2 | 9 | 8 | 2.9 | 7 | 7 | 2.5 | 16 | 15 | 2.7 | 22 | 21 | 2.5 |
| アレルギー性結膜炎 | 7 | 7 | 2.6 | 8 | 8 | 2.9 | 8 | 6 | 2.2 | 16 | 14 | 2.5 | 23 | 21 | 2.5 |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 0.0 | 5 | 5 | 1.8 | 10 | 9 | 3.3 | 15 | 14 | 2.5 | 15 | 14 | 1.7 |
| 口腔咽頭痛 | 14 | 9 | 3.3 | 10 | 6 | 2.2 | 9 | 7 | 2.5 | 19 | 13 | 2.4 | 33 | 22 | 2.7 |
| 齲歯 | 13 | 9 | 3.3 | 9 | 7 | 2.6 | 7 | 6 | 2.2 | 16 | 13 | 2.4 | 29 | 22 | 2.7 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 8 | 8 | 2.9 | 7 | 7 | 2.6 | 6 | 6 | 2.2 | 13 | 13 | 2.4 | 21 | 21 | 2.5 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 5 | 5 | 1.8 | 3 | 3 | 1.1 | 10 | 10 | 3.6 | 13 | 13 | 2.4 | 18 | 18 | 2.2 |
| 扁桃炎 | 6 | 3 | 1.1 | 6 | 6 | 2.2 | 8 | 6 | 2.2 | 14 | 12 | 2.2 | 20 | 15 | 1.8 |
| アレルギー性鼻炎 | 5 | 5 | 1.8 | 9 | 9 | 3.3 | 3 | 3 | 1.1 | 12 | 12 | 2.2 | 17 | 17 | 2.1 |
| アトピー性皮膚炎 | 9 | 5 | 1.8 | 8 | 6 | 2.2 | 5 | 5 | 1.8 | 13 | 11 | 2.0 | 22 | 16 | 1.9 |
| 発声障害 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 10 | 10 | 3.6 | 11 | 11 | 2.0 | 12 | 12 | 1.5 |
| 口唇そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 5 | 5 | 1.8 | 6 | 6 | 2.2 | 11 | 11 | 2.0 | 11 | 11 | 1.3 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-11

2) 海外試験

MT-04 試験，MT-02 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの有害事象を表 2.7.4.2-15 に示した。これらは主に感冒に関連した事象又は投与部位に関連した局所反応であった。これらのうち 3 つが共通した事象（鼻咽頭炎，口腔そう痒症，咽頭炎）であった。

**表 2.7.4.2-15　　海外試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの有害事象**

| 順位 | MT-04（557 例） | | MT-02（461 例） | |
|---|---|---|---|---|
| | 有害事象名（PT） | 発現率（%） | 有害事象名（PT） | 発現率（%） |
| 1 | 鼻咽頭炎 | 22 | 口腔そう痒症 | 17 |
| 2 | 口腔そう痒症 | 17 | 鼻咽頭炎 | 16 |
| 3 | 口腔浮腫 | 9 | 喘息 | 9 |
| 4 | 咽喉刺激感 | 9 | 上気道感染 | 7 |
| 5 | 咽頭炎 | 8 | 咽頭炎 | 5 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.7-5，CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.8-5

3) 国内試験と海外試験の比較

203-3-1 試験，MT-04 試験，MT-02 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの有害事象のうち，2 つが共通した事象（鼻咽頭炎，咽頭炎）であった。これらは感冒に関連した事象であった。

(3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験で発現率が高かった有害事象と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験で発現率が高かった有害事象の比較

2.7.4 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 つの有害事象を表 2.7.4.2-16 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 つの有害事象の多くは，投与部位に関連した局所反応又は感冒に関連した事象であった。

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 つの有害事象のうち，5 つの事象（鼻咽頭炎，咽頭炎，口腔浮腫，口腔そう痒症，咽喉刺激感）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 つの有害事象に含まれていた。

また，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いずれかで上位 5 つに含まれていた有害事象は，上気道の炎症，口腔内不快感，上気道感染，喘息であった。

一方, HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験のいずれでも上位 5 つに含まれず, HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験のいずれかで上位 5 つに含まれていた有害事象は，口の錯感覚であった。

**表 2.7.4.2-16　　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 つの有害事象の比較**

| 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） | |
| | 有害事象名（PT） | % | 有害事象名（PT） | % | 有害事象名（PT） | % | 有害事象名（PT） | % | 有害事象名（PT） | % |
| 1 | 鼻咽頭炎 | 34.1 | 口腔そう痒症 | 20 | 鼻咽頭炎 | 54.7 | 鼻咽頭炎 | 22 | 口腔そう痒症 | 17 |
| 2 | 咽頭炎 | 24.4 | 咽喉刺激感 | 14 | 口腔内不快感 | 20.0 | 口腔そう痒症 | 17 | 鼻咽頭炎 | 16 |
| 3 | 口腔浮腫 | 17.1 | 鼻咽頭炎 | 10 | 喘息 | 19.3 | 口腔浮腫 | 9 | 喘息 | 9 |
| 4 | 口腔そう痒症 | 14.7 | 口腔浮腫 | 8 | 上気道の炎症 | 14.7 | 咽喉刺激感 | 9 | 上気道感染 | 7 |
| 5 | 咽喉刺激感 | 12.9 | 口の錯感覚 | 6 | 咽頭炎 | 14.2 | 咽頭炎 | 8 | 咽頭炎 | 5 |

%：発現率
引用元：表 2.7.4.2-12，表 2.7.4.2-13，表 2.7.4.2-14，表 2.7.4.2-15

### 2.7.4.2.1.4　比較的頻度の高い副作用

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-2 試験で認められた比較的頻度の高い副作用（実薬群での発現率が 2%以上）を表 2.7.4.2-17 に示した。

比較的頻度の高い副作用は 9 事象あった。

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。

プラセボ群に比べ, 実薬合計で 2%以上高い発現率を示した事象は, 口腔浮腫（差: 16.9%），口腔そう痒症（差：13.2%），咽喉刺激感（差：12.0%），口腔咽頭不快感（差：9.4%），口腔内不快感（差 : 9.3%），口の錯感覚（差 : 8.3%），耳そう痒症（差 : 6.7%），口唇腫脹（差 : 2.6%）であった。

一方，実薬合計に比べ，プラセボ群で 2%以上高い発現率を示した副作用はなかった。

口腔そう痒症は 12 DU 群でやや高かったものの, 比較的頻度の高い副作用の発現率は, 6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-17　　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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-10

2) 海外試験

MT-06 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用を表 2.7.4.2-18 に示した。

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。

**表 2.7.4.2-18　　MT-06 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用**

| 副作用名（PT） | プラセボ（338 例） | | | 6 DU（336 例） | | | 12 DU（318 例） | | | 実薬合計（654 例） | | | 合計（992 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 口腔そう痒症 | 8 | 8 | 2 | 83 | 64 | 19 | 89 | 66 | 21 | 172 | 130 | 20 | 180 | 138 | 14 |
| 咽喉刺激感 | 14 | 12 | 4 | 59 | 46 | 14 | 61 | 47 | 15 | 120 | 93 | 14 | 134 | 105 | 11 |
| 口腔浮腫 | 1 | 1 | <1 | 34 | 25 | 7 | 34 | 29 | 9 | 68 | 54 | 8 | 69 | 55 | 6 |
| 口の錯感覚 | 2 | 2 | <1 | 39 | 18 | 5 | 31 | 23 | 7 | 70 | 41 | 6 | 72 | 43 | 4 |
| 舌そう痒症 | 5 | 5 | 1 | 25 | 20 | 6 | 20 | 17 | 5 | 45 | 37 | 6 | 50 | 42 | 4 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.5-6

3) 国内試験と海外試験の比較

203-3-2 試験及び MT-06 試験の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 つが共通した事象（口腔浮腫，口腔そう痒症，咽喉刺激感）であった。

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-1 試験で認められた比較的頻度の高い副作用（実薬群での発現率が 2%以上）を表 2.7.4.2-19 に示した。

比較的頻度の高い副作用は 12 事象あった。

実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用は，口腔内不快感（19.8%，プラセボ：4.0%），口腔そう痒症（13.5%，プラセボ：1.8%），口腔浮腫（12.9%，プラセボ：1.1%），咽喉刺激感（11.1%，プラセボ：0.7%），口腔咽頭不快感（9.1%，プラセボ：4.0%）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。

プラセボ群に比べ, 実薬群で 2%以上高い発現率を示した事象は, 口腔内不快感(差:15.8%), 口腔そう痒症（差：11.7%），口腔浮腫（差：11.8%），咽喉刺激感（差：10.4%），口腔咽頭不快感（差：5.1%），口の錯感覚（差：8.4%），耳そう痒症（差：7.6%），口唇腫脹（差：2.7%），舌腫脹（差：2.5%），腹部不快感（差：2.0%），口唇そう痒症（差：2.0%）であった。

一方，実薬群に比べ，プラセボ群で 2%以上高い発現率を示した副作用はなかった。

比較的頻度の高い副作用の発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-19　　203-3-1 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（274 例） | | | 6 DU（274 例） | | | 12 DU（276 例） | | | 実薬合計（550 例） | | | 合計（824 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 口腔内不快感 | 11 | 11 | 4.0 | 59 | 52 | 19.0 | 66 | 57 | 20.7 | 125 | 109 | 19.8 | 136 | 120 | 14.6 |
| 口腔そう痒症 | 5 | 5 | 1.8 | 37 | 37 | 13.5 | 39 | 37 | 13.4 | 76 | 74 | 13.5 | 81 | 79 | 9.6 |
| 口腔浮腫 | 3 | 3 | 1.1 | 34 | 31 | 11.3 | 46 | 40 | 14.5 | 80 | 71 | 12.9 | 83 | 74 | 9.0 |
| 咽喉刺激感 | 2 | 2 | 0.7 | 29 | 28 | 10.2 | 35 | 33 | 12.0 | 64 | 61 | 11.1 | 66 | 63 | 7.6 |
| 口腔咽頭不快感 | 11 | 11 | 4.0 | 23 | 22 | 8.0 | 34 | 28 | 10.1 | 57 | 50 | 9.1 | 68 | 61 | 7.4 |
| 口の錯感覚 | 2 | 2 | 0.7 | 24 | 22 | 8.0 | 29 | 28 | 10.1 | 53 | 50 | 9.1 | 55 | 52 | 6.3 |
| 耳そう痒症 | 1 | 1 | 0.4 | 21 | 19 | 6.9 | 26 | 25 | 9.1 | 47 | 44 | 8.0 | 48 | 45 | 5.5 |
| 口唇腫脹 | 0 | 0 | 0.0 | 8 | 7 | 2.6 | 9 | 8 | 2.9 | 17 | 15 | 2.7 | 17 | 15 | 1.8 |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 0.0 | 5 | 5 | 1.8 | 10 | 9 | 3.3 | 15 | 14 | 2.5 | 15 | 14 | 1.7 |
| 口内炎 | 10 | 7 | 2.6 | 8 | 6 | 2.2 | 6 | 5 | 1.8 | 14 | 11 | 2.0 | 24 | 18 | 2.2 |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 0.0 | 8 | 6 | 2.2 | 5 | 5 | 1.8 | 13 | 11 | 2.0 | 13 | 11 | 1.3 |
| 口唇そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 5 | 5 | 1.8 | 6 | 6 | 2.2 | 11 | 11 | 2.0 | 11 | 11 | 1.3 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-12

2) 海外試験

MT-04 試験，MT-02 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用を表 2.7.4.2-20 に示した。

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。これらのうち 4 つが共通した事象（口腔そう痒症，口腔浮腫，咽喉刺激感，口の錯感覚）であった。

**表 2.7.4.2-20　　海外試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用**

| 順位 | MT-04（557 例） | | MT-02（461 例） | |
|---|---|---|---|---|
| | 副作用名（PT） | 発現率（%） | 副作用名（PT） | 発現率（%） |
| 1 | 口腔そう痒症 | 17 | 口腔そう痒症 | 17 |
| 2 | 口腔浮腫 | 9 | 口腔浮腫 | 4 |
| 3 | 咽喉刺激感 | 9 | 咽喉刺激感 | 4 |
| 4 | 口の錯感覚 | 5 | 耳そう痒症 | 4 |
| 5 | 舌そう痒症 | 4 | 口の錯感覚 | 3 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.7-6，CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.8-6

3) 国内試験と海外試験の比較

203-3-1 試験，MT-04 試験，MT-02 試験の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 つが共通した事象（口腔そう痒症，口腔浮腫，咽喉刺激感）であった。

(3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験で発現率が高かった副作用と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験で発現率が高かった副作用の比較

2.7.4 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 2.7.4.2-21 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，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 2.7.4.2-21　　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 |

%：発現率

引用元：表 2.7.4.2-17，表 2.7.4.2-18，表 2.7.4.2-19，表 2.7.4.2-20

### 2.7.4.2.1.5　死亡

いずれの試験においても死亡例はなかった。

### 2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-2 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-22 に示した。

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（表 2.7.4.2-3 参照）。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 2.7.4.2-22　　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 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | プラセボ | 胃癌 | 中等度 | 114 | 中止 | なし | 182 | 軽快 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6 DU | 歯牙形成不全 | 高度 | 22 | 休薬 | なし | 137 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 6 DU | 尺骨骨折 | 中等度 | 167 | 休薬 | なし | 365 | 軽快 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 6 DU | 扁桃炎 | 中等度 | 43 | 休薬 | なし | 48 | 回復 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 6 DU | 痔核手術 | 中等度 | 106 | 変更せず | なし | 179 | 回復 |
| [redacted] | 5[redacted]/男 | 6 DU | 虫垂炎 | 中等度 | 237 | 休薬 | なし | 256 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12 DU | 胃腸炎 | 中等度 | 325 | 休薬 | なし | 341 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12 DU | 卵巣新生物 | 中等度 | 222 | 変更せず | なし | 372 | 軽快 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12 DU | 乳癌 | 中等度 | 267 | 中止 | なし | 356 | 軽快 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12 DU | 突発難聴 | 中等度 | 234 | 中止*[3] | なし | 257 | 軽快 |
| [redacted] | 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-1

2) 海外試験

MT-06 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-23 に示した。

重篤な有害事象が，プラセボ群に 8 例（2.4%）8 件，6 DU 群に 4 例（1.2%）4 件，計 12 例（1.2%）12 件発現した。重篤な有害事象は 12 DU 群には発現しなかった。MT-06 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。

MT-06 試験の実薬群に発現した重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。

**表 2.7.4.2-23　　MT-06 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 | 治験薬の変更 | 因果関係 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 非ホジキンリンパ腫 | 高度 | 中止 | なし | 未回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | プラセボ | うつ病 | 高度 | 中止 | なし | 未回復 |
| [redacted] | 6[redacted]/男 | プラセボ | 心筋梗塞 | 高度 | 中止 | なし | 回復したが後遺症有り |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 下肢骨折 | 高度 | 中止 | なし | 回復 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | プラセボ | 網膜動脈閉塞 | 高度 | 休薬 | なし | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 食道損傷 | 高度 | 休薬 | なし | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | プラセボ | てんかん | 高度 | 休薬 | なし | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 四肢圧挫損傷 | 高度 | 変更せず | なし | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6 DU | 頻脈 | 高度 | 中止 | なし | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6 DU | 慢性扁桃炎 | 高度 | 休薬 | なし | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6 DU | 限局性感染 | 中等度 | 休薬 | なし | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 胆石症 | 中等度 | 変更せず | なし | 回復 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.5-7

3) 国内試験と海外試験の比較

実薬群における重篤な有害事象の発現率は，203-3-2 試験（1.6%）と MT-06 試験（1.2%）で差はなかった。MT-06 試験では，重篤な有害事象は 12 DU 群には発現しなかった。

重篤な有害事象の治験薬との因果関係は，いずれの試験においてもすべて否定された。

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-1 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-24 に示した。

重篤な有害事象が，プラセボ群に 11 例（4.0%）13 件，6 DU 群に 7 例（2.6%）7 件，12 DU 群に 10 例（3.6%）13 件，計 28 例（3.4%）33 件発現した（表 2.7.4.2-5 参照）。重篤な有害事象発現率は，投与群間で差がなかった。

203-3-1 試験で発現した重篤な有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定されなかった事象（重篤な副作用）は，プラセボ群の 1 例に発現した 3 件（自己免疫性肝炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）のみであり，実薬群に発現した事象の因果関係はすべて否定された。

重篤な有害事象の転帰は，いずれも回復又は軽快であった。

**表 2.7.4.2-24　　203-3-1 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*[2] | 因果関係*[3] | 転帰日 (Day*[1]) | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 2[redacted]/女 | プラセボ | 自己免疫性肝炎 | 高度 | 324 | 該当せず | あるかも | 561 | 軽快*[4] |
| | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 高度 | 324 | 該当せず | あるかも | 561 | 軽快*[4] |
| | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 高度 | 324 | 該当せず | あるかも | 561 | 軽快*[4] |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 憩室炎 | 高度 | 55 | 変更せず | なし | 66 | 回復 |
| | 3[redacted]/男 | プラセボ | 疼痛 | 中等度 | 13 | 変更せず | なし | 117 | 回復 |
| | 3[redacted]/男 | プラセボ | インフルエンザ | 中等度 | 132 | 休薬 | なし | 141 | 回復 |
| | 3[redacted]/男 | プラセボ | 突発難聴 | 中等度 | 290 | 変更せず | なし | 300 | 回復 |
| | 2[redacted]/女 | プラセボ | 骨壊死 | 中等度 | 132 | 中止 | なし | 425 | 回復 |
| | 3[redacted]/女 | プラセボ | 喘息 | 中等度 | 37 | 休薬 | なし | 42 | 回復 |
| | 3[redacted]/女 | プラセボ | 骨盤内感染 | 中等度 | 333 | 変更せず | なし | 347 | 回復 |
| | 4[redacted]/女 | プラセボ | 胃腸炎 | 中等度 | 92 | 休薬 | なし | 120 | 回復 |
| | 4[redacted]/女 | プラセボ | 子宮平滑筋腫 | 中等度 | 85 | 変更せず | なし | 134 | 回復 |
| | 2[redacted]/男 | プラセボ | 腸炎 | 軽度 | 152 | 変更せず | なし | 154 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6 DU | 上腕骨骨折 | 高度 | 44 | 休薬 | なし | 154 | 軽快 |
| | 2[redacted]/男 | 6 DU | 腸炎 | 中等度 | 96 | 該当せず | なし | 100 | 回復 |
| | 3[redacted]/女 | 6 DU | 子宮頚部上皮異形成 | 中等度 | 348 | 変更せず | なし | 396 | 回復 |
| | 3[redacted]/女 | 6 DU | 流産 | 中等度 | 246 | 変更せず | なし | 254 | 回復 |
| | 3[redacted]/女 | 6 DU | 椎間板突出 | 中等度 | 267 | 中止 | なし | 455 | 軽快 |
| | 4[redacted]/女 | 6 DU | 細菌性肺炎 | 中等度 | 328 | 該当せず | なし | 336 | 回復 |
| | 4[redacted]/女 | 6 DU | 血圧低下 | 中等度 | 343 | 変更せず | なし | 343 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12 DU | 肝機能異常 | 高度 | 82 | 中止 | なし | 131 | 回復 |
| | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 高度 | 82 | 中止 | なし | 131 | 回復 |
| | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 高度 | 82 | 中止 | なし | 131 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 12 DU | 胃癌 | 高度 | 114 | 中止 | なし | 142 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 肝障害 | 高度 | 309 | 該当せず | なし | 345 | 回復 |
| | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 高度 | 309 | 該当せず | なし | 326 | 回復 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 12 DU | 背部痛 | 高度 | 283 | 変更せず | なし | 330 | 回復 |
| | 2[redacted]/女 | 12 DU | 裂肛 | 中等度 | 84 | 変更せず | なし | 434 | 回復 |
| | 3[redacted]/女 | 12 DU | 流産 | 中等度 | 252 | 該当せず | なし | 265 | 回復 |
| | 3[redacted]/女 | 12 DU | 喘息 | 中等度 | 163 | 変更せず | なし | 176 | 回復 |
| | 4[redacted]/女 | 12 DU | 乳癌 | 中等度 | 392 | 中止 | なし | 450 | 回復 |
| | 4[redacted]/女 | 12 DU | 子宮頚部上皮異形成 | 中等度 | 379 | 変更せず | なし | 437 | 回復 |
| | 4[redacted]/男 | 12 DU | 関節鏡検査 | 中等度 | 162 | 変更せず | なし | 170 | 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 なし：関連なし，あるかも：関連あるかもしれない
*4 データベース固定後に追加報告で軽快となった（CTD 5.3.5.4-1 の 16.3.1.1-27）。
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-1

2) 海外試験

MT-04 試験，MT-02 試験の実薬群に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-25 に示した。

これらのうち，治験薬との因果関係が否定されなかった事象（重篤な副作用）は，MT-04 試験で発現した関節痛，喉頭浮腫，喘息（それぞれ 1 例 1 件），MT-02 試験で発現した浮動

性めまい，片頭痛（それぞれ 1 例 1 件）であった（CTD 5.3.5.4-2 の Table 6.12，CTD 5.3.5.4-3 の Table 6.13.a 参照）。これらの重篤な副作用の発現の経過（要旨）を CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.7-15 及び付表 2.7.6.8-15 に要約した。

**表 2.7.4.2-25　　海外試験の実薬群に発現した重篤な有害事象**

| MT-04 試験 | | | | MT-02 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象名（PT） | 実薬合計（557 例） | | | 有害事象名（PT） | 実薬合計（461 例） | | |
| | E | N | % | | E | N | % |
| リンパ節炎 | 1 | 1 | <1 | 腹痛 | 1 | 1 | <1 |
| 突発難聴 | 1 | 1 | <1 | 胆石症 | 1 | 1 | <1 |
| 円錐角膜 | 1 | 1 | <1 | 細菌感染 | 1 | 1 | <1 |
| 胃炎 | 1 | 1 | <1 | 蜂巣炎 | 1 | 1 | <1 |
| 虫垂炎 | 2 | 2 | <1 | 慢性扁桃炎 | 1 | 1 | <1 |
| 脳神経感染 | 1 | 1 | <1 | 胃腸炎 | 1 | 1 | <1 |
| 憩室炎 | 1 | 1 | <1 | 扁桃炎 | 1 | 1 | <1 |
| インフルエンザ | 1 | 1 | <1 | 脊椎骨折 | 1 | 1 | <1 |
| 皮膚化学熱傷 | 1 | 1 | <1 | 骨障害 | 1 | 1 | <1 |
| 脳振盪 | 1 | 1 | <1 | 浮動性めまい | 1 | 1 | <1 |
| 半月板障害* | 1 | 1 | <1 | てんかん | 1 | 1 | <1 |
| 関節痛 | 2 | 2 | <1 | 片頭痛 | 1 | 1 | <1 |
| 筋骨格痛 | 1 | 1 | <1 | 坐骨神経痛 | 1 | 1 | <1 |
| 腎仙痛 | 1 | 1 | <1 | 妊娠 | 1 | 1 | <1 |
| 喘息 | 2 | 2 | <1 | うつ病 | 1 | 1 | <1 |
| 喉頭浮腫 | 1 | 1 | <1 | 精巣捻転 | 1 | 1 | <1 |
| 肺塞栓症 | 1 | 1 | <1 | アデノイド切除 | 1 | 1 | <1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
* 本事象は発現当時の最新バージョンであった MedDRA（Ver.[redacted]）により meniscus injury（PT）として報告されたが，MedDRA/J（Ver.[redacted]）では LLT となっていたため，その上位の PT である meniscus lesion（半月板障害）を当てはめた。
引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.7-7，CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.8-7

3) 国内試験と海外試験の比較

重篤な副作用は，203-3-1 試験の実薬群では発現しなかった。一方，MT-04 試験では 3 例 3 件，MT-02 試験では 2 例 2 件発現した。

(3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

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，国内外を問わず発現しなかった。一方，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験では，海外試験でのみ発現した（計 5 例 5 件）。

### 2.7.4.2.1.7 他の重要な有害事象

(1) アナフィラキシー反応

1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1. 国内試験

203-3-2 試験ではプラセボ群に 1 例 1 件発現したが，実薬群には発現しなかった。

2. 海外試験

MT-06 試験ではアナフィラキシー反応は発現しなかった。

2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1. 国内試験

203-3-1 試験ではアナフィラキシー反応は発現しなかった。

2. 海外試験

MT-04 試験及び MT-02 試験ではアナフィラキシー反応は発現しなかった。

(2) 喘息

1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1. 国内試験

203-3-2 試験で発現した喘息を表 2.7.4.2-26 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（表 2.7.4.2-3 参照）。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 2.7.4.2-26　　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 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 喘息 | 軽度 | 190 | 中止 | 241 | なし | 357 | 軽快 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 喘息 | 軽度 | 100 | 中止 | 113 | なし | 133 | 軽快 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 6 DU | 喘息 | 中等度 | 21 | 中止 | 21 | なし | 36 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6 DU | 喘息 | 軽度 | 80 | 中止 | 83 | あるかも | 80 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 喘息 | 軽度 | 86 | 中止 | 90 | なし | 250 | 軽快 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 喘息 | 軽度 | 306 | 変更せず | － | なし | 338 | 回復 |
| [redacted] | 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-2

2. 海外試験

MT-06 試験では，有害事象としての喘息が，プラセボ群に 6 例（2%）6 件，6 DU 群に 11 例（3%）11 件，12 DU 群に 11 例（3%）14 件，計 28 例（3%）31 件発現した（CTD 5.3.5.1-2 の Table 4.2 参照）。これらのうち，因果関係が否定されなかった副作用としての喘息は，プラセボ群に 2 例（<1%）2 件，6 DU 群に 4 例（1%）4 件，12 DU 群に 1 例（<1%）1 件，計 7 例（<1%）7 件であった（CTD 5.3.5.1-2 の Table 4.8 参照）。

3. 国内試験と海外試験の比較

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は，203-3-2 試験に比べ，MT-06 試験でやや高かった。

203-3-2 試験では，プラセボ群と実薬群の発現率に差がなかったことから，有害事象としての喘息及び副作用としての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。また，MT-06 試験においても，プラセボ群と実薬群の発現率に大きな差はないと考えられた。

2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1. 国内試験

203-3-1 試験では，喘息（重篤な有害事象を除く）がプラセボ群に 50 例（18.2%）77 件，6 DU 群に 46 例（16.8%）92 件，12 DU 群に 60 例（21.7%）109 件，計 156 例（18.9%）278 件発現した（表 2.7.4.2-5，CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-1，表 12.4-4 参照）。

これらのうち，投与中止の原因となった喘息は，プラセボ群の 4 例（1.5%）4 件，6 DU 群の 1 例（0.4%）1 件，12 DU 群の 6 例（2.2%）6 件，計 11 例（1.3%）11 件（CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-2 参照），休薬の原因となった喘息は，プラセボ群の 2 例（0.7%）2 件，6 DU 群の 1 例（0.4%）1 件，12 DU 群の 3 例（1.1%）3 件，計 6 例（0.7%）6 件であった（CTD 5.3.5.4-1

の表 12.4-3 参照）。

また，203-3-1 試験で発現した喘息のうち，治験薬との因果関係が否定されなかった副作用としての喘息は，プラセボ群の 5 例（1.8%）7 件，6 DU 群の 3 例（1.1%）5 件，12 DU 群の 5 例（1.8%）6 件，計 13 例（1.6%）18 件であった（CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-4 参照）。これらのうち投与中止の原因となったものは，プラセボ群の 1 例（0.4%）1 件，12 DU 群の 2 例（0.7%）2 件，計 3 例（0.4%）3 件（CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-2 参照），休薬の原因となったものは，6 DU 群の 1 例（0.4%）1 件のみであった（CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-3 参照）。

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は，プラセボ群と実薬群（6 DU 群及び 12 DU 群）との間で差はなく，また，6 DU 群と 12 DU 群との間にも差はなかった。

本治験で発現した喘息の転帰はいずれも回復であった。

2. 海外試験

HDM アレルギー性喘息患者を対象とした MT-04 試験では，喘息，喘息の悪化，胸部不快感，胸部絞扼感，咳嗽，労作性呼吸困難，運動誘発喘息，喘鳴が「喘息又は呼吸器に関連した事象」として取り上げられ，「喘息」として集計された。その結果，MT-04 試験では喘息が，プラセボ群に 38 例（14%）49 件，6 DU 群に 33 例（12%）44 件，12 DU 群に 28 例（10%）33 件，計 99 例（12%）126 件発現した（CTD 5.3.5.4-2 の Panel 10-10 参照）。これらのうち，副作用としての喘息は，プラセボ群に 5 例（2%）6 件，6 DU 群に 7 例（3%）7 件，12 DU 群に 5 例（2%）6 件であった。副作用としての喘息の発現率は投与群間で差がなかった（CTD 5.3.5.4-2 の 10.5.2，Panel 10-10 参照）。

また，HDM アレルギー性喘息患者を対象としたもう一つの MT-02 試験では，喘息に関連した事象，すなわち，鎮痛剤喘息症候群，喘息，運動誘発喘息，遅発性喘息，喘息クリーゼ，気管支反応性亢進，気管支痙攣，小児喘息，喘息発作重積（いずれも PT）として報告され，かつ，あらかじめ治験実施計画書に規定された 3 つの基準（1. 喘息のため経口ステロイドの使用を必要とした，2. 喘息のため予定外の日時に治験実施施設を訪問した，3. 喘息の悪化のため入院した）のいずれか 1 つ以上を満たす事象が治験実施計画書で規定された喘息として集計された。その結果，MT-02 試験では治験薬投与後に発現した喘息は，プラセボ群 4 例（3%）5 件，1 DU 群 10 例（7%）11 件，3 DU 群 10 例（6%）13 件，6 DU 群 13 例（8%）19 件，計 37 例（6%）48 件であった（CTD 5.3.5.4-3 の Table 6.41.a 参照）。

3. 国内試験と海外試験の比較

有害事象としての喘息の取り上げ方については，203-3-1 試験と MT-04 試験との間に大きな違いはなかったが，その他の試験間には有害事象としての取り上げ方に違いがあるため，直接的な比較は適切ではないと考えた。

203-3-1 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投与群間で大きな差がなかったことから，喘息の発現において実薬投与の影響はほとんどないものと考えられた。なお，203-3-1 試験と同じ投与量を用いて海外で実施された MT-04 試験でも，副作用としての喘息の発現率は，投与群間で大きな差はなかったが，MT-02 試験では，有

害事象としての喘息の発現率は，プラセボ群に比べ，実薬群でやや高かった。

3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

喘息については，有害事象としての取り上げ方に違いがあるため，直接的な比較は適切ではないと考えた。しかし，6 DU 及び 12 DU の安全性が検討された国内外の各試験（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。

(3) 投与中止の原因となった有害事象

1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1. 国内試験

203-3-2 試験で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 2.7.4.2-27 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（表 2.7.4.2-3 参照）。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 2.7.4.2-27　　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 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 蕁麻疹 | 中等度 | 60 | 61 | あるかも | 86 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | プラセボ | 湿疹 | 軽度 | 272 | 316 | なし | 351 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 蕁麻疹 | 軽度 | 48 | 93 | あるかも | 200 | 不明 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 6 DU | 口唇浮腫 | 中等度 | 11 | 12 | あり | 15 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6 DU | 悪心 | 軽度 | 22 | 48 | あるかも | 49 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6 DU | 口腔浮腫 | 軽度 | 14 | 17 | あり | 16 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12 DU | 薬疹 | 軽度 | 139 | 169 | あるかも | 209 | 回復 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 12 DU | 胸部不快感 | 軽度 | 19 | 42 | あるかも | 40 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-3

2. 海外試験

MT-06 試験で投与中止の原因となった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-28 に示した。

MT-06 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 7 例（2%）8 件，6 DU 群に 10 例（3%）14 件，12 DU 群に 13 例（4%）28 件，計 30 例（3%）50 件発現した。Kaplan-Meier プロットによる解析の結果，投与中止の原因となった有害事象の発現率は，プラセボ群に比べ，6 DU 群及び 12 DU 群で高く，また投与中止に至るまでの時間が速かった。

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）を表 2.7.4.2-29 に示した。

MT-06 試験で投与中止の原因となった副作用は，プラセボ群に 1 例 1 件，6 DU 群に 9 例 13 件，12 DU 群に 12 例 27 件発現した。これらのうち，重症度が高度のものが，6 DU 群に 1 例 1 件（喘息），12 DU 群に 2 例 3 件（咽喉刺激感，口腔浮腫，口腔内痛）発現した。MT-06 試験で投与中止の原因となった副作用のうち重篤なものはなかった。

**表 2.7.4.2-28　　MT-06 試験で投与中止の原因となった有害事象の発現状況**

| 有害事象名（PT） | プラセボ（338 例） | | | 6 DU（336 例） | | | 12 DU（318 例） | | | 実薬合計（654 例） | | | 合計（992 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 合計 | 8 | 7 | 2 | 14 | 10 | 3 | 28 | 13 | 4 | 42 | 23 | 4 | 50 | 30 | 3 |
| 心筋梗塞 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| 頻脈 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 眼瞼浮腫 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 2 | 2 | <1 | 2 | 2 | <1 |
| 嚥下障害 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 歯肉浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 歯肉痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 口唇浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 口唇腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 悪心 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 口腔浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | <1 | 2 | 2 | <1 | 2 | 2 | <1 |
| 口腔内痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 口腔そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 2 | 2 | <1 | 2 | 2 | <1 |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 口内炎 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 2 | 2 | <1 | 3 | 3 | <1 |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 2 | 2 | <1 | 2 | 2 | <1 |
| 舌浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 副鼻腔炎 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| ウイルス感染 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| 下肢骨折 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| 非ホジキンリンパ腫 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| 失声症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| うつ病 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| 喘息 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 発声障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | <1 | 1 | 1 | <1 | 3 | 3 | <1 | 3 | 3 | <1 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 鼻閉塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 鼻漏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 咽喉刺激感 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 2 | 2 | <1 | 2 | 2 | <1 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 発疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.5-8

**表 2.7.4.2-29　　MT-06 試験で投与中止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 | 重篤度 |
|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 口内炎 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 喘息 | 高度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6 DU | 消化不良 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6 DU | 呼吸困難 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 嚥下障害 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6 DU | 口内炎 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 口唇腫脹 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 6[redacted]/男 | 6 DU | 上腹部痛 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 咽喉刺激感 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6 DU | 口腔そう痒症 | 軽度 | 非重篤 |
| | | | 舌腫脹 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6 DU | 口唇浮腫 | 軽度 | 非重篤 |
| | | | 口腔カンジダ症 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6 DU | 呼吸困難 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 12 DU | 咽喉刺激感 | 高度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 口腔浮腫 | 高度 | 非重篤 |
| | | | 口腔内痛 | 高度 | 非重篤 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12 DU | 舌腫脹 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 口の錯感覚 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 呼吸困難 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 多汗症 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 12 DU | 発声障害 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 失声症 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12 DU | じん麻疹 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 悪心 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 発疹 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | そう痒症 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 12 DU | 口腔浮腫 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 舌浮腫 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 口腔そう痒症 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | アレルギー性鼻炎 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 歯肉浮腫 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 歯肉痛 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12 DU | 鼻出血 | 軽度 | 非重篤 |
| | | | 頭痛 | 軽度 | 非重篤 |
| | | | 鼻閉塞 | 軽度 | 非重篤 |
| | | | 鼻漏 | 軽度 | 非重篤 |
| | | | 疲労 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12 DU | 味覚異常 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12 DU | 口内炎 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12 DU | 傾眠 | 軽度 | 非重篤 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.5-9

3. 国内試験と海外試験の比較

海外試験では投与中止の原因となった有害事象は，重篤な有害事象等を除外せず，すべ

て含めて集計された。比較のため，203-3-2 試験で投与中止の原因となった有害事象について，重篤な有害事象及び投与中止の原因となった喘息を除外せず，すべて含めて集計すると，プラセボ群 9 例（2.8%）9 件，6 DU 群 7 例（2.2%）8 件，12 DU 群 5 例（1.6%）7 件，計 21 例（2.2%）24 件であった（除外対象となった重篤な有害事象及び喘息については表 2.7.4.2-3，表 2.7.4.2-22，表 2.7.4.2-26 参照）。

投与中止の原因となった有害事象の発現率は，12 DU 群では 203-3-2 試験（1.6%）に比べ，MT-06 試験（4%）でやや高かったが，6 DU 群では大きな差はなかった（203-3-2 試験：2.2%，MT-06 試験：3%）。

投与中止の原因となった有害事象の発現率は，203-3-2 試験では投与群間で差がなかったが，MT-06 試験では，プラセボ群に比べ，6 DU 群及び 12 DU 群でやや高かった。

2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1. 国内試験

203-3-1 試験で投与中止の原因となった有害事象を表 2.7.4.2-30 に示した。

投与中止の原因となった有害事象（重篤な有害事象を除く）が，プラセボ群に 7 例（2.6%）11 件，6 DU 群に 8 例（2.9%）13 件，12 DU 群に 14 例（5.1%）28 件，計 29 例（3.5%）52 件発現した（表 2.7.4.2-5 参照）。これらのうち，投与中止の原因となった副作用（重篤な副作用を除く）は，プラセボ群に 3 例（1.1%）7 件，6 DU 群に 3 例（1.1%）5 件，12 DU 群に 6 例（2.2%）19 件，計 12 例（1.5%）31 件であった。

投与中止の原因となった副作用で重症度が高度のものはなかった。重症度が中等度の事象は，プラセボ群に 2 例（0.7%）3 件（喘息，肝機能異常，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加），6 DU 群に 2 例（0.7%）2 件（口腔内痛，メニエール病），12 DU 群に 4 例（1.4%）5 件（食道炎，嘔吐，腹痛，喘息 2 件），計 8 例（1.0%）10 件であった。

本治験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又は軽快であった。

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，6 DU 群に比べ 12 DU 群でやや高かった。

**表 2.7.4.2-30　　203-3-1 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 | 喘息 | 中等度 | 62 | 63 | あるかも | 67 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 肝機能異常 | 中等度 | 455 | 460 | あるかも | 484 | 回復 |
| | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 中等度 | 455 | 460 | あるかも | 484 | 回復 |
| | | | γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | 455 | 460 | あるかも | 484 | 回復 |
| | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | 455 | 460 | あるかも | 462 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | 168 | 302 | あるかも | 365 | 軽快 |
| | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | 168 | 302 | あるかも | 365 | 軽快 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 喘息 | 中等度 | 269 | 273 | なし | 288 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 喘息 | 中等度 | 358 | 365 | なし | 374 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 喘息 | 中等度 | 204 | 208 | なし | 232 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | プラセボ | 肋骨骨折 | 中等度 | 428 | 428 | なし | 464 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 口腔内痛 | 中等度 | 11 | 15 | あり | 12 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6 DU | メニエール病 | 中等度 | 173 | 183 | あるかも | 218 | 軽快 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 6 DU | 咽頭浮腫 | 軽度 | 15 | 29 | あり | 23 | 回復 |
| | | | 舌腫脹 | 軽度 | 15 | 29 | あり | 64 | 回復 |
| | | | 口の感覚鈍麻 | 軽度 | 15 | 29 | あり | 99 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6 DU | 貧血 | 中等度 | 326 | 342 | なし | 426 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6 DU | 喘息 | 軽度 | 17 | 21 | なし | 29 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6 DU | アトピー性皮膚炎 | 軽度 | 213 | 215 | なし | 240 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 鼻閉 | 軽度 | 98 | 139 | なし | 153 | 軽快 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 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 | 274 | 277 | なし | 309 | 回復 |
| | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | 274 | 277 | なし | 309 | 回復 |
| | | | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 軽度 | 274 | 277 | なし | 281 | 回復 |
| | | | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 軽度 | 274 | 277 | なし | 309 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12 DU | 食道炎 | 中等度 | 18 | 39 | あり | 35 | 回復 |
| [redacted] | 6[redacted]/女 | 12 DU | 嘔吐 | 中等度 | 85 | 110 | あり | 110 | 回復 |
| | | | 腹痛 | 中等度 | 85 | 110 | あり | 110 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12 DU | 喘息 | 中等度 | 22 | 25 | あり | 32 | 回復 |
| [redacted] | 6[redacted]/女 | 12 DU | 喘息 | 中等度 | 280 | 281 | あるかも | 295 | 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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-2

表 2.7.4.2-30　　203-3-1 試験で投与中止の原因となった有害事象 （続き）

| 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] | 2[redacted]/女 | 12 DU | 顔面浮腫 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 鼻閉 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 11 | 回復 |
| | | | 咽喉刺激感 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 口唇そう痒症 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 耳そう痒症 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 口腔浮腫 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 口の錯感覚 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | くしゃみ | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 鼻漏 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 11 | 回復 |
| | | | 眼瞼浮腫 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 口唇浮腫 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 呼吸困難 | 軽度 | 21 | 21 | あるかも | 29 | 回復 |
| | | | 口唇浮腫 | 軽度 | 21 | 21 | あるかも | 29 | 回復 |
| | | | 口腔浮腫 | 軽度 | 21 | 21 | あるかも | 29 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12 DU | 喘息 | 中等度 | 80 | 115 | なし | 145 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12 DU | 喘息 | 中等度 | 257 | 272 | なし | 275 | 回復 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 12 DU | 喘息 | 中等度 | 239 | 255 | なし | 267 | 回復 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 12 DU | 喘息 | 中等度 | 32 | 36 | なし | 43 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 12 DU | 潰瘍性大腸炎 | 中等度 | 1 | 237 | なし | 281 | 軽快 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 気管支炎 | 中等度 | 401 | 406 | なし | 412 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12 DU | 甲状腺機能亢進症 | 軽度 | 8 | 8 | なし | 15 | 軽快 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12 DU | γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | 89 | 90 | なし | 131 | 回復 |
| | | | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 軽度 | 89 | 90 | なし | 112 | 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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-2

2. 海外試験

海外試験で投与中止の原因となった有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-31 に示した。

MT-04 試験では, 投与中止の原因となった有害事象の発現率に用量相関性が認められた。一方，MT-02 試験では用量相関性は認められなかった。

**表 2.7.4.2-31　　海外試験で投与中止の原因となった有害事象の発現状況**

| | MT-04 試験 | | | | MT-02 試験 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| プラセボ（277 例） | 10 | 8 | 3 | プラセボ（143 例） | 4 | 1 | <1 |
| 6 DU（275 例） | 23 | 12 | 4 | 1 DU（146 例） | 8 | 5 | 3 |
| 12 DU（282 例） | 46 | 25 | 9 | 3 DU（159 例） | 11 | 9 | 6 |
| 実薬合計（557 例） | 69 | 37 | 7 | 6 DU（156 例） | 5 | 5 | 3 |
| 合計（834 例） | 79 | 45 | 5 | 実薬合計（461 例） | 24 | 19 | 4 |
| | | | | 合計（604 例） | 28 | 20 | 3 |

引用元：CTD2.7.6 の付表 2.7.6.7-8，CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.8-8

3. 国内試験と海外試験の比較

海外試験では投与中止の原因となった有害事象は，重篤な有害事象を除外せず，すべて含めて集計された。比較のため，203-3-1 試験で投与中止の原因となった有害事象について，重篤な有害事象を除外せず，すべて含めて集計すると，プラセボ群 8 例（2.9%）12 件，6 DU 群 9 例（3.3%）14 件，12 DU 群 17 例（6.2%）33 件，計 34 例（4.1%）59 件であった（除外対象となった重篤な有害事象については表 2.7.4.2-5，表 2.7.4.2-24 参照）。

投与中止の原因となった有害事象の発現率は，6 DU 群では，203-3-1 試験（3.3%）と MT-04 試験（4%）との間に大きな差はなかったが，12 DU 群では，203-3-1 試験（6.2%）に比べ MT-04 試験（9%）でやや高かった。また，MT-02 試験の 6 DU 群における投与中止の原因となった有害事象の発現率（3%）は，203-3-1 試験（3.3%）及び MT-04 試験（4%）における発現率と差がなかった。

なお，203-3-1 試験及び MT-04 試験ともに，投与中止の原因となった有害事象の発現率は，6 DU 群に比べ，12 DU 群で高かった。

3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

投与中止の原因となった有害事象（重篤な有害事象を除外せず，すべて含めて集計）の発現率は，国内試験では，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした 203-3-2 試験（プラセボ群：2.8%，6 DU 群：2.2%，12 DU 群：1.6%）に比べ，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした 203-3-1 試験（プラセボ群：2.9%，6 DU 群：3.3%，12 DU 群：6.2%）の 12 DU 群で高かったが，6 DU 群では大きな差はなかった。同様に，海外試験においても，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした MT-06 試験（プラセボ群：2%，6 DU：3%，12 DU 群 4%）に比べ，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした MT-04 試験（プラセボ群：3%，6 DU 群：4%，12 DU 群：9%）の 12 DU 群で高かったが，6 DU 群では大きな差はなかった。

なお，MT-02 試験の 6 DU 群における発現率（3%）は，国内外の 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の 6 DU 群における発現率（203-3-2 試験：2.2%，MT-06 試験：3%，203-3-1 試験：3.3%，MT-04 試験：4%）と大きな差はなかった。

(4) 休薬の原因となった副作用

1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1. 国内試験

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 2.7.4.2-32 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（表 2.7.4.2-3 参照）。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 2.7.4.2-32　　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 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 口内炎 | 軽度 | 158 | 8 | あるかも | 169 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 口唇浮腫 | 中等度 | 132 | 2 | あるかも | 135 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 6 DU | 喘鳴 | 中等度 | 15 | 1 | あり | 15 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6 DU | 蕁麻疹 | 軽度 | 45 | 5 | あるかも | 55 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6 DU | 浮動性めまい | 軽度 | 1 | 7 | あるかも | 12 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 6 DU | 舌炎 | 軽度 | 362 | 1 | あるかも | 364 | 回復 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 6 DU | 嘔吐 | 軽度 | 19 | 7 | あるかも | 29 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 6 DU | 口腔浮腫 | 軽度 | 10 | 1 | あり | 174 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6 DU | 咽頭炎 | 軽度 | 10 | 6 | あるかも | 17 | 回復 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 6 DU | 口腔浮腫 | 軽度 | 10 | 1 | あり | 42 | 回復 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 12 DU | 胸痛 | 中等度 | 8 | 8 | あるかも | 8 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 12 DU | 口腔浮腫 | 中等度 | 17 | 9 | あり | 19 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-4

表 2.7.4.2-32　　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 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 12 DU | 舌炎 | 軽度 | 157 | 1 | あるかも | 157 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 口の感覚鈍麻 | 軽度 | 87 | 8 | あるかも | 116 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 口内炎 | 軽度 | 224 | 4 | あるかも | 228 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12 DU | 口腔浮腫 | 軽度 | 10 | 2 | あり | 14 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-4

2. 海外試験

MT-06 試験で休薬の原因となった副作用の発現状況を表 2.7.4.2-33 に示した。

休薬の原因となった副作用が，プラセボ群に 5 例（1%）8 件，6 DU 群に 4 例（1%）5 件，12 DU 群に 12 例（4%）21 件，計 21 例（2%）34 件発現した。発現率はプラセボ群及び 6 DU 群に比べ，12 DU 群で高かった。

表 2.7.4.2-33　　MT-06 試験で休薬の原因となった副作用の発現状況

| | MT-06 試験 | | |
|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| プラセボ（338 例） | 8 | 5 | 1 |
| 6 DU（336 例） | 5 | 4 | 1 |
| 12 DU（318 例） | 21 | 12 | 4 |
| 実薬合計（654 例） | 26 | 16 | 2 |
| 合計（992 例） | 34 | 21 | 2 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.5-10

3. 国内試験と海外試験の比較

海外試験では休薬の原因となった副作用は，重篤な副作用を除外せず，すべて含めて集計された。203-3-2 試験では休薬の原因となった副作用の集計に際しては，重篤な副作用を除外することとしていたが，重篤な副作用は発現しなかった（表 2.7.4.2-3 参照）ため，重篤な副作用の除外の有無にかかわらず，集計値に変化はなかった。

休薬の原因となった副作用の発現率は，6 DU 群では，MT-06 試験（1%）に比べ，203-3-2 試験（4.5%）で高かったが，12 DU 群（203-3-2 試験：4.5%，MT-06：4%）では大きな差はなかった。

なお，休薬の原因となった副作用の発現率は，203-3-2 試験では 6 DU 群（4.5%）と 12 DU 群（4.5%）との間に差はなかったが，MT-06 試験では，6 DU 群（1%）に比べ，12 DU 群（4%）で高かった。

2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1. 国内試験

203-3-1 試験で休薬の原因となった副作用（重篤な副作用を除く）を表 2.7.4.2-34 に示した。

休薬の原因となった副作用が，プラセボ群に 8 例（2.9%）13 件，6 DU 群に 7 例（2.6%）9 件，12 DU 群に 5 例（1.8%）11 件，計 20 例（2.4%）33 件発現した（表 2.7.4.2-5 参照）。発現率は，投与群間で差がなかった。

実薬群において休薬の原因となった副作用のうち，6 DU 群の 2 例（0.7%）2 件（胃炎，喘息），12 DU 群の 2 例（0.7%）4 件（口腔咽頭不快感，口腔内不快感，口唇腫脹，口腔浮腫）は重症度が中等度であったが，その他はいずれも軽度であった。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最も多かった事象は口腔内不快感（4 例 4 件）であった。

本治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 2.7.4.2-34　　203-3-1 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] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 口唇浮腫 | 軽度 | 98 | 2 | あり | 99 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 悪心 | 軽度 | 3 | 1 | あるかも | 10 | 回復 |
| | | | 胃炎 | 軽度 | 3 | 1 | あるかも | 10 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 蕁麻疹 | 軽度 | 120 | 7 | あるかも | 127 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 頭痛 | 軽度 | 17 | 7 | あるかも | 43 | 回復 |
| | | | 副鼻腔炎 | 軽度 | 102 | 5 | あるかも | 108 | 回復 |
| | | | 頭痛 | 軽度 | 209 | 1, 1 | あるかも | 220 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 口内炎 | 軽度 | 27 | 7 | あるかも | 35 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 頻尿 | 軽度 | 3 | 1 | あるかも | 4 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 口内炎 | 軽度 | 144 | 2 | あるかも | 145 | 回復 |
| | | | 口内炎 | 軽度 | 198 | 4 | あるかも | 201 | 回復 |
| | | | 口内炎 | 軽度 | 419 | 2 | あるかも | 420 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 口内炎 | 軽度 | 325 | 5 | あるかも | 329 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 6 DU | 胃炎 | 中等度 | 39 | 7 | あるかも | 84 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6 DU | 喘息 | 中等度 | 159 | 8 | あるかも | 191 | 回復 |
| | | | 気管支炎 | 軽度 | 159 | 8 | あるかも | 191 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6 DU | 口内炎 | 軽度 | 16 | 3 | あり | 64 | 回復 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 6 DU | 口腔そう痒症 | 軽度 | 1 | 37 | あり | 176 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 咽喉刺激感 | 軽度 | 2 | 1 | あり | 87 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6 DU | 口唇腫脹 | 軽度 | 276 | 2 | あり | 276 | 回復 |
| | | | 口腔内不快感 | 軽度 | 276 | 2 | あり | 276 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 6 DU | 口腔浮腫 | 軽度 | 383 | 5 | あるかも | 389 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 口腔咽頭不快感 | 中等度 | 71 | 15 | あるかも | 86 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12 DU | 口腔内不快感 | 中等度 | 2 | 1 | あるかも | 50 | 回復 |
| | | | 口唇腫脹 | 中等度 | 4 | 1 | あるかも | 50 | 回復 |
| | | | 口腔浮腫 | 中等度 | 6 | 1 | あるかも | 50 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 12 DU | 口腔内不快感 | 軽度 | 10 | 2 | あり | 75 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 12 DU | 口内炎 | 軽度 | 230 | 11 | あるかも | 242 | 回復 |
| | | | 口腔内不快感 | 軽度 | 261 | 2, 2 | あるかも | 276 | 回復 |
| | | | 口内炎 | 軽度 | 297 | 3 | あるかも | 299 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12 DU | 貧血 | 軽度 | 168 | 14, 14 | あるかも | 420 | 回復 |
| | | | ヘモグロビン減少 | 軽度 | 168 | 14, 14 | あるかも | 420 | 回復 |
| | | | ヘマトクリット減少 | 軽度 | 168 | 14, 14 | あるかも | 420 | 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
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-3

2. 海外試験

海外試験で休薬の原因となった副作用の発現状況を表 2.7.4.2-35 に示した。

休薬の原因となった副作用が MT-04 試験では，プラセボ群に 4 例（1%）4 件，6 DU 群に 10 例（4%）12 件，12 DU 群に 14 例（5%）24 件，計 28 例（3%）40 件発現した。発現

率は 6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

また，休薬の原因となった副作用が MT-02 試験では，プラセボ群に 2 例（1%）2 件，1 DU 群に 2 例（1%）3 件，3 DU 群に 9 例（6%）18 件，6 DU 群に 1 例（1%）1 件，計 14 例（2%）24 件発現した。発現率に用量相関性は認められなかった。

**表 2.7.4.2-35　　海外試験で休薬の原因となった副作用の発現状況**

| | MT-04 試験 | | | | MT-02 試験 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| プラセボ（277 例） | 4 | 4 | 1 | プラセボ（143 例） | 2 | 2 | 1 |
| 6 DU（275 例） | 12 | 10 | 4 | 1 DU（146 例） | 3 | 2 | 1 |
| 12 DU（282 例） | 24 | 14 | 5 | 3 DU（159 例） | 18 | 9 | 6 |
| 実薬合計（557 例） | 36 | 24 | 4 | 6 DU（156 例） | 1 | 1 | 1 |
| 合計（834 例） | 40 | 28 | 3 | 実薬合計（461 例） | 22 | 12 | 3 |
| | | | | 合計（604 例） | 24 | 14 | 2 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.7-9，CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.8-9

3. 国内試験と海外試験の比較

海外試験では休薬の原因となった副作用は，重篤な副作用を除外せず，すべて含めて集計された。203-3-1 試験では休薬の原因となった副作用の集計に際しては，重篤な副作用を除外することとしていたが，重篤な副作用は発現しなかった（表 2.7.4.2-24 参照）ため，重篤な副作用の除外の有無にかかわらず，集計値に変化はなかった。

休薬の原因となった副作用の発現率は，6 DU 群（203-3-1 試験 : 2.6%，MT-04 試験 : 4%）及び 12 DU 群（203-3-1 試験：1.8%，MT-04 試験：5%）ともに，MT-04 試験で高かった。しかし，国内試験，海外試験ともに，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，MT-02 試験の 6 DU 群における発現率は 1%であり，203-3-1 試験及び MT-04 試験における発現率に比べ低かった。

3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

休薬の原因となった副作用（重篤な副作用等を除外せず，すべて含めて集計）の発現率は，国内試験では，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした 203-3-2 試験（プラセボ群：1.6%，6 DU 群：4.5%，12 DU 群：4.5%）に比べ，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした 203-3-1 試験（プラセボ群：2.9%，6 DU 群：2.6%，12 DU 群：1.8%）で低かった。一方，海外試験では，6 DU 群における発現率は，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした MT-06 試験（6 DU 群：1%）に比べ，HDM アレルギー性喘息患者を対象とした MT-04 試験（6 DU 群：4%）で高かったが，12 DU 群における発現率は，MT-06 試験（12 DU 群 : 4%）と MT-04 試験（12 DU 群：5%）との間に大きな差はなかった。

なお, HDM アレルギー性喘息患者を対象とした MT-02 試験の 6 DU 群における発現率（1%）は，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした MT-06 試験における発現率（1%）と同じであ

った。

#### 2.7.4.2.1.8 副作用の重症度

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-2 試験における副作用の重症度別発現状況を表 2.7.4.2-36 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（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.1.8 参照）。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 2.7.4.2-36　　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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-6

2) 海外試験

MT-06 試験における副作用の重症度別発現状況を表 2.7.4.2-37 に示した。

MT-06 試験では高度の副作用が 8 例（<1%）9 件発現した。MT-06 試験で発現した高度の副作用を表 2.7.4.2-38 に示した。

高度の副作用の発現率は，6 DU 群では 1%未満，12 DU 群では 2%であった。プラセボ群では発現しなかった。

高度の副作用で重篤な事象はなかった。

**表 2.7.4.2-37　　MT-06 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（338 例） | 77 | 41 | 12 | 19 | 13 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| 6 DU（336 例） | 351 | 147 | 44 | 47 | 27 | 8 | 3 | 3 | <1 |
| 12 DU（318 例） | 364 | 149 | 47 | 87 | 37 | 12 | 6 | 5 | 2 |
| 実薬合計（654 例） | 715 | 296 | 45 | 134 | 64 | 10 | 9 | 8 | 1 |
| 合計（992 例） | 792 | 337 | 34 | 153 | 77 | 8 | 9 | 8 | <1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.5-11

**表 2.7.4.2-38 MT-06 試験で発現した高度の副作用**

| 副作用名（PT） | 投与群 | 重篤性 |
|---|---|---|
| 喘息 | 6 DU | 非重篤 |
| 口唇腫脹 | 6 DU | 非重篤 |
| 咳嗽 | 6 DU | 非重篤 |
| 咽喉刺激感 | 12 DU | 非重篤 |
| 咽喉刺激感 | 12 DU | 非重篤 |
| 口腔そう痒症 | 12 DU | 非重篤 |
| 口唇浮腫 | 12 DU | 非重篤 |
| 口腔浮腫 | 12 DU | 非重篤 |
| 口腔内痛 | 12 DU | 非重篤 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.5-12

3) 国内試験と海外試験の比較

203-3-2 試験では高度の副作用は発現しなかった。一方，MT-06 試験では，約 1%の発現率で高度の副作用が認められた。これは，国内と海外の重症度における「高度」の基準に若干の違いがあることが影響した可能性が考えられた（表 2.7.4.1-2 参照）。

海外で発現した高度の副作用で重篤なものはなく，これらの多くは投与部位に関連した局所反応であった。

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-1 試験における副作用の重症度別発現状況を表 2.7.4.2-39 に示した。

高度の副作用は実薬群には発現しなかったが，プラセボ群に 1 例（0.4%）3 件発現した。これらの事象は，同一被験者に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，自己免疫性肝炎であった。これらは重篤な事象となった（表 2.7.4.2-24 参照）。

203-3-1 試験で発現したすべての副作用のうち，95.3%（879 件/922 件）が軽度であった。

**表 2.7.4.2-39 203-3-1 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（274 例） | 126 | 63 | 23.0 | 9 | 8 | 2.9 | 3 | 1 | 0.4 |
| 6 DU（274 例） | 358 | 162 | 59.1 | 13 | 10 | 3.6 | 0 | 0 | 0.0 |
| 12 DU（276 例） | 395 | 171 | 62.0 | 18 | 14 | 5.1 | 0 | 0 | 0.0 |
| 実薬合計（550 例） | 753 | 333 | 60.5 | 31 | 24 | 4.4 | 0 | 0 | 0.0 |
| 合計（824 例） | 879 | 396 | 48.1 | 40 | 32 | 3.9 | 3 | 1 | 0.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-6

2) 海外試験

MT-04 試験及び MT-02 試験における副作用の重症度別発現率を表 2.7.4.2-40 に示した。また，これらの海外試験で発現した高度の副作用を表 2.7.4.2-41 に示した。

高度の副作用が，MT-04 試験のプラセボ群に 3 例（1%）3 件，6 DU 群に 2 例（<1%）2 件，12 DU 群に 6 例（2%）7 件発現し（CTD 5.3.5.4-2 の Panel 10-7 参照），MT-02 試験では 1 DU 群に 2 例（1%）2 件，3 DU 群に 2 例（1%）2 件，6 DU 群に 1 例（<1%）1 件発現した（CTD 5.3.5.4-3 の Table 6.16.a 参照）。これらのうち，MT-02 試験の 1 DU 群及び 3 DU 群に発現した片頭痛及び浮動性めまいは重篤な事象となったが，他はいずれも非重篤な事象であった。重篤な事象となった片頭痛及び浮動性めまいについては，発現の経過（要旨）を CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.7-15 及び付表 2.7.6.8-15 に要約した。

**表 2.7.4.2-40　　海外試験における副作用の重症度別発現率**

| | MT-04 試験 | | | | MT-02 試験 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | 中等度 | 高度 | | 軽度 | 中等度 | 高度 |
| プラセボ（277 例） | 13 | 4 | 1 | プラセボ（143 例） | 12 | 3 | 0 |
| 6 DU（275 例） | 36 | 8 | <1 | 1 DU（146 例） | 21 | 3 | 1 |
| 12 DU（282 例） | 40 | 11 | 2 | 3 DU（159 例） | 30 | 11 | 1 |
| 実薬合計（557 例） | 38 | 10 | 1 | 6 DU（156 例） | 36 | 9 | <1 |
| 合計（834 例） | 30 | 8 | 1 | 実薬合計（461 例） | 29 | 8 | 1 |
| | | | | 合計（604 例） | 25 | 7 | <1 |

表中の数値は発現率（%）を表す。
引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.7-10，CTD2.7.6 の付表 2.7.6.8-10

**表 2.7.4.2-41　　海外試験で発現した高度の副作用**

| | 副作用名（PT） | 投与群 | 重篤性 |
|---|---|---|---|
| MT-04 試験 | びらん性食道炎 | プラセボ | 重篤 |
| | 肝細胞損傷 | プラセボ | 重篤 |
| | 喘息 | プラセボ | 非重篤 |
| | 疲労 | 6 DU | 非重篤 |
| | 気管炎 | 6 DU | 非重篤 |
| | 嚥下障害 | 12 DU | 非重篤 |
| | 口腔浮腫 | 12 DU | 非重篤 |
| | 口腔そう痒症 | 12 DU | 非重篤 |
| | 顎下腺腫大 | 12 DU | 非重篤 |
| | 舌浮腫 | 12 DU | 非重篤 |
| | 喘息 | 12 DU | 非重篤 |
| | アレルギー性鼻炎 | 12 DU | 非重篤 |
| MT-02 試験 | 片頭痛 | 1 DU | 重篤 |
| | 顔面浮腫 | 1 DU | 非重篤 |
| | 浮動性めまい | 3 DU | 重篤 |
| | 胸部不快感 | 3 DU | 非重篤 |
| | そう痒症 | 6 DU | 非重篤 |

引用元：CTD2.7.6 の付表 2.7.6.7-11，CTD2.7.6 の付表 2.7.6.8-11

3) 国内試験と海外試験の比較

203-3-1 試験の実薬群には高度の副作用は発現しなかった。一方，海外試験（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。これは，国内と海外の重症度における「高度」の基準に若干の違いがあることが影響した可能性が考えられた（表 2.7.4.1-2 参照）。

(3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

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。一方，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。

### 2.7.4.2.1.9 SOC 別副作用の解析

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-2 試験における SOC 別副作用の発現状況を，実薬合計における発現率順に表 2.7.4.2-42 に示した。

実薬合計で 5%以上の発現率を示した SOC 別副作用は，「胃腸障害」（50.2%，プラセボ：7.2%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（26.0%，プラセボ：2.8%），「耳および迷路障害」（7.5%，プラセボ：0.9%）であった。これらの SOC 別副作用の発現率は，プラセボ群に比べ，いずれも 5%以上高かった（差：それぞれ 43.0%，23.2%，6.6%）。

SOC 別副作用の発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-42　　203-3-2 試験における SOC 別副作用の発現状況**

| 副作用名（SOC） | 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 | % |
| 胃腸障害 | 31 | 23 | 7.2 | 250 | 148 | 47.3 | 272 | 167 | 53.2 | 522 | 315 | 50.2 | 553 | 338 | 35.7 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 10 | 9 | 2.8 | 102 | 86 | 27.5 | 98 | 77 | 24.5 | 200 | 163 | 26.0 | 210 | 172 | 18.2 |
| 耳および迷路障害 | 3 | 3 | 0.9 | 20 | 19 | 6.1 | 29 | 28 | 8.9 | 49 | 47 | 7.5 | 52 | 50 | 5.3 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13 | 12 | 3.8 | 8 | 7 | 2.2 | 15 | 14 | 4.5 | 23 | 21 | 3.3 | 36 | 33 | 3.5 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | 1 | 0.3 | 9 | 6 | 1.9 | 12 | 10 | 3.2 | 21 | 16 | 2.6 | 22 | 17 | 1.8 |
| 神経系障害 | 16 | 8 | 2.5 | 4 | 3 | 1.0 | 10 | 7 | 2.2 | 14 | 10 | 1.6 | 30 | 18 | 1.9 |
| 臨床検査 | 7 | 6 | 1.9 | 6 | 3 | 1.0 | 8 | 6 | 1.9 | 14 | 9 | 1.4 | 21 | 15 | 1.6 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | 1 | 0.3 | 3 | 3 | 1.0 | 1 | 1 | 0.3 | 4 | 4 | 0.6 | 5 | 5 | 0.5 |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.6 | 1 | 1 | 0.3 | 3 | 3 | 0.5 | 3 | 3 | 0.3 |
| 眼障害 | 2 | 2 | 0.6 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 1 | 1 | 0.2 | 3 | 3 | 0.3 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | 2 | 0.6 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.2 |
| 精神障害 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-3

203-3-2 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用及びその内訳（上位 3 つの PT）を表 2.7.4.2-43 に示した。

実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用の内訳（PT）の多くは，投与部位に関連した局所反応であった。

**表 2.7.4.2-43　　203-3-2 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用及びその内訳（上位 3 つの PT）**

| 副作用名 | | 実薬合計（627 例） | | |
|---|---|---|---|---|
| **SOC** | **PT** | **発現件数** | **発現例数** | **発現率（%）** |
| 胃腸障害 | | 522 | 315 | 50.2 |
| | 口腔浮腫 | 115 | 106 | 16.9 |
| | 口腔そう痒症 | 103 | 91 | 14.5 |
| | 口腔内不快感 | 71 | 64 | 10.2 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | 200 | 163 | 26.0 |
| | 咽喉刺激感 | 90 | 81 | 12.9 |
| | 口腔咽頭不快感 | 68 | 67 | 10.7 |
| | 咽頭浮腫 | 11 | 11 | 1.8 |
| 耳および迷路障害* | | 49 | 47 | 7.5 |
| | 耳そう痒症 | 46 | 44 | 7.0 |
| | — | — | — | — |
| | — | — | — | — |

* 耳そう痒症以外は発現率が低いため本表には記載しない。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-5

2) 海外試験

MT-06 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用を表 2.7.4.2-44 に示した。「胃腸障害」の発現率は 41%，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の発現率は 21%，「耳および迷路障害」の発現率は 5%であった。

**表 2.7.4.2-44　　MT-06 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用の発現率**

| 順位 | 実薬合計（654 例） | |
|---|---|---|
| | **SOC 別副作用** | **発現率（%）** |
| 1 | 胃腸障害 | 41 |
| 2 | 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 21 |
| 3 | 耳および迷路障害 | 5 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.5-13

3) 国内試験と海外試験の比較

203-3-2 試験と MT-06 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用はすべて共通した事象（「胃腸障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「耳および迷路障害」）であった。

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-1 試験で発現した SOC 別副作用の発現状況を，実薬群における発現率順に表

2.7.4.2-45 に示した。

実薬群で 5%以上の発現率を示した SOC 別副作用は,「胃腸障害」(53.8%, プラセボ:11.3%),「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（22.4%，プラセボ：7.3%），「耳および迷路障害」（9.1%，プラセボ：1.5%）であった。これらの SOC 別副作用の発現率は，プラセボ群に比べ，いずれも 5%以上高かった（差：それぞれ 42.5%，15.1%，7.6%）。

SOC 別副作用の発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-45　　203-3-1 試験で発現した SOC 別副作用の発現状況**

| 副作用名（SOC） | プラセボ (274 例) | | | 6 DU (274 例) | | | 12 DU (276 例) | | | 実薬合計 (550 例) | | | 合計 (824 例) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 胃腸障害 | 38 | 31 | 11.3 | 225 | 141 | 51.5 | 251 | 155 | 56.2 | 476 | 296 | 53.8 | 514 | 327 | 39.7 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 27 | 20 | 7.3 | 70 | 57 | 20.8 | 87 | 66 | 23.9 | 157 | 123 | 22.4 | 184 | 143 | 17.4 |
| 耳および迷路障害 | 4 | 4 | 1.5 | 23 | 21 | 7.7 | 31 | 29 | 10.5 | 54 | 50 | 9.1 | 58 | 54 | 6.6 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 19 | 14 | 5.1 | 17 | 15 | 5.5 | 12 | 9 | 3.3 | 29 | 24 | 4.4 | 48 | 38 | 4.6 |
| 臨床検査 | 17 | 7 | 2.6 | 11 | 6 | 2.2 | 10 | 8 | 2.9 | 21 | 14 | 2.5 | 38 | 21 | 2.5 |
| 神経系障害 | 12 | 8 | 2.9 | 8 | 6 | 2.2 | 4 | 4 | 1.4 | 12 | 10 | 1.8 | 24 | 18 | 2.2 |
| 眼障害 | 4 | 4 | 1.5 | 2 | 2 | 0.7 | 9 | 7 | 2.5 | 11 | 9 | 1.6 | 15 | 13 | 1.6 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 | 2 | 0.7 | 4 | 4 | 1.5 | 3 | 2 | 0.7 | 7 | 6 | 1.1 | 9 | 8 | 1.0 |
| 感染症および寄生虫症 | 6 | 4 | 1.5 | 5 | 3 | 1.1 | 1 | 1 | 0.4 | 6 | 4 | 0.7 | 12 | 8 | 1.0 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 2 | 2 | 0.4 | 2 | 2 | 0.2 |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 2 | 2 | 0.4 | 2 | 2 | 0.2 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 2 | 2 | 0.4 | 2 | 2 | 0.2 |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 血管障害 | 4 | 2 | 0.7 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 5 | 3 | 0.4 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 2 | 2 | 0.2 |
| 肝胆道系障害 | 3 | 3 | 1.1 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 3 | 0.4 |
| 腎および尿路障害 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-3

203-3-1 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用及びその内訳（上位 3 つの PT）を表 2.7.4.2-46 に示した。

実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用の内訳（PT）の多くは，投与部位に関連した局所反応であった。

**表 2.7.4.2-46　　203-3-1 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用及びその内訳（上位 3 つの PT）**

| 副作用名 | | 実薬合計（550 例） | | |
|---|---|---|---|---|
| **SOC** | **PT** | **発現件数** | **発現例数** | **発現率（%）** |
| 胃腸障害 | | 476 | 296 | 53.8 |
| | 口腔内不快感 | 125 | 109 | 19.8 |
| | 口腔そう痒症 | 76 | 74 | 13.5 |
| | 口腔浮腫 | 80 | 71 | 12.9 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | 157 | 123 | 22.4 |
| | 咽喉刺激感 | 64 | 61 | 11.1 |
| | 口腔咽頭不快感 | 57 | 50 | 9.1 |
| | 喘息 | 11 | 8 | 1.5 |
| 耳および迷路障害* | | 54 | 50 | 9.1 |
| | 耳そう痒症 | 47 | 44 | 8.0 |
| | ― | ― | ― | ― |
| | ― | ― | ― | ― |

***** 耳そう痒症以外は発現率が低いため本表には記載しない。
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-5

2) 海外試験

MT-04 試験及び MT-02 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用を表 2.7.4.2-47 に示した。

MT-04 試験及び MT-02 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用のうち，上位 2 つ（「胃腸障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」）は共通した事象であった。

**表 2.7.4.2-47　　海外試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用の発現率**

| 順位 | MT-04 試験の実薬合計（557 例） | | MT-02 試験の実薬合計（461 例） | |
|---|---|---|---|---|
| | **SOC 別副作用** | **%** | **SOC 別副作用** | **%** |
| 1 | 胃腸障害 | 34 | 胃腸障害 | 24 |
| 2 | 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 14 | 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 8 |
| 3 | 感染症および寄生虫症 | 4 | 神経系障害 | 5 |

%：実薬群における発現率
引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.7-13，CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.8-13

3) 国内試験と海外試験の比較

国内試験（203-3-1）と海外試験（MT-04 試験，MT-02 試験）の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用のうち，上位 2 つ（「胃腸障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」）は共通した事象であった。

(3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

国内試験で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用は，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験（203-3-2 試験）及び HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験（203-3-1 試験）で同じであり，その内訳（PT）についても多くが共通した事象であった。これらの多くは投与部位に関連した局所反応であった。

海外試験では，HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験（MT-06 試験）及び HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験（MT-04 試験，MT-02 試験）で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用のうち，上位 2 つ（「胃腸障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」）が共通した事象であった。

### 2.7.4.2.1.10　副作用の発現時期

副作用の発現時期については，国内試験で得られた結果を以下に示した。

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験

203-3-2 試験における副作用の期間別発現件数を表 2.7.4.2-48 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。以後，単位期間当たりの副作用発現件数は減少する傾向を示した。

副作用の発現時期は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-48　　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<<br>≤4 週 | 4 週<<br>≤8 週 | 8 週<<br>≤12 週 | 12 週<<br>≤24 週 | 24 週<<br>≤36 週 | 36 週<<br>≤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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-8

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内試験

203-3-1 試験における副作用の期間別発現件数を表 2.7.4.2-49 に示した。

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。以後，単位期間当たりの副作用発現件数は減少する傾向を示した。

副作用の発現時期は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-49　　203-3-1 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< ≤60 週 | 60 週< ≤72 週 | 72 週< | 全期間 |
| プラセボ(274 例) | 49 | 10 | 11 | 7 | 24 | 10 | 12 | 7 | 8 | 0 | 138 |
| 6 DU（274 例） | 208 | 54 | 20 | 7 | 25 | 22 | 13 | 7 | 6 | 9 | 371 |
| 12 DU（276 例） | 223 | 67 | 30 | 15 | 35 | 13 | 11 | 16 | 3 | 0 | 413 |
| 実薬合計(550 例) | 431 | 121 | 50 | 22 | 60 | 35 | 24 | 23 | 9 | 9 | 784 |
| 合計（824 例） | 480 | 131 | 61 | 29 | 84 | 45 | 36 | 30 | 17 | 9 | 922 |

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-10

(3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

203-3-2 試験及び 203-3-1 試験における副作用の発現時期はともに早く，2 週以内に 52.1～53.2%，4 週以内に 66.3～72.8%であった。

### 2.7.4.2.1.11 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。

(1) 口腔内所見関連副作用の発現状況

1) 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 2.7.4.2-50 に示した。

2.7.4.2.1.4 項に示した 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 2.7.4.2-50　　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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-10

2) 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 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 2.7.4.2-51 に示した。

2.7.4.2.1.4 項に示した 203-3-1 試験における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。

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 2.7.4.2-51　　203-3-1 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（274 例） | | | 6 DU（274 例） | | | 12 DU（276 例） | | | 実薬合計（550 例） | | | 合計（824 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 口腔内不快感 | 11 | 11 | 4.0 | 59 | 52 | 19.0 | 66 | 57 | 20.7 | 125 | 109 | 19.8 | 136 | 120 | 14.6 |
| 口腔そう痒症 | 5 | 5 | 1.8 | 37 | 37 | 13.5 | 39 | 37 | 13.4 | 76 | 74 | 13.5 | 81 | 79 | 9.6 |
| 口腔浮腫 | 3 | 3 | 1.1 | 34 | 31 | 11.3 | 46 | 40 | 14.5 | 80 | 71 | 12.9 | 83 | 74 | 9.0 |
| 咽喉刺激感 | 2 | 2 | 0.7 | 29 | 28 | 10.2 | 35 | 33 | 12.0 | 64 | 61 | 11.1 | 66 | 63 | 7.6 |
| 口腔咽頭不快感 | 11 | 11 | 4.0 | 23 | 22 | 8.0 | 34 | 28 | 10.1 | 57 | 50 | 9.1 | 68 | 61 | 7.4 |
| 口の錯感覚 | 2 | 2 | 0.7 | 24 | 22 | 8.0 | 29 | 28 | 10.1 | 53 | 50 | 9.1 | 55 | 52 | 6.3 |
| 耳そう痒症 | 1 | 1 | 0.4 | 21 | 19 | 6.9 | 26 | 25 | 9.1 | 47 | 44 | 8.0 | 48 | 45 | 5.5 |
| 口唇腫脹 | 0 | 0 | 0.0 | 8 | 7 | 2.6 | 9 | 8 | 2.9 | 17 | 15 | 2.7 | 17 | 15 | 1.8 |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 0.0 | 5 | 5 | 1.8 | 10 | 9 | 3.3 | 15 | 14 | 2.5 | 15 | 14 | 1.7 |
| 口内炎 | 10 | 7 | 2.6 | 8 | 6 | 2.2 | 6 | 5 | 1.8 | 14 | 11 | 2.0 | 24 | 18 | 2.2 |
| 口唇そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 5 | 5 | 1.8 | 6 | 6 | 2.2 | 11 | 11 | 2.0 | 11 | 11 | 1.3 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-12

3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

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) 口腔内所見関連副作用の発現時期

1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験

203-3-2 試験における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の期間別発現件数を表 2.7.4.2-52 に示した。

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は，治験薬投与開始 2 週以内に全体の 62.7%（379 件/604 件）が発現し，4 週以内では全体の 82.8%（500 件/604 件）が発現した。発現時期は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-52　　203-3-2 試験の実薬群における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の期間別発現件数**

| 副作用名（PT） | 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 | |
| | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU |
| 口腔浮腫 | 25 | 31 | 18 | 22 | 4 | 5 | 2 | 2 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 54 | 61 |
| 口腔そう痒症 | 29 | 36 | 6 | 17 | 2 | 5 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 38 | 65 |
| 咽喉刺激感 | 40 | 32 | 4 | 7 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 48 | 42 |
| 口腔咽頭不快感 | 24 | 19 | 3 | 7 | 5 | 4 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 34 | 34 |
| 口腔内不快感 | 26 | 21 | 6 | 5 | 2 | 3 | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 36 | 35 |
| 口の錯感覚 | 22 | 26 | 4 | 8 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 33 | 34 |
| 耳そう痒症 | 16 | 24 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 | 28 |
| 口内炎 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 | 3 | 0 | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 4 | 0 | 0 | 11 | 15 |
| 口唇腫脹 | 2 | 3 | 5 | 4 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 7 |
| 実薬合計 | 379 | | 121 | | 42 | | 13 | | 20 | | 21 | | 8 | | 0 | | 604 | |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-12

2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内試験

203-3-1 試験における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の期間別発現件数を表 2.7.4.2-53 に示した。

203-3-1 試験における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用は，治験薬投与開始 2 週以内に全体の 63.5%（355 件/559 件）が発現し，4 週以内では全体の 78.7%（440 件/559 件）が発現した。発現時期は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-53　　203-3-1 試験の実薬群における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の期間別発現件数**

| 副作用名（PT） | 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< ≤60 週 | | 60 週< ≤72 週 | | 72 週< | | 全期間 | |
| | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU |
| 口腔内不快感 | 41 | 40 | 8 | 13 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 5 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 59 | 66 |
| 口腔そう痒症 | 30 | 33 | 4 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 37 | 39 |
| 口腔浮腫 | 15 | 19 | 8 | 10 | 4 | 6 | 0 | 2 | 2 | 5 | 2 | 3 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 34 | 46 |
| 咽喉刺激感 | 26 | 32 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 29 | 35 |
| 口腔咽頭不快感 | 17 | 17 | 5 | 6 | 1 | 3 | 0 | 2 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 | 34 |
| 口の錯感覚 | 18 | 17 | 3 | 5 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 24 | 29 |
| 耳そう痒症 | 17 | 18 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 21 | 26 |
| 口唇腫脹 | 0 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 9 |
| 舌腫脹 | 1 | 1 | 4 | 6 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 10 |
| 口内炎 | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 6 |
| 口唇そう痒症 | 4 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 6 |
| 実薬合計 | 355 | | 85 | | 27 | | 19 | | 31 | | 18 | | 12 | | 8 | | 4 | | 0 | | 559 | |

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-14

3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

203-3-2 試験及び 203-3-1 試験における口腔内所見関連副作用の発現時期はともに早く，2 週以内に 62.7～63.5%，4 週以内に 78.7～82.8%であった。また，いずれの試験においても発現時期は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

(3) 口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間及び持続期間

1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験

203-3-2 試験における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間及び持続期間を表 2.7.4.2-54 に示した。

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の初回発現までの期間（中央値）は，口内炎は 44 日であったが，他の事象は 1～18.5 日であった。

また，持続期間（中央値）は，口唇腫脹及び口内炎は，それぞれ 2 日及び 8 日であったが，他の事象は，56～80 日であった。

**表 2.7.4.2-54　　203-3-2 試験の実薬群における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間及び持続期間**

| 副作用名（PT） | 初回発現までの期間（日）*1 | | | 持続期間（日）*2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
| 口腔浮腫 | 12.0 | 0 | 198 | 65.0 | 1 | 377 |
| 口腔そう痒症 | 7.0 | 0 | 59 | 69.0 | 1 | 364 |
| 咽喉刺激感 | 1.0 | 0 | 48 | 58.0 | 1 | 380 |
| 口腔咽頭不快感 | 8.0 | 0 | 239 | 77.0 | 1 | 379 |
| 口腔内不快感 | 7.5 | 0 | 280 | 66.5 | 1 | 365 |
| 口の錯感覚 | 5.5 | 0 | 111 | 80.0 | 1 | 378 |
| 耳そう痒症 | 4.0 | 0 | 142 | 56.0 | 1 | 374 |
| 口内炎 | 44.0 | 2 | 254 | 8.0 | 2 | 354 |
| 口唇腫脹 | 18.5 | 7 | 132 | 2.0 | 1 | 76 |

*1 副作用発現日－投与開始日
*2 副作用転帰日－副作用発現日＋1
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-13

2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内試験

203-3-1 試験における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間及び持続期間を表 2.7.4.2-55 に示した。

203-3-1 試験における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間（中央値）は 0.0～35.0 日であった。その内訳は，口腔内不快感，口腔そう痒症，咽喉刺激感，口腔咽頭不快感，口の錯感覚，耳そう痒症，口唇そう痒症は 0.0～7.0 日であったが，他の事象は 14.0～35.0 日であった。

また，これらの副作用の持続期間（中央値）は 4.0～99.5 日であった。その内訳は，口唇腫脹，口内炎，口唇そう痒症は 4.0～8.0 日であったが，他の事象は 42.0～99.5 日であった。

**表 2.7.4.2-55　203-3-1 試験の実薬群における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間及び持続期間**

| 副作用名（PT） | 初回発現までの期間（日）*1 | | | 持続期間（日）*2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
| 口腔内不快感 | 2.0 | 0 | 456 | 50.0 | 1 | 484 |
| 口腔そう痒症 | 2.0 | 0 | 224 | 52.0 | 1 | 552 |
| 口腔浮腫 | 14.0 | 0 | 388 | 42.0 | 1 | 475 |
| 咽喉刺激感 | 0.0 | 0 | 426 | 63.0 | 1 | 526 |
| 口腔咽頭不快感 | 7.0 | 0 | 299 | 65.5 | 1 | 555 |
| 口の錯感覚 | 5.5 | 0 | 462 | 48.0 | 1 | 518 |
| 耳そう痒症 | 4.0 | 0 | 203 | 99.5 | 1 | 541 |
| 口唇腫脹 | 35.0 | 3 | 275 | 4.0 | 1 | 79 |
| 舌腫脹 | 14.5 | 7 | 76 | 65.0 | 14 | 525 |
| 口内炎 | 29.0 | 0 | 331 | 8.0 | 1 | 70 |
| 口唇そう痒症 | 1.0 | 0 | 412 | 8.0 | 1 | 534 |

*1 副作用発現日－投与開始日
*2 副作用転帰日－副作用発現日＋1，なお，同一の PT に初回発現までの期間が同じものが複数ある場合，持続期間が最長のものを採用した。
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-15

3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間（中央値）は，203-3-2 試験（1.0～44.0 日）と 203-3-1 試験（0.0～35.0 日）で大きな差はなかった。また，比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の持続期間（中央値）も，203-3-2 試験（2.0～80.0 日）と 203-3-1 試験（4.0～99.5 日）で大きな差はなかった。

### 2.7.4.2.1.12 層別解析

(1) 副作用の年齢別発現状況

1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験

HDM アレルギー性鼻炎患者における副作用の年齢別発現状況は国内試験（203-3-2 試験）でのみ検討された。

203-3-2 試験における比較的頻度の高い副作用の年齢別発現状況を表 2.7.4.2-56 に示した。

18 歳以上に比べ，18 歳未満で 2%以上高い発現率を示した副作用は，口腔そう痒症（差：6.2%），口腔咽頭不快感（差：4.6%），口腔浮腫（差：3.4%）であった。

一方, 18 歳未満に比べ, 18 歳以上で 2%以上高い発現率を示した副作用は, 耳そう痒症（差：3.9%），咽喉刺激感（差：3.1%）であった。

比較的頻度の高い副作用の発現率は，18 歳未満と 18 歳以上の間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-56　　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年齢別発現状況**

| 副作用名（PT） | 18 歳未満（203 例） | | | 18 歳以上（424 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| 口腔浮腫 | 40 | 39 | 19.2 | 75 | 67 | 15.8 |
| 口腔そう痒症 | 44 | 38 | 18.7 | 59 | 53 | 12.5 |
| 咽喉刺激感 | 23 | 22 | 10.8 | 67 | 59 | 13.9 |
| 口腔咽頭不快感 | 28 | 28 | 13.8 | 40 | 39 | 9.2 |
| 口腔内不快感 | 21 | 20 | 9.9 | 50 | 44 | 10.4 |
| 口の錯感覚 | 21 | 20 | 9.9 | 46 | 40 | 9.4 |
| 耳そう痒症 | 10 | 9 | 4.4 | 36 | 35 | 8.3 |
| 口内炎 | 13 | 7 | 3.4 | 13 | 9 | 2.1 |
| 口唇腫脹 | 6 | 5 | 2.5 | 12 | 11 | 2.6 |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-14

2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした海外試験

HDM アレルギー性喘息患者における副作用の年齢別発現状況は, 部分集団を構成する被験者数に偏りがあるものの，海外試験（MT-02 試験）でのみ検討された。

MT-02 試験の実薬群における副作用の年齢別発現状況を表 2.7.4.2-57 に示した。

MT-02 試験の実薬群の副作用発現率は, 18 歳未満と 18 歳以上の間に大きな差はなかった。

**表 2.7.4.2-57　　MT-02 試験の実薬群における副作用の年齢別発現状況**

| 因果関係 | 18 歳未満（28 例） | | | 18 歳以上（433 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| Probable | 17 | 8 | 29 | 237 | 114 | 26 |
| Possible | 13 | 5 | 18 | 67 | 48 | 11 |

引用元：CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.8-14

3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

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 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）のいずれにおいても，年齢別（18 歳未満, 18 歳以上）副作用の発現状況に大きな差はなかった。

(2) 副作用の男女別発現状況

副作用の男女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。

1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験

203-3-2 試験における比較的頻度の高い副作用の実薬群における男女別発現状況を表 2.7.4.2-58 に示した。

203-3-2 試験では，女性に比べ，男性で 2%以上高い発現率を示した副作用はなかった。

一方，男性に比べ，女性で 2%以上高い発現率を示した副作用は，口腔浮腫（差：8.9%），

耳そう痒症（差：7.7%），口腔内不快感（差：5.0%），咽喉刺激感（差：3.1%），口の錯感覚（差：3.0%），口腔そう痒症（差：2.3%）であった。

比較的頻度の高い副作用の発現率は，男性に比べ，女性でやや高い傾向を示した。

**表 2.7.4.2-58　　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男女別発現状況**

| 副作用名（PT） | 男性（301 例） | | | 女性（326 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| 口腔浮腫 | 38 | 37 | 12.3 | 77 | 69 | 21.2 |
| 口腔そう痒症 | 47 | 40 | 13.3 | 56 | 51 | 15.6 |
| 咽喉刺激感 | 35 | 34 | 11.3 | 55 | 47 | 14.4 |
| 口腔咽頭不快感 | 31 | 31 | 10.3 | 37 | 36 | 11.0 |
| 口腔内不快感 | 24 | 23 | 7.6 | 47 | 41 | 12.6 |
| 口の錯感覚 | 27 | 24 | 8.0 | 40 | 36 | 11.0 |
| 耳そう痒症 | 9 | 9 | 3.0 | 37 | 35 | 10.7 |
| 口内炎 | 17 | 9 | 3.0 | 9 | 7 | 2.1 |
| 口唇腫脹 | 5 | 5 | 1.7 | 13 | 11 | 3.4 |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-15

2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内試験

203-3-1 試験における比較的頻度の高い副作用の実薬群における男女別発現状況を表 2.7.4.2-59 に示した。

203-3-1 試験では，女性に比べ，男性で 2%以上高い発現率を示した副作用はなかった。

一方，男性に比べ，女性で 2%以上高い発現率を示した副作用は，口腔浮腫（差：5.2%），口腔そう痒症（差：3.3%），耳そう痒症（差：2.0%）であった。

比較的頻度の高い副作用の実薬群における発現率は，女性でやや高値を示す事象が認められたものの，男女間で大きな差はないと考えられた。

**表 2.7.4.2-59　　203-3-1 試験の実薬群における比較的頻度の高い副作用の男女別発現状況**

| 副作用名（PT） | 男性（272 例） | | | 女性（278 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| 口腔内不快感 | 63 | 56 | 20.6 | 62 | 53 | 19.1 |
| 口腔そう痒症 | 33 | 32 | 11.8 | 43 | 42 | 15.1 |
| 口腔浮腫 | 31 | 28 | 10.3 | 49 | 43 | 15.5 |
| 咽喉刺激感 | 29 | 29 | 10.7 | 35 | 32 | 11.5 |
| 口腔咽頭不快感 | 31 | 26 | 9.6 | 26 | 24 | 8.6 |
| 口の錯感覚 | 24 | 23 | 8.5 | 29 | 27 | 9.7 |
| 耳そう痒症 | 20 | 19 | 7.0 | 27 | 25 | 9.0 |
| 口唇腫脹 | 6 | 5 | 1.8 | 11 | 10 | 3.6 |
| 舌腫脹 | 9 | 8 | 2.9 | 6 | 6 | 2.2 |
| 口内炎 | 7 | 5 | 1.8 | 7 | 6 | 2.2 |
| 腹部不快感 | 5 | 5 | 1.8 | 8 | 6 | 2.2 |
| 口唇そう痒症 | 5 | 5 | 1.8 | 6 | 6 | 2.2 |

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-16

3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

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 アレルギー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。

### 2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

国内試験で発現した重篤な有害事象及び重要な有害事象については，発現の経過を文章で要約した。

203-3-2 試験で発現した重篤な有害事象の発現の経過は CTD 5.3.5.1-1 の 12.3.2.2 項に文章で要約した。また，203-3-2 試験で発現した重要な有害事象（アナフィラキシー反応，喘息，投与中止の原因となった有害事象，休薬の原因となった副作用）のうち，実薬群に発現した事象については，発現の経過を CTD 5.3.5.1-1 の 12.3.2.3 項に文章で要約した。

203-3-1 試験で発現した重篤な有害事象の発現の経過は CTD 5.3.5.4-1 の 12.4.2.2 項に文章で要約した。また，203-3-1 試験で発現した投与中止の原因となった有害事象のうち，実薬群に発現し因果関係が否定されなかった事象，及び休薬の原因となった副作用のうち実薬群に発現したものについては，発現の経過を CTD 5.3.5.4-1 の 12.4.2.3 項に文章で要約した。なお，203-3-1 試験においてもアナフィラキシー反応を重要な有害事象と定義したが，203-3-1 試験では発現しなかった。

海外試験で発現した重篤な有害事象については，因果関係が否定されなかった事象（重篤な副作用）についてのみ，発現の経過を CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.7-15 及び付表 2.7.6.8-15 に要約した。

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

#### 2.7.4.3.1 臨床検査値の推移

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-2 試験において，血液学的検査，血液生化学的検査で特筆すべき変動は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 の 12.4.2 項 参照）。

2) 海外試験

MT-06 試験において，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査で特筆すべき変動は認められなかった（CTD 5.3.5.1-2 の 10.7 項 参照）。

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-1 試験において，血液学的検査，血液生化学的検査で特筆すべき変動は認められなかった（CTD 5.3.5.4-1 の 12.5.2 項 参照）。

2) 海外試験

MT-04 試験，MT-02 試験において，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査で特筆すべき変動は認められなかった（CTD 5.3.5.4-2 の 10.7 項，CTD 5.3.5.4-3 の 10.8 項 参照）。

#### 2.7.4.3.2 臨床検査値異常

臨床検査値異常の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。

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験

203-3-2 試験の実薬群で 2%以上の発現率を示した臨床検査値異常を表 2.7.4.3-1 に示した。

203-3-2 試験では，臨床検査値異常がプラセボ群に 40 例（12.5%）53 件，6 DU 群に 57 例（18.2%）81 件，12 DU 群に 48 例（15.3%）75 件，実薬合計で 105 例（16.7%）156 件，計 145 例（15.3%）209 件認められた。

実薬群で 2%以上の発現率を示した臨床検査値異常は好酸球増加のみであった。好酸球増加は，プラセボ群と比較し，実薬群で 7.5%高かった。

**表 2.7.4.3-1　　203-3-2 試験における臨床検査値異常の発現状況**

| 検査項目 | 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 | % |
| 全体* | 53 | 40 | 12.5 | 81 | 57 | 18.2 | 75 | 48 | 15.3 | 156 | 105 | 16.7 | 209 | 145 | 15.3 |
| 好酸球増加 | 8 | 8 | 2.5 | 39 | 34 | 10.9 | 37 | 29 | 9.2 | 76 | 63 | 10.0 | 84 | 71 | 7.5 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率

*：臨床検査値異常を示したすべての項目を含めた全体の値を示す。

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.4-1

(2) 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 2%以上の発現率を示した臨床検査値異常を，実薬群における発現率順に表 2.7.4.3-2 に示した。

臨床検査値異常が，プラセボ群に 71 例（25.9%）150 件，6 DU 群に 83 例（30.3%）145 件，12 DU 群に 91 例（33.0%）158 件，実薬合計に 174 例（31.6%）303 件，計 245 例（29.7%）453 件認められた。

プラセボ群と比較して発現率が 2%以上高かった検査項目は好酸球増加（差：3.4%），異型リンパ球増加（差：2.2%）であった。

**表 2.7.4.3-2　　203-3-1 試験における臨床検査値異常の発現状況**

| 検査項目 | プラセボ (274 例) | | | 6 DU (274 例) | | | 12 DU (276 例) | | | 実薬合計 (550 例) | | | 合計 (824 例) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 全体* | 150 | 71 | 25.9 | 145 | 83 | 30.3 | 158 | 91 | 33.0 | 303 | 174 | 31.6 | 453 | 245 | 29.7 |
| 好酸球増加 | 37 | 24 | 8.8 | 48 | 35 | 12.8 | 43 | 32 | 11.6 | 91 | 67 | 12.2 | 128 | 91 | 11.0 |
| ALT(GPT)増加 | 32 | 14 | 5.1 | 20 | 13 | 4.7 | 32 | 17 | 6.2 | 52 | 30 | 5.5 | 84 | 44 | 5.3 |
| リンパ球減少 | 12 | 12 | 4.4 | 10 | 10 | 3.6 | 15 | 15 | 5.4 | 25 | 25 | 4.5 | 37 | 37 | 4.5 |
| γ-GTP 増加 | 24 | 16 | 5.8 | 12 | 8 | 2.9 | 29 | 16 | 5.8 | 41 | 24 | 4.4 | 65 | 40 | 4.9 |
| 異型リンパ球増加 | 6 | 6 | 2.2 | 12 | 12 | 4.4 | 13 | 12 | 4.3 | 25 | 24 | 4.4 | 31 | 30 | 3.6 |
| 白血球数増加 | 7 | 7 | 2.6 | 6 | 6 | 2.2 | 6 | 6 | 2.2 | 12 | 12 | 2.2 | 19 | 19 | 2.3 |
| AST(GOT)増加 | 12 | 5 | 1.8 | 11 | 8 | 2.9 | 7 | 4 | 1.4 | 18 | 12 | 2.2 | 30 | 17 | 2.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
*：臨床検査値異常を示したすべての項目を含めた全体の値を示す。
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.5-1

(3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

いずれの試験においても，臨床検査値異常の発現率がプラセボ群に比べ，実薬群で 2%以上高かった検査項目は好酸球増加であった。

### 2.7.4.3.3 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査値異常に関連した副作用は，SOC が「臨床検査」に属する副作用について，国内試験結果を基に評価した。

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験

203-3-2 試験で認められた，臨床検査値異常に関連した副作用を表 2.7.4.3-3 に示した。

臨床検査値異常に関連した副作用全体の発現率は，投与群間で差がなかった。

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（CTD 5.3.5.1-1 の 16.2.7.2 項 参照）。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 2.7.4.2-32，CTD5.3.5.1-1

の 12.3.2.3 項 参照）。

その他の臨床検査値異常に関連した副作用で特筆すべきものはなかった。

**表 2.7.4.3-3　　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：CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.1.6

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内試験

203-3-1 試験で認められた，臨床検査値異常に関連した副作用を表 2.7.4.3-4 に示した。

臨床検査値異常に関連した副作用全体の発現率は，投与群間で差がなかった。

好酸球数増加は，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。実薬群に発現したその他の臨床検査値異常に関連した副作用で特筆すべきものはなかった。

**表 2.7.4.3-4　　203-3-1 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（274 例） | | | 6 DU 群（274 例） | | | 12 DU 群（276 例） | | | 実薬合計（550 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 全体 | 17 | 7 | 2.6 | 11 | 6 | 2.2 | 10 | 8 | 2.9 | 21 | 14 | 2.5 |
| 好酸球数増加 | 2 | 2 | 0.7 | 3 | 2 | 0.7 | 4 | 4 | 1.4 | 7 | 6 | 1.1 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 | 4 | 1.5 | 2 | 2 | 0.7 | 2 | 2 | 0.7 | 4 | 4 | 0.7 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 | 4 | 1.5 | 2 | 2 | 0.7 | 1 | 1 | 0.4 | 3 | 3 | 0.5 |
| γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 | 2 | 0.7 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 2 | 2 | 0.4 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 |
| ヘマトクリット減少 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 |
| ヘモグロビン減少 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 |
| 肝酵素異常 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 血中尿素増加 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 赤血球数減少 | 1 | 1 | 0.4 | 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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.5-2

(3) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験と HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験結果の比較

いずれの試験においても，臨床検査値異常に関連した副作用全体の発現率は，投与群間で差がなかった。

臨床検査値異常を示した副作用のうち，両試験に共通した事象は，好酸球数増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加, 血中ビリルビン増加, 血中アルカリホスファターゼ増加であった。

### 2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-2 試験では，血圧，脈拍数の特筆すべき変動は認められなかった。

2) 海外試験

MT-06 試験では，血圧，脈拍数の特筆すべき変動は認められなかった。

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-1 試験では，血圧，脈拍数の特筆すべき変動は認められなかった。

2) 海外試験

MT-04 試験及び MT-02 試験では，血圧，脈拍数の特筆すべき変動は認められなかった。

また，MT-02 試験では，標準 12 誘導心電図において，治験薬と関連した異常所見は認めら

れなかった。

#### 2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

特別な患者集団及び状況下で TO-203 舌下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，副作用の年齢別発現状況を検討した。また，203-3-2 試験及び 203-3-1 試験では，副作用の男女別発現状況を検討した。これらの結果は「2.7.4.2.1.12 層別解析」に示した。

##### 2.7.4.5.1　内因性要因

TO-203 舌下錠を用いて内因性民族的要因を検討した試験はない。

##### 2.7.4.5.2　外因性要因

TO-203 舌下錠を用いて外因性民族的要因を検討した試験はない。

##### 2.7.4.5.3　薬物相互作用

TO-203 舌下錠を用いて薬物相互作用を検討した試験はない。

##### 2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時の安全性を検討した試験はない。TO-203 舌下錠を用いて実施した治験で判明した妊娠症例を以下に示した。

(1) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-2 試験の治験期間中に妊娠した被験者又は被験者のパートナーに関する情報を表 2.7.4.5-1 に示した。

203-3-2 試験では，治験期間中，5 例の妊娠が判明し，1 例のパートナーの妊娠が判明した。投与群の内訳は，プラセボ群に 1 例，6 DU 群に 4 例，12 DU 群に 1 例であった。パートナーが妊娠した症例は 6 DU 群であった。

プラセボ群の 1 例は早産で，出生した子は低出生体重児，アプガールスコア低値（治験終了後に重篤となった事象）となったが，先天性異常などは認められなかった。他の被験者又はパートナーの出産に関し，異常は認められなかった。

表 2.7.4.5-1　　203-3-2 試験の治験期間中に妊娠した被験者又は被験者のパートナー

| 被験者識別コード | 投与群 | 年齢/性別 | 妊娠確認日 (Day*) | 投与中止日 (Day*) | 転帰 | 転帰日 (Day*) | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | プラセボ | 3[redacted]/女 | 140 | 140 | 早産 | 291 | 被験者本人は早産となり，出生した子は低出生体重児，アプガールスコア低値となった。5ヵ月間の新生児集中治療室（NICU）での治療後，退院。先天異常等なし。 |
| [redacted] | 6 DU | 2[redacted]/女 | 302 | 302 | 満期産 | 529 | 正常分娩で出産。母子ともに健康。 |
| [redacted] | 6 DU | 3[redacted]/女 | 298 | 302 | 満期産 | 521 | 正常分娩にて出産。新生児に生理的黄疸が見られたが光線治療で問題なく退院。また，新生児に副耳が見られるが治療を必要とするほどのものではない。 |
| [redacted] | 6 DU | 3[redacted]/男 | 298 | — | 満期産 | 515 | パートナーの妊娠のため，当該被験者の治験は継続された。新生児は正常。 |
| [redacted] | 6 DU | 3[redacted]/女 | 309 | 309 | 満期産 | 552 | 正常分娩で出産。母子ともに健康。 |
| [redacted] | 12 DU | 2[redacted]/女 | 214 | 214 | 満期産 | 457 | 新生児は正常。 |

* 治験薬投与開始日を Day 1 として起算
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.7-1

2) 海外試験

MT-06 試験では，治験期間中に，プラセボ群に 4 例，6 DU 群に 1 例，12 DU 群に 1 例の妊娠が判明し，治験薬の投与が中止された。さらに，追跡期間中に 1 例の妊娠が判明したが，当該被験者は治験を完了していた。

これらの被験者のうち，妊娠合併症を認めたものはなかった（CTD 5.3.5.1-2 の 10.6 項 参照）。

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした試験

1) 国内試験

203-3-1 試験の治験期間中に妊娠した被験者又は被験者のパートナーに関する情報を表 2.7.4.5-2 に示した。

203-3-1 試験では, 治験期間中に 4 例の妊娠が判明し, 4 例のパートナーの妊娠が判明した。被験者本人が妊娠した症例の内訳は, プラセボ群 2 例, 6 DU 群 1 例, 12 DU 群 1 例であった。

被験者本人が妊娠した 4 例のうち 3 例（各群 1 例）が流産となったが，いずれも治験薬との因果関係が否定された。流産となった被験者のその後の容体に問題は認められず，他の 1 例は正常な新生児を出産した。

パートナーが妊娠した男性被験者はいずれも治験を継続，終了した。4 例のうち，1 例のパートナーは早産であったが，いずれのパートナーも正常な新生児を出産した。

**表 2.7.4.5-2　　203-3-1 試験の治験期間中に妊娠した被験者又は被験者のパートナー**

| 被験者識別コード | 投与群 | 年齢/性別 | 妊娠確認日 (Day*)<br>投与終了日 (Day*) | 治験薬の変更 | 転帰<br>転帰日 (Day*) | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | プラセボ | 4[redacted]/女 | 379<br>378 | 中止 | 満期産<br>587 | 正常な新生児を出産 |
| [redacted] | プラセボ | 3[redacted]/女 | 233<br>232 | 中止 | 自然流産<br>256 | 妊娠初期の自然流産（胎児週齢：5 週）。被験者の体調に特記すべき異常はなかった。治験責任医師は，治験薬を服用していたものの，初期妊娠の流産のため胎児の染色体異常など，胎児側に原因があった可能性が高く，また，流産の頻度（早期流産 13～14%，後期流産 1～2%）も考慮すれば，治験薬との因果関係はないと判断した。 |
| [redacted] | プラセボ | 2[redacted]/男 | 137<br>― | 変更なし | 満期産<br>359 | 被験者パートナーの妊娠。正常な新生児（男児）を出産。被験者は治験を継続，終了。 |
| [redacted] | プラセボ | 2[redacted]/男 | 290<br>― | 変更なし | 早産<br>487 | 被験者パートナーの妊娠。正常な新生児（男児）を出産。予定日より 4 週間ほど早く（36 週 3 日）出産したが，他院での検査の結果，特に問題はなかった。母子ともに健康。被験者は治験を継続，終了。 |
| [redacted] | 6 DU | 3[redacted]/女 | 254<br>253 | 中止 | 自然流産<br>246 | 妊娠 5 週目で自然流産。被験者の容体は良好。当該被験者には帝王切開の既往歴があった。治験責任医師は，妊娠初期の不安定な段階であること，治験薬の成分であるダニは日常的に暴露されうることから治験薬の関与は考えにくく，治験薬との因果関係はないと判断した。 |
| [redacted] | 6 DU | 3[redacted]/男 | 281<br>― | 変更なし | 満期産<br>488 | 被験者パートナーの妊娠。正常な新生児（男児）を出産。母子ともに健康。被験者は治験を継続，終了。 |
| [redacted] | 6 DU | 2[redacted]/男 | 169<br>― | 変更なし | 満期産<br>322 | 被験者パートナーの妊娠。正常な新生児（男児）を出産。母子ともに健康。被験者は治験を継続，終了。 |
| [redacted] | 12 DU | 3[redacted]/女 | 227<br>217 | 中止 | 自然流産<br>252 | 流産のため入院となった重篤な有害事象。胎児週齢 10 週で手術が施行され，同日退院。退院 12 日後に回復。治験責任医師は，流産が妊娠後すぐに発現した事象ではないこと，及び治験薬が身体に直接的な作用を及ぼすとは考えられない HDM 舌下錠であることから，治験薬との因果関係はないと判断した。 |

* 治験薬投与開始日を Day 1 として起算
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.8-1

2) 海外試験

MT-04 試験の治験期間中に，プラセボ群に 6 例，6 DU 群及び 12 DU 群にそれぞれ 1 例の妊娠が判明し，治験薬の投与が中止された。また，12 DU 群の別の 1 例が治験期間中に妊娠したが，妊娠が判明したその日のうちに人工中絶を受けていたことが判明した。当該被験者は治験担当医師の判断で治験を継続した。

これらの被験者のうち，プラセボ群の 1 例が妊娠早期に自然流産に至ったが，その他の被験者はいずれも健康な新生児を出産した。また，追跡調査においてプラセボ群の 1 例の妊娠が判明したが，当該被験者は正常で健康な新生児を出産した（CTD 5.3.5.4-2 の 10.6 項 参照）。

MT-02 試験の治験期間中に，プラセボ群に 2 例，1 DU 群に 1 例，3 DU 群に 2 例の妊娠が判明し，治験薬の投与が中止された。また，追跡期間中に 2 例（プラセボ群及び 3 DU 群にそれぞれ 1 例）の妊娠が判明したが，既に投与が終了し，治験を完了していた。

これら 7 例のうち，妊娠合併症を認めたものはなかった（CTD 5.3.5.4-3 の 10.4 項 参照）。

### 2.7.4.5.5 過量投与

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を示すとともに，海外で初期忍容性を検討した第 I 相試験（MT-01 試験）において，32 DU 又は 16 DU が投与されて有害事象を発現し，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) HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内試験

203-3-2 試験で規定の用量を上回る量の治験薬が投与された被験者を表 2.7.4.5-3 に示した。

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は，プラセボ群に 5 例，6 DU 群に 4 例，12 DU 群に 2 例であった。

これらのうち，12 DU 群の 1 例に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　　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**

| 被験者識別コード | 投与群 | 年齢/性別 | 過量投与の内容 | 過量投与の影響 |
|---|---|---|---|---|
| [redacted] | プラセボ | 1[redacted]/女 | 1 日 2 錠服薬（3 日間） | 特になし |
| | プラセボ | 1[redacted]/男 | 1 日 2 錠服薬（2 日間） | 特になし |
| | プラセボ | 4[redacted]/男 | 1 日 2 錠服薬（1 日間） | 特になし |
| | プラセボ | 4[redacted]/男 | 1 日 2 錠服薬（1 日間） | 特になし |
| | プラセボ | 4[redacted]/女 | 1 日 2 錠服薬（1 日間） | 特になし |
| | 6 DU | 2[redacted]/男 | 1 日 2 錠服薬（2 日間） | 特になし |
| | 6 DU | 3[redacted]/男 | 1 日 2 錠服薬（1 日間） | 特になし |
| | 6 DU | 1[redacted]/男 | 1 日 2 錠服薬（1 日間） | 特になし |
| | 6 DU | 1[redacted]/男 | 5 日間に計 7 錠服薬 | 特になし |
| | 12 DU | 3[redacted]/男 | 1 日 2 錠服薬（1 日間） | 特になし |
| [redacted] | 12 DU | 1[redacted]/女 | 1 日 2 錠服薬（1 日間） | 口腔そう痒症（舌下掻痒*）が発現 |

舌下掻痒*：症例報告書記載名称
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.6-1

(2) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした国内試験

203-3-1 試験で規定の用量を上回る量の治験薬が投与された症例を表 2.7.4.5-4 に示した。

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は 6 例であった。これらのうち，3 例がプラセボ群，1 例が 6 DU 群，2 例が 12 DU 群であった。

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　　203-3-1 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**

| 被験者識別コード | 投与群 | 年齢/性別 | 過量投与の内容 | 過量投与の影響 |
|---|---|---|---|---|
| [redacted] | プラセボ | 3[redacted]/女 | 1 日 2 錠服薬（1 日間） | 特になし |
| [redacted] | プラセボ | 3[redacted]/男 | 1 日 2 錠服薬（1 日間） | 特になし |
| [redacted] | プラセボ | 4[redacted]/女 | 27 日間に 33 錠服用 | 特になし |
| [redacted] | 6 DU | 3[redacted]/女 | 1 日 2 錠服薬（7 日間） | 軽度の口唇腫脹が発現<br>投与量の変更なく治験が継続<br>19 日間持続後，回復 |
| [redacted] | 12 DU | 3[redacted]/女 | 1 日 2 錠服薬（2 日間） | 特になし |
| [redacted] | 12 DU | 3[redacted]/男 | 1 日 2 錠服薬（1 日間） | 特になし |

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.7-1

(3) MT-01 試験において 32 DU 又は 16 DU が投与されて有害事象を発現し，投与中止に至った被験者

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（CTD 2.7.6 の付表 2.7.6.2-7 参照）。

### 2.7.4.5.6 薬物乱用

TO-203 舌下錠に起因する依存性又は薬物乱用を示唆する結果は得られていない。

### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

TO-203 舌下錠に起因する離脱症状又は反跳現象を示唆する結果は得られていない。

### 2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

TO-203 舌下錠の自動車運転及び機械操作に対する影響，又は精神機能に与える影響は明らかではない。

### 2.7.4.6 市販後データ

TO-203 舌下錠及び ALK HDM 錠は市販されていないため市販後データはない。

TO-203 舌下錠又は TO-203 舌下錠と同一有効成分を含む標準化 HDM エキスを用いた免疫療法で発現した重篤な副作用のうち，国内当局への個別報告症例を表 2.7.4.6-1 に示した。

**表 2.7.4.6-1　　標準化 HDM エキスを用いた免疫療法で発現した重篤な副作用**
**－国内当局への個別報告症例－**

| 報告国 | 患者<br>年齢/性別 | 投与経路 | 副作用名（PT） |
|---|---|---|---|
| スペイン | 24 歳/女性 | 舌下 | 喉頭浮腫 |
| デンマーク | 41 歳/女性 | 舌下 | 関節痛 |
| フランス | 19 歳/女性 | 舌下 | 多発性硬化症 |
| スペイン | 48 歳/女性 | 舌下 | 気管気管支炎 |
| ドイツ | 40 歳/女性 | 舌下 | 特発性血小板減少性紫斑病 |
| フランス | 33 歳/男性 | 舌下 | 中毒性皮疹 |
| フランス | 17 歳/男性 | 舌下 | 結節性紅斑，耳下腺炎，顔面痛 |
| フランス | 39 歳/男性 | 舌下 | トロポニン増加 |
| トルコ | 30 歳/女性 | 皮下 | 脂肪織炎 |
| ドイツ | 32 歳/男性 | 皮下 | 全身性エリテマトーデス |
| ドイツ | 54 歳/女性 | 皮下 | 特発性進行性多発ニューロパチー |
| ドイツ | 26 歳/男性 | 皮下 | アナフィラキシー反応 |
| 中国 | 22 歳/女性 | 皮下 | 甲状腺機能亢進症 |
| ドイツ | 47 歳/女性 | 皮下 | アナフィラキシーショック |
| オーストリア | 14 歳/女性 | 皮下 | アナフィラキシー反応 |
| デンマーク | 不明/女性* | 皮下 | 真性多血症 |
| ドイツ | 22 歳/女性 | 皮下 | 喘息 |
| ドイツ | 38 歳/女性 | 皮下 | 神経皮膚炎 |
| アメリカ | 16 歳/女性 | 皮下 | 過敏症 |
| デンマーク | 21 歳/女性 | 皮下 | 過敏症 |
| ドイツ | 38 歳/男性 | 皮下 | 眼感染 |
| オランダ | 42 歳/女性 | 皮下 | 呼吸困難 |
| オランダ | 42 歳/女性 | 皮下 | 頻脈 |
| オランダ | 11 歳/男性 | 皮下 | アナフィラキシー反応 |
| ドイツ | 29 歳/女性 | プリックテスト | アナフィラキシーショック，血管浮腫，低血圧，呼吸困難 |
| フランス | 14 歳/女性 | 不明 | 注射部位膿瘍 |

集積期間：2011 年 7 月 15 日～2014 年 8 月 31 日

* 本症例は 1952 年生と報告されていることから発現時の年齢は 59 歳又は 60 歳と考えられる。なお，続報により因果関係が否定された。

### 2.7.4.7　安全性の結論

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）で TO-203 舌下錠の安全性を検討し，以下の結果と結論を得た。

- 203-3-2 試験で死亡例はなかった。その他の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 件発現した。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。また，海外で実施した MT-06 試験においても死亡例はなく，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。MT-06 試験の実薬群に発現した重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。

- 203-3-2 試験の実薬群にはアナフィラキシー反応は発現しなかった。また，海外で実施した MT-06 試験でもアナフィラキシー反応は発現しなかった。

- 203-3-2 試験では，喘息（重篤な有害事象としての発現なし）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 件発現した。これらのうち，副作用とされたものは 6 DU 群の 1 例 1 件のみであった。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は，投与群間で差がなかった。また，海外で実施した MT-06 試験においても，プラセボ群と実薬群の喘息の発現率に大きな差はないと考えられた。

- 203-3-2 試験では，投与中止の原因となった有害事象（重篤な有害事象及び喘息を除く）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 件発現した。発現率は投与群間で差がなかった。一方，海外で実施した MT-06 試験では，投与中止の原因となった有害事象の発現率は，プラセボ群に比べ，6 DU 群及び 12 DU 群で高く，用量相関性が認められた。

- 203-3-2 試験では，休薬の原因となった副作用（重篤な副作用を除く）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 試験の実薬群で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。一方，海外で実施した MT-06 試験では，休薬の原因となった副作用の発現率は，プラセボ群及び 6 DU 群に比べ，12 DU 群で高かった。

- 203-3-2 試験では重症度が高度の副作用は発現しなかった。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。一方，海外で実施した MT-06 試験では高度の副作用が実薬群に 8 例（1%）9 件発現した。高度の副作用で重篤な事象はなかった。

- 203-3-2 試験の実薬群で 5%以上の発現率を示した SOC 別副作用は，「胃腸障害」（50.2%，プラセボ：7.2%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（26.0%，プラセボ：2.8%），「耳および迷路障害」（7.5%，プラセボ：0.9%）であった。SOC 別副作用の発現率は，6 DU 群と 12 DU

群との間に大きな差はなかった。また，海外で実施した MT-06 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用は，203-3-2 試験の上位 3 つの SOC 別副作用と同じであった。

- 203-3-2 試験の実薬群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（実薬群における発現率が 2%以上）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。同様に，海外で実施した MT-06 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用も投与部位に関連した局所反応であり，これら 5 つの副作用のうち 3 つが 203-3-2 試験と共通した事象（口腔浮腫，口腔そう痒症，咽喉刺激感）であった。

- 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%が発現し，4 週以内では全体の 72.8%が発現した。副作用の発現時期は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

- 203-3-2 試験における比較的頻度の高い副作用はすべて口腔内所見関連副作用であった。これらの比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用は，治験薬投与開始 2 週以内に全体の 62.7%が発現し，4 週以内では全体の 82.8%が発現した。発現時期は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

- 203-3-2 試験の実薬群における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間（中央値）は，口内炎は 44 日であったが，他の事象は 1～18.5 日であった。また，これらの副作用の持続期間（中央値）は，口唇腫脹及び口内炎は，それぞれ 2 日及び 8 日であったが，他の事象は，56～80 日であった。

- 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，18 歳未満と 18 歳以上の間に大きな差はなかった。一方，比較的頻度の高い副作用の発現率は，男性に比べ，女性でやや高い傾向を示した。

- 203-3-2 試験において，血液学的検査，血液生化学的検査で特筆すべき変動は認められなかった。また，海外で実施した MT-06 試験においても，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査で特筆すべき変動は認められなかった。

- 203-3-2 試験において，臨床検査値異常がプラセボ群に 40 例（12.5%）53 件，6 DU 群に 57 例（18.2%）81 件，12 DU 群に 48 例（15.3%）75 件認められた。実薬群で 2%以上の発現率を示した臨床検査値異常は好酸球数増加（10.0%，プラセボ：2.5%）のみであった。副作用として取り上げられた好酸球数増加は，6 DU 群に 1 例（0.3%）1 件，12 DU 群に 3 例（1.0%）3 件であったが，重症度はいずれも軽度で，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。

- 203-3-2 試験において，血圧，脈拍数の特筆すべき変動は認められなかった。また，海外で実

施した MT-06 試験においても，血圧，脈拍数の特筆すべき変動は認められなかった。

- 203-3-2 試験の治験期間中，5 例の妊娠が判明し，1 例のパートナーの妊娠が判明した。被験者本人が妊娠した症例の内訳は，プラセボ群 1 例，6 DU 群 3 例，12 DU 群 1 例であった。プラセボ群の 1 例は早産となったが，先天性異常などはなく，他の被験者又はパートナーの出産に関し，異常は認められなかった。また，海外で実施した MT-06 試験では 7 例の妊娠が判明したが，妊娠合併症を認めたものはなかった。

- 203-3-2 試験では，規定の用量を上回る量の実薬を服用した被験者が 6 例あったが，特に問題となる影響は認められなかった。

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）及び海外試験（MT-04 試験，MT-02 試験）で TO-203 舌下錠の安全性を検討し，以下の結果と結論を得た。

- 203-3-1 試験で死亡例はなかった。重篤な有害事象が，プラセボ群に 11 例（4.0%）13 件，6 DU 群に 7 例（2.6%）7 件，12 DU 群に 10 例（3.6%）13 件発現した。重篤な有害事象の発現率は，投与群間で差がなかった。重篤な有害事象の転帰は，いずれも回復又は軽快であった。

- 203-3-1 試験の実薬群には重篤な副作用は発現しなかった。一方，海外で実施した試験では，重篤な副作用が，MT-04 試験の実薬群に 3 例 3 件（関節痛，喉頭浮腫，喘息），MT-02 試験の実薬群に 2 例 2 件（浮動性めまい，片頭痛）発現した。

- 203-3-1 試験では，アナフィラキシー反応は発現しなかった。また，海外で実施した MT-04 試験及び MT-02 試験でもアナフィラキシー反応は発現しなかった。

- 203-3-1 試験では，喘息がプラセボ群に 50 例（18.2%）77 件，6 DU 群に 46 例（16.8%）92 件，12 DU 群に 60 例（21.7%）109 件発現した。これらのうち，副作用としての喘息は，プラセボ群の 5 例（1.8%）7 件，6 DU 群の 3 例（1.1%）5 件，12 DU 群の 5 例（1.8%）6 件であった。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は，投与群間に大きな差はなかった。また，海外で実施した MT-04 試験においても，喘息の発現率は投与群間に大きな差はなかった。203-3-1 試験で発現した喘息の転帰はいずれも回復であった。

- 203-3-1 試験では，投与中止の原因となった有害事象（重篤な有害事象を除く）が，プラセボ群に 7 例（2.6%）11 件，6 DU 群に 8 例（2.9%）13 件，12 DU 群に 14 例（5.1%）28 件発現した。これらのうち，副作用とされた事象は，プラセボ群に 3 例（1.1%）7 件，6 DU 群に 3 例（1.1%）5 件，12 DU 群に 6 例（2.2%）19 件であった。203-3-1 試験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又は軽快であった。投与中止の原因となった有害事象の発現率は，12 DU 群では海外で実施した MT-04 試験でやや高かったが，6 DU 群では国内試験と海外試験との間に大きな差はなかった。

- 203-3-1 試験では，休薬の原因となった副作用（重篤な副作用を除く）が，プラセボ群に 8 例（2.9%）13 件，6 DU 群に 7 例（2.6%）9 件，12 DU 群に 5 例（1.8%）11 件発現した。発現率

は投与群間で差がなかった。休薬の原因となった副作用で重症度が高度のものはなかった。実薬群に発現し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最も多かった事象は口腔内不快感（4 例 4 件）であった。203-3-1 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。休薬の原因となった副作用の発現率は，6 DU 群，12 DU 群ともに 203-3-1 試験に比べ，海外で実施した MT-04 試験でやや高かったが，国内試験，海外試験ともに，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

- 203-3-1 試験の実薬群には重症度が高度の副作用は発現しなかった。発現したすべての副作用のうち，95.3%（879 件/922 件）が軽度であった。一方，海外で実施した MT-04 試験では，高度の副作用がプラセボ群に 3 例（1%）3 件，6 DU 群に 2 例（<1%）2 件，12 DU 群に 6 例（2%）7 件発現し，MT-02 試験では 1 DU 群に 2 例（1%）2 件，3 DU 群に 2 例（1%）2 件，6 DU 群に 1 例（<1%）1 件発現した。これらのうち，MT-02 試験の 1 DU 群及び 3 DU 群に発現した片頭痛及び浮動性めまい（それぞれ 1 件）は重篤な事象となったが，他はいずれも非重篤な事象であった。

- 203-3-1 試験の実薬群で 5%以上の発現率を示した SOC 別副作用は，「胃腸障害」（53.8%，プラセボ：11.3%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（22.4%，プラセボ：7.3%），「耳および迷路障害」（9.1%，プラセボ：1.5%）であった。SOC 別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。一方，海外で実施した MT-04 試験及び MT-02 試験で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用のうち，上位 2 つ（「胃腸障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」）は 203-3-1 試験と共通した事象であった。

- 203-3-1 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用は，口腔内不快感（19.8%，プラセボ：4.0%），口腔そう痒症（13.5%，プラセボ：1.8%），口腔浮腫（12.9%，プラセボ：1.1%），咽喉刺激感（11.1%，プラセボ：0.7%），口腔咽頭不快感（9.1%，プラセボ：4.0%）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。同様に，海外で実施した MT-04 試験及び MT-02 試験の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り，これら 5 つの副作用のうち，3 つが 203-3-1 試験と共通した事象（口腔そう痒症，口腔浮腫，咽喉刺激感）であった。203-3-1 試験における比較的頻度の高い副作用の発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

- 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%が発現し，4 週以内では全体の 66.3%が発現した。副作用の発現時期は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

- 203-3-1 試験における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用は，腹部不快感を除く比較的頻度の高い副作用と同じであった。これらの比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用は，治験薬投与開始 2 週以内に全体の 63.5%が発現し，4 週以内では全体の 78.7%が発現した。発現時期は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

- 203-3-1 試験の実薬群における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間

（中央値）は 0.0～35.0 日であった。また，これらの副作用の持続期間（中央値）は 4.0～99.5 日であった。

- 海外で実施した MT-02 試験の実薬群の副作用発現率は，18 歳未満と 18 歳以上との間に大きな差はなかった。

- 203-3-1 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，男女間に大きな差はなかった。

- 203-3-1 試験において，血液学的検査，血液生化学的検査で特筆すべき変動は認められなかった。また，海外で実施した MT-04 試験及び MT-02 試験においても，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査で特筆すべき変動は認められなかった。

- 203-3-1 試験において，臨床検査値異常が，プラセボ群に 71 例（25.9%）150 件，6 DU 群に 83 例（30.3%）145 件，12 DU 群に 91 例（33.0%）158 件認められた。プラセボ群と比較して発現率が 2%以上高かった検査項目は好酸球数増加（12.2%，プラセボ：8.8%），異型リンパ球増加（4.4%，プラセボ：2.2%）であった。副作用として取り上げられた好酸球数増加は，プラセボ群に 2 例（0.7%）2 件，実薬群に 6 例（1.1%）7 件であった。実薬群で発現率がやや高かったものの，大きな差はなかった。

- 203-3-1 試験において，血圧，脈拍数の特筆すべき変動は認められなかった。また，海外で実施した MT-04 試験及び MT-02 試験においても，血圧，脈拍数の特筆すべき変動は認められなかった。

- 203-3-1 試験の治験期間中に 4 例の妊娠が判明し，4 例のパートナーの妊娠が判明した。被験者本人が妊娠した症例の内訳は，プラセボ群 2 例，6 DU 群 1 例，12 DU 群 1 例であった。被験者本人が妊娠した 4 例のうち 3 例（各群 1 例）が流産となったが，いずれも治験薬との因果関係が否定された。流産となった被験者のその後の容体に問題は認められず，他の 1 例は正常な新生児を出産した。被験者のパートナーが妊娠した 4 例のうち，1 例のパートナーは早産であったが，いずれのパートナーも正常な新生児を出産した。また，海外で実施した MT-04 試験では計 8 例，MT-02 試験では計 7 例の妊娠が判明した。これらのうち，MT-04 試験のプラセボ群の 1 例が妊娠早期に自然流産に至ったが，他の被験者で特に問題となるものはなかった。

- 203-3-1 試験では，規定の用量を上回る量の実薬を服用した被験者が 3 例あったが，特に問題となる影響は認められなかった。

以上より，HDM アレルギー性鼻炎患者に対する TO-203 舌下錠の安全性が確認された。

203-3-2 試験では 6 DU 群と 12 DU 群との間に副作用の事象（SOC，PT），発現率，重症度，発現時期において差がなかったことから，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。

また, HDM アレルギー性喘息患者に対する TO-203 舌下錠の安全性が確認された（203-3-1 試験）。そして，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。

#### 2.7.4.8　付録

該当なし。

## 2.7.5 参考文献

1) 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）

2) 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）

3) 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）

4) 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）

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) 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）

7) 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, ライフ・サイエンス, 東京, 2013. （5.4 参考文献 18）

8) 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）

9) 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）

10) 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）

11) 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）

12) 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）

13) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA$^2$LEN and AllerGen). Allergy. 2008; 63 (86 Suppl): 8-160. （5.4 参考文献 30）

## 2.7.6 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 | |
|---|---|---|
| ACQ | Asthma control questionnaire | 喘息コントロール質問票 |
| ARIA | Allergic rhinitis and its impact on asthma | アレルギー性鼻炎とその喘息への影響 |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease | 慢性閉塞性肺疾患 |
| *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 |
| GINA | Global initiative for asthma | 喘息予防・管理の国際指針 |
| HDM | House dust mite | 室内塵ダニ |
| ICS | Inhaled corticosteroid | 吸入ステロイド薬 |
| IgE | Immunoglobulin E | 免疫グロブリン E |
| IgG4 | Immunoglobulin G4 | 免疫グロブリン G4 |
| 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 |
| LABA | Long-acting beta-agonist | 長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬 |
| LLT | Lowest level term | MedDRA 又は MedDRA/J の下層語 |
| LME | Linear mixed effect | 線形混合効果 |
| MedDRA | Medical dictionary for regulatory activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MedDRA/J | Medical dictionary for regulatory activities/J | ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| MMRM | Mixed model repeated measures | 反復測定混合モデル |
| PEF | Peak expiratory flow | 最大呼気流量 |
| 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 |
| SABA | Short-acting beta-agonist | 短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬 |
| SAP | Statistical analysis plan | 統計解析計画書 |
| 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 |
| SPT | Skin prick test | 皮膚プリックテスト |
| 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<br>（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） | |

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

本申請資料に含めたすべての臨床試験の一覧を以下に示す。なお，本申請資料に含めたすべての臨床試験は完了している。

**全臨床試験一覧表**

| 試験の相<br>実施国<br>(資料区分) | 試験<br>番号 | 試験の<br>目的 | 試験<br>デザイン | 対象<br>(年齢/<br>性別) | 投与<br>方法/<br>投与<br>期間 | コホート<br>数又は<br>群数/<br>投与量 | 被験者数 | 資料添<br>付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相<br>日本<br>(評価資料) | 203-1-1 | 忍容性<br>の検討 | プラセボ<br>対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>比較 | HDM<br>アレルギー<br>性喘息患者<br>(21～49 歳/<br>男性) | 1 日 1 回<br>舌下投与/<br>14 日間 | 4 コホート/<br>プラセボ,<br>3，6，12,<br>3-6-12 DU | プラセボ : 12 例<br>3 DU : 9 例<br>6 DU : 9 例<br>12 DU : 9 例<br>3-6-12 DU : 9 例 | 5.3.3.2-1 |
| 第 I 相<br>デンマーク<br>(参考資料) | MT-01 | 忍容性<br>の検討 | プラセボ<br>対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>比較 | HDM<br>アレルギー<br>性喘息患者<br>(18～63 歳/<br>男女) | 1 日 1 回<br>舌下投与/<br>28 日間 | 6 コホート/<br>プラセボ,<br>1，2，4，8,<br>16，32 DU | プラセボ : 17 例<br>1 DU : 9 例<br>2 DU : 9 例<br>4 DU : 9 例<br>8 DU : 9 例<br>16 DU : 9 例<br>32 DU : 9 例 | 5.3.3.2-2 |
| 第 I 相<br>スペイン<br>(参考資料) | MT-03 | 小児に<br>おける<br>忍容性<br>の検討 | プラセボ<br>対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>多施設共同<br>比較 | HDM<br>アレルギー<br>性喘息患者<br>(5～14 歳/<br>男女) | 1 日 1 回<br>舌下投与/<br>28 日間 | 6 コホート/<br>プラセボ,<br>0.5，1，3,<br>6，9，12 DU | プラセボ : 18 例<br>0.5 DU : 9 例<br>1 DU : 9 例<br>3 DU : 9 例<br>6 DU : 9 例<br>9 DU : 9 例<br>12 DU : 9 例 | 5.3.3.2-3 |
| 第 II/III 相<br>日本<br>(評価資料) | 203-3-2 | 有効性<br>及び<br>安全性<br>の検討 | プラセボ<br>対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>多施設共同<br>並行群間<br>比較 | HDM<br>アレルギー<br>性鼻炎患者<br>(12～64 歳/<br>男女) | 1 日 1 回<br>舌下投与/<br>52 週間 | 3 群/<br>プラセボ,<br>6 DU,<br>12 DU | プラセボ :<br>319 例<br>6DU :<br>313 例<br>12DU :<br>314 例 | 5.3.5.1-1 |
| 第 III 相<br>ヨーロッパ<br>12 ヵ国<br>(参考資料) | MT-06 | 有効性<br>及び<br>安全性<br>の検討 | プラセボ<br>対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>多施設共同<br>並行群間<br>比較 | HDM<br>アレルギー<br>性鼻炎患者<br>(18～66 歳/<br>男女) | 1 日 1 回<br>舌下投与/<br>約 12 ヵ月<br>間 | 3 群/<br>プラセボ,<br>6 DU,<br>12 DU | プラセボ :<br>338 例<br>6 DU :<br>336 例<br>12 DU :<br>318 例 | 5.3.5.1-2 |
| 第 II/III 相<br>日本<br>(参考資料) | 203-3-1 | 有効性<br>及び<br>安全性<br>の検討 | プラセボ<br>対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>多施設共同<br>並行群間<br>比較 | HDM<br>アレルギー<br>性喘息患者<br>(18～64 歳/<br>男女) | 1 日 1 回<br>舌下投与/<br>最長 19 ヵ<br>月間 | 3 群/<br>プラセボ,<br>6 DU,<br>12 DU | プラセボ :<br>275 例<br>6DU :<br>274 例<br>12DU :<br>277 例 | 5.3.5.4-1 |
| 第 III 相<br>ヨーロッパ<br>13 ヵ国<br>(参考資料) | MT-04 | 有効性<br>及び<br>安全性<br>の検討 | プラセボ<br>対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>多施設共同<br>並行群間<br>比較 | HDM<br>アレルギー<br>性喘息患者<br>(17～83 歳/<br>男女) | 1 日 1 回<br>舌下投与/<br>最長 18 ヵ<br>月間 | 3 群/<br>プラセボ,<br>6 DU,<br>12 DU | プラセボ :<br>277 例<br>6 DU :<br>275 例<br>12 DU :<br>282 例 | 5.3.5.4-2 |
| 第 II/III 相<br>ヨーロッパ<br>8 ヵ国<br>(参考資料) | MT-02 | 有効性<br>及び<br>安全性<br>の検討 | プラセボ<br>対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>多施設共同<br>並行群間<br>比較 | HDM<br>アレルギー<br>性喘息患者<br>(14～74 歳/<br>男女) | 1 日 1 回<br>舌下投与/<br>約 12 ヵ月<br>間 | 4 群/<br>プラセボ,<br>1，3，6 DU | プラセボ :<br>143 例<br>1 DU : 146 例<br>3 DU : 159 例<br>6 DU : 156 例 | 5.3.5.4-3 |

また，国内外の治験総括報告書の作成に用いた MedDRA の一覧を以下に示す。

**国内外の治験総括報告書の作成に用いた MedDRA の一覧**

| 試験番号 | 治験総括報告書の作成に用いた MedDRA（Ver.） |
|---|---|
| 203-1-1 | MedDRA/J（Ver.[redacted]） |
| MT-01 | MedDRA（Ver.[redacted]） |
| MT-03 | MedDRA（Ver.[redacted]） |
| 203-3-2 | MedDRA/J（Ver.[redacted]） |
| MT-06 | MedDRA（Ver.[redacted]） |
| 203-3-1 | MedDRA/J（Ver.[redacted]） |
| MT-04 | MedDRA（Ver.[redacted]） |
| MT-02 | MedDRA（Ver.[redacted]） |

各試験の治験総括報告書における有害事象名の記載は，試験毎に既定の MedDRA のバージョンを用いたが，2.7.6 の記載では，有害事象名を MedDRA/J（Ver.[redacted]）で統一して記載した。

海外臨床試験のうち MT-01，MT-02，MT-03 試験の治験総括報告書における有害事象名は MedDRA（Ver.[redacted]）以外のバージョンで英文にて記載されたものであるが，各試験の 2.7.6（和文）の記載に際し，記載された有害事象名（英文）は MedDRA/J（Ver.[redacted]）に該当する有害事象名（和文）とした。有害事象名が MedDRA/J（Ver.[redacted]）の PT に存在しない場合には，該当する LLT の上位の PT を当てはめた。

また，国内臨床試験である 203-1-1 試験の治験総括報告書における有害事象名は MedDRA/J（Ver.[redacted]）を用いたものであるが，203-1-1 試験の有害事象名は MedDRA/J（Ver.[redacted]）でも同じであった。

なお，海外臨床試験（MT-01，MT-02，MT-03，MT-04，MT-06）については，治験総括報告書の概要（Synopsis）を基に個々の試験のまとめを作成した。また，国内臨床試験との比較を容易にするため，追加して付表を作成し，該当する試験の末尾に添付した。

### 2.7.6.1 TO-203 第 I 相臨床試験（試験番号：203-1-1）

実施国：日本

評価資料

報告書の添付場所：CTD 5.3.3.2-1

#### 2.7.6.1.1 治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

TO-203 第 I 相臨床試験　－HDM アレルギー性喘息患者を対象とした安全性の検討－

(2) 目的

HDM アレルギー性喘息患者を対象として, プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験を実施し，TO-203 舌下錠を舌下投与した時の安全性を検討する。

(3) 治験実施医療機関

[redacted]

(4) 治験責任医師

[redacted]

(5) 治験期間

開始日（第 1 例目の同意取得日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

終了日（すべての被験者で観察が終了した日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(6) 公表文献

なし

(7) 治験方法

1) 治験デザイン

プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験

2) 治験方法の概略

| 被験薬 | TO-203 舌下錠 | | | |
|---|---|---|---|---|
| 投与経路 | 舌下投与 | | | |
| 投与期間 | 14 日間 | | | |
| 投与群 | 投与量固定群 | | | 漸増群 |
| コホート | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 実薬投与量 | 3 DU | 6 DU | 12 DU | 3→6→12 DU* |
| 使用製剤 | TO-203 舌下錠 3 DU，6 DU，12 DU 又は TO-203 錠 プラセボ | | | |
| 投与方法 | 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。 | | | |
| 安全性評価項目 | (1) 自覚症状，他覚所見，口腔内検査<br>(2) 生理検査（体重，血圧，脈拍数，体温，標準 12 誘導心電図）<br>(3) 肺機能検査（$FEV_1$，PEF）<br>(4) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査） | | | |
| その他の調査項目 | 免疫学的検査（総 IgE，血清 HDM 特異的 IgE），服薬状況 | | | |

*：Day 1～3 は 3 DU，Day 4～7 は 6 DU，Day 8～14 は 12 DU を投与した。

3) 治験スケジュール

| 参　加　予　定　期　間 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Day –28～–2<br>のいずれか | Day –1 | Day 1～3 | Day 4～14 | Day 18～24<br>のいずれか |
| 外来 | 入院 | | 外来 | |
| 同意取得及び事前検査 | 入院及び調査 | 治験薬投与及び調査 | | 事後検査 |

4) 被験者数（計画時）

| コホート | 実薬投与量 | 実薬 | プラセボ | 計 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 3 DU | 9 例 | 3 例 | 12 例 |
| 2 | 6 DU | 9 例 | 3 例 | 12 例 |
| 3 | 12 DU | 9 例 | 3 例 | 12 例 |
| 4 | 3→6→12 DU | 9 例 | 3 例 | 12 例 |
| 計 | | 36 例 | 12 例 | 48 例 |

5) 主な組み入れ基準

1. 対象被験者

軽症又は中等症の HDM アレルギー性喘息患者（HDM アレルギー性鼻炎の合併の有無は問わない）で，下記の喘息重症度の分類（成人）において軽症間欠型，軽症持続型，中等症持続型に属する患者。

**現在の治療を考慮した喘息重症度の分類（成人）**

| 現在の治療における患者の症状 | 現在の治療ステップ | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ステップ 1 | ステップ 2 | ステップ 3 | ステップ 4 |
| コントロールされた状態<br>・症状を認めない<br>・夜間症状を認めない | 軽症<br>間欠型 | 軽症<br>持続型 | 中等症<br>持続型 | 重症<br>持続型 |
| 軽症間欠型<br>・症状が週 1 回未満<br>・症状は軽度で短い<br>・夜間症状は月に 2 回未満 | 軽症<br>間欠型 | 軽症<br>持続型 | 中等症<br>持続型 | 重症<br>持続型 |
| 軽症持続型<br>・症状が週 1 回以上，しかし毎日ではない<br>・月 1 回以上日常生活や睡眠が妨げられる<br>・夜間症状が月 2 回以上 | 軽症<br>持続型 | 中等症<br>持続型 | 重症<br>持続型 | 重症<br>持続型 |
| 中等症持続型<br>・症状が毎日ある<br>・短時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬がほとんど毎日必要<br>・週 1 回以上日常生活や睡眠が妨げられる<br>・夜間症状が週 1 回以上 | 中等症<br>持続型 | 重症<br>持続型 | 重症<br>持続型 | 最重症<br>持続型 |
| 重症持続型<br>・治療下でもしばしば増悪<br>・症状が毎日ある<br>・日常生活が制限される<br>・夜間症状がしばしば | 重症<br>持続型 | 重症<br>持続型 | 重症<br>持続型 | 最重症<br>持続型 |

（アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2010）

喘息治療ステップ

| | ステップ 1 | ステップ 2 | ステップ 3 | ステップ 4 |
|---|---|---|---|---|
| 基本治療 | 吸入ステロイド薬<br>（低用量） | 吸入ステロイド薬<br>（低～中用量） | 吸入ステロイド薬<br>（中～高用量） | 吸入ステロイド薬<br>（高用量） |
| | 上記を使用できない場合，以下のいずれかを用いる<br>・LTRA<br>・テオフィリン徐放製剤<br><br>症状が稀であれば必要なし | 上記で不十分な場合に以下のいずれか 1 剤を併用<br>・LABA<br>（配合剤の使用可）<br>・LTRA<br>・テオフィリン徐放製剤 | 上記に下記のいずれか 1 剤，あるいは複数を併用<br><br>・LABA<br>（配合剤の使用可）<br>・LTRA<br>・テオフィリン徐放製剤 | 上記に下記の複数を併用<br><br>・LABA<br>（配合剤の使用可）<br>・LTRA<br>・テオフィリン徐放製剤<br>上記のすべてでも管理不良の場合は下記のいずれかあるいは両方を追加<br>・抗 IgE 抗体<br>・経口ステロイド薬 |
| 追加治療 | LTRA 以外の<br>抗アレルギー薬 | LTRA 以外の<br>抗アレルギー薬 | LTRA 以外の<br>抗アレルギー薬 | LTRA 以外の<br>抗アレルギー薬 |
| 発作治療 | 吸入 SABA | 吸入 SABA | 吸入 SABA | 吸入 SABA |

（アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2010）

LTRA：ロイコトリエン受容体拮抗薬，LABA：長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬，SABA：短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬
LTRA 以外の抗アレルギー薬とは，メディエーター遊離抑制薬，ヒスタミン H1 拮抗薬，トロンボキサン $A_2$ 阻害薬， Th2 サイトカイン阻害薬を指す。

2. 選択基準

- 本治験への参加についての同意が文書により得られた患者
- 同意取得日の満年齢が 20 歳以上 50 歳未満の男性患者
- 事前検査日に測定された血清 HDM 特異的 IgE 抗体（*Der far* 又は *Der pte*）が Class 3 以上の患者
- 事前検査日に実施された HDM アレルゲンスクラッチテスト（アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ）が陽性の患者
- 事前検査日の前 3 ヵ月間以上，喘息症状を薬物治療している患者

3. 主な除外基準

- 定期的に曝露されている HDM 以外の抗原により，通年的に喘息症状又は鼻炎症状が認められる患者
- HDM アレルゲンによる免疫療法の実施経験，又は事前検査日の前 5 年以内に他の免疫療法実施経験のある患者
- 免疫抑制療法の実施経験のある患者
- 特異的及び非特異的免疫療法で重篤な副作用の発現歴のある患者
- 事前検査日の肺機能検査（スパイロメトリー）における 1 秒量（$FEV_1$）が予測値の 70%未満の患者
- 事前検査日の前 2 年以内に高度の喘息症状・発作が認められた患者
- 慢性閉塞性肺疾患（COPD）を合併している又は既往歴のある患者

- 投与開始日に，上気道感染症，急性副鼻腔炎，急性中耳炎等の初期の感染性疾患を合併している患者
- 重症のアトピー性皮膚炎を合併している患者
- アナフィラキシー又は血管性浮腫の既往歴のある患者
- 高血圧症又は糖尿病を合併している患者
- 投与開始日に口腔内に炎症所見のある患者又は口腔内に損傷のある患者

6) 評価基準

1. 安全性

以下に示す基準に該当する変化を有害事象とした。

- 自覚症状，他覚所見及び口腔内検査において，治験薬投与開始後より事後検査終了時までに「新たな異常の発現」が認められた場合。
- 生理検査，肺機能検査，臨床検査において，治験薬投与開始後より事後検査終了時までの測定値に臨床上問題となる変動があると判断した場合，あるいは治験実施計画書に規定されていない検査で，臨床上問題となる変動があると判断した場合。
- 被験者に治験薬投与開始前から認められていた症状，生理検査，肺機能検査，臨床検査における異常が，治験薬投与開始後より事後検査終了時の間に増悪したために，何らかの処置を実施した場合，あるいは治験責任医師又は治験分担医師が，これらの症状又は異常の増悪を医学的に悪化であると判断した場合。

発現した有害事象について，有害事象の名称，発現日時，治療の有無・治療法，治験薬の処方変更，転帰，重篤度，重症度，因果関係を調査することとした。

有害事象は以下のように分類した。

- 重篤度：「重篤」，「非重篤」の 2 段階
- 重症度：「軽度」，「中等度」，「高度」の 3 段階
- 因果関係：「関連あり」，「関連あるかもしれない」，「関連なし」の 3 段階

なお，因果関係が「関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された事象を「副作用」として扱った。

### 2.7.6.1.2　統計及び解析手法

(1) プラセボ投与例の取り扱い

コホート 1，コホート 2，コホート 3 及びコホート 4 におけるプラセボ投与例（各コホート 3 例）の被験者のデータはコホート毎の集計は行わず，12 例を合算して集計した。

(2) 有害事象の標準的用語への読み替え

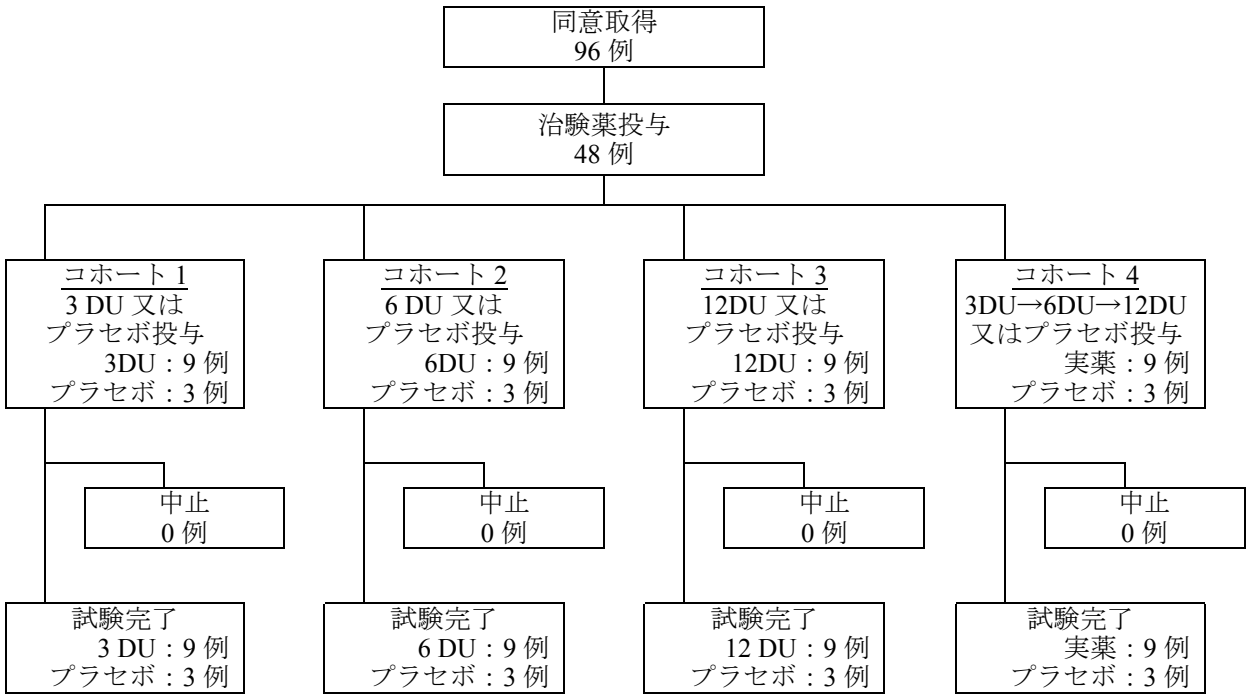
治験責任医師又は治験分担医師が用いた用語は「MedDRA/J（V[redacted]）」の器官別大分類（SOC：System Organ Class），基本語（PT：Preferred Term），下層語（LLT：Lowest Level Term）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，「MedDRA/J（V[redacted]）」の PT 又は SOC を用いた。

### 2.7.6.1.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した。

96 例から同意を取得し，48 例に治験薬が投与された。コホート 1～コホート 4 において投与を中止した被験者はなく，すべての被験者（48 例）で評価が完了した。

**図 2.7.6.1-1　　被験者の内訳**




引用元：CTD 5.3.3.2-1 の図 10.1-1

本治験においては，治験薬が投与される被験者の喘息重症度について，軽症と中等症の割合が各コホートにおいて可能な限り均等になるように，スクリーニングされた被験者を振り分けた。コホート毎の喘息重症度別被験者数を表 2.7.6.1-1 に示した。

各コホートに振り分けられた被験者 12 例は，TO-203 舌下錠の実薬投与例とプラセボ投与例に無作為に割り付けられた後，治験薬の投与を行った。

**表 2.7.6.1-1　　コホート毎の喘息重症度別被験者数**

| コホート | 実薬投与量 | 被験者数 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 軽症 | 中等症 | 計 |
| 1 | 3 DU | 5 例 | 7 例 | 12 例 |
| 2 | 6 DU | 7 例 | 5 例 | 12 例 |
| 3 | 12 DU | 7 例 | 5 例 | 12 例 |
| 4 | 3 DU→6 DU→12 DU | 5 例 | 7 例 | 12 例 |
| 計 | | 24 例 | 24 例 | 48 例 |

引用元：CTD 5.3.3.2-1 の表 10.1-1

### 2.7.6.1.4 安全性の評価

(1) 安全性解析対象例

安全性解析の対象例は治験薬の投与が行われ，安全性の観察が実施された症例とした。

本治験においては，各コホートともに 1 日 1 回，14 日間の治験薬投与が行われ，投与を受けた全例（48 例）が安全性の解析対象例となった（表 2.7.6.1-2）。

**表 2.7.6.1-2　　安全性解析対象例の内訳**

| コホート | 実薬投与量 | 被験者数 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 実薬 | プラセボ | 計 |
| 1 | 3 DU | 9 例 | 3 例 | 12 例 |
| 2 | 6 DU | 9 例 | 3 例 | 12 例 |
| 3 | 12 DU | 9 例 | 3 例 | 12 例 |
| 4 | 3 DU→6 DU→12 DU* | 9 例 | 3 例 | 12 例 |
| 計 | | 36 例 | 12 例 | 48 例 |

*：Day 1～3 は 3 DU，Day 4～7 は 6 DU，Day 8～14 は 12 DU を投与した。
引用元：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.1-1

(2) 被験者背景

安全性解析対象例の被験者背景の記述統計量を表 2.7.6.1-3 に示した。被験者背景の各項目において特筆すべきものはなかった。

**表 2.7.6.1-3　　被験者背景**

| 項目 | | プラセボ (12 例) | 3 DU (9 例) | 6 DU (9 例) | 12 DU (9 例) | 3-6-12 DU (9 例) | 合計 (48 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | MEAN<br>SD | 31.4<br>9.1 | 27.3<br>7.9 | 26.9<br>7.5 | 34.1<br>9.8 | 33.9<br>9.3 | 30.8<br>8.9 |
| 身長 (cm) | MEAN<br>SD | 170.87<br>4.14 | 171.61<br>7.00 | 172.32<br>7.40 | 173.19<br>6.18 | 171.96<br>2.77 | 171.92<br>5.49 |
| 体重 (kg) | MEAN<br>SD | 65.45<br>10.06 | 68.68<br>14.80 | 72.66<br>17.75 | 66.42<br>11.60 | 68.73<br>7.36 | 68.20<br>12.38 |
| BMI | MEAN<br>SD | 22.45<br>3.62 | 23.26<br>4.33 | 24.53<br>6.26 | 22.12<br>3.62 | 23.25<br>2.42 | 23.08<br>4.10 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | MEAN<br>SD | 122.4<br>12.5 | 116.8<br>8.2 | 120.0<br>18.9 | 119.6<br>8.6 | 120.6<br>9.0 | 120.0<br>11.8 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | MEAN<br>SD | 69.3<br>7.1 | 63.7<br>8.9 | 67.7<br>12.9 | 68.7<br>7.1 | 70.0<br>8.6 | 67.9<br>8.9 |
| 脈拍数 (回/分) | MEAN<br>SD | 70.5<br>9.7 | 64.1<br>11.3 | 66.0<br>9.4 | 70.0<br>12.1 | 66.1<br>8.7 | 67.5<br>10.2 |
| 体温 (°C) | MEAN<br>SD | 36.34<br>0.34 | 36.44<br>0.19 | 36.28<br>0.28 | 36.30<br>0.26 | 36.27<br>0.25 | 36.33<br>0.27 |
| 喘息罹病期間 (年) | MEAN<br>SD | 19.2<br>10.8 | 22.4<br>9.4 | 16.1<br>10.3 | 24.7<br>10.0 | 23.8<br>9.3 | 21.1<br>10.1 |
| $FEV_1$ (L) | MEAN<br>SD | 3.237<br>0.553 | 3.129<br>0.435 | 3.420<br>0.878 | 3.394<br>0.862 | 3.509<br>0.715 | 3.331<br>0.683 |
| PEF (L/min) | MEAN<br>SD | 525.0<br>67.2 | 538.9<br>63.3 | 512.8<br>96.5 | 518.9<br>56.4 | 542.2<br>101.1 | 527.4<br>75.7 |

引用元：CTD 5.3.3.2-1 の 14.2.1.1

**表 2.7.6.1-3　　被験者背景 （続き）**

| 項目 | | プラセボ (12 例) | 3 DU (9 例) | 6 DU (9 例) | 12 DU (9 例) | 3-6-12 DU (9 例) | 合計 (48 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 喘息重症度 | 軽症間欠型 | 1(8.3%) | 0 | 3(33.3%) | 2(22.2%) | 2(22.2%) | 8(16.7%) |
| | 軽症持続型 | 6(50.0%) | 3(33.3%) | 2(22.2%) | 4(44.4%) | 1(11.1%) | 16(33.3%) |
| | 中等症持続型 | 5(41.7%) | 6(66.7%) | 4(44.4%) | 3(33.3%) | 6(66.7%) | 24(50.0%) |
| 喘息治療ステップ | ステップ 1 | 3(25.0%) | 0 | 3(33.3%) | 2(22.2%) | 2(22.2%) | 10(20.8%) |
| | ステップ 2 | 8(66.7%) | 6(66.7%) | 6(66.7%) | 6(66.7%) | 7(77.8%) | 33(68.8%) |
| | ステップ 3 | 1(8.3%) | 3(33.3%) | 0 | 1(11.1%) | 0 | 5(10.4%) |
| 合併症 | 有 | 3(25.0%) | 1(11.1%) | 3(33.3%) | 1(11.1%) | 2(22.2%) | 10(20.8%) |
| | 無 | 9(75.0%) | 8(88.9%) | 6(66.7%) | 8(88.9%) | 7(77.8%) | 38(79.2%) |
| 既往歴 | 有 | 2(16.7%) | 1(11.1%) | 0 | 0 | 1(11.1%) | 4(8.3%) |
| | 無 | 10(83.3%) | 8(88.9%) | 9(100.0%) | 9(100.0%) | 8(88.9%) | 44(91.7%) |
| 免疫療法実施歴 | 有 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 無 | 12(100%) | 9(100%) | 9(100%) | 9(100%) | 9(100%) | 48(100%) |
| HDM 特異的 IgE 抗体 Class[*1] | Class3 | 3(25.0%) | 1(11.1%) | 4(44.4%) | 0 | 1(11.1%) | 9(18.8%) |
| | Class4 | 3(25.0%) | 0 | 0 | 5(55.6%) | 5(55.6%) | 13(27.1%) |
| | Class5 | 2(16.7%) | 3(33.3%) | 2(22.2%) | 1(11.1%) | 2(22.2%) | 10(20.8%) |
| | Class6 | 4(33.3%) | 5(55.6%) | 3(33.3%) | 3(33.3%) | 1(11.1%) | 16(33.3%) |

表中の数値は「例数（各々の投与例数に対する割合）」を示す。
*1：HDM 特異的 IgE 抗体 Class は投与前測定時の *Der far* と *Der pte* の測定値の高い方の Class で集計した。
引用元：CTD 5.3.3.2-1 の 14.2.1.2

(3) 有害事象及び副作用

1) 有害事象及び副作用の発現状況

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.1-4 に示した。

TO-203 錠の実薬投与例 36 例において，29 例（80.6%）に 211 件の有害事象が認められ，このうち 27 例（75.0%）の 206 件が副作用とされた。

有害事象発現率は，投与量固定群である 3 DU，6 DU，12 DU で各々77.8%，88.9%及び 66.7%であり，漸増群（3-6-12 DU）は 88.9%であった。一方，プラセボ投与例 12 例においては 3 例（25.0%）に 5 件の有害事象が認められたのみであった。

副作用発現率は，投与量固定群である 3 DU，6 DU，12 DU で各々55.6%，88.9%及び 66.7%であり，漸増群（3-6-12 DU）は 88.9%であった。一方，プラセボ投与例 12 例においては 2 例（16.7%）に 4 件の副作用が認められたのみであった。

有害事象発現率及び副作用発現率ともに，投与量固定群において用量相関性は認められず，また，投与量固定群と漸増群との間にも差はないと考えられた。

**表 2.7.6.1-4　　有害事象及び副作用の発現状況**

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

E：件数，N：例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.3.2-1 の 14.3.1.1，14.3.1.2

TO-203 錠の実薬投与例 36 例において認められた有害事象 211 件のうち，副作用とされなかったものは 5 件のみで，3 DU の口内炎（1 件）及び上気道の炎症（2 件），6 DU の歯痛（1 件），漸増群（3-6-12 DU）の上腹部痛（1 件）が該当した。なお，口内炎は本剤の投与により発現の可能性が高い有害事象であるが，3 DU で認められた口内炎は被験者が就眠中に口内を咬んだものであり，治験薬との関連性が否定された。

2) SOC 分類別の副作用

TO-203 錠の実薬投与例 36 例において認められた副作用を SOC 分類の頻度順に表 2.7.6.1-5 に示した。

SOC 分類で「胃腸障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に分類される副作用が高頻度に発現したが，ほとんどが投与部位に関連した局所症状であった。

**表 2.7.6.1-5　　TO-203 錠実薬投与例で認められた副作用**

| 副作用 | | TO-203 錠実薬投与例（36 例） | | |
|---|---|---|---|---|
| **SOC** | **PT** | **E** | **N** | **%** |
| 総計 | | 206 | 27 | 75.0 |
| 胃腸障害 | | 114 | 23 | 63.9 |
| | 口の錯感覚 | 30 | 12 | 33.3 |
| | 口腔浮腫 | 41 | 10 | 27.8 |
| | 口腔そう痒症 | 20 | 9 | 25.0 |
| | 口唇そう痒症 | 9 | 4 | 11.1 |
| | 口腔内不快感 | 3 | 2 | 5.6 |
| | 腹部不快感 | 2 | 2 | 5.6 |
| | 口唇腫脹 | 2 | 1 | 2.8 |
| | 口内乾燥 | 1 | 1 | 2.8 |
| | 消化不良 | 1 | 1 | 2.8 |
| | 口唇浮腫 | 1 | 1 | 2.8 |
| | 悪心 | 1 | 1 | 2.8 |
| | 口腔内痛 | 1 | 1 | 2.8 |
| | 流涎過多 | 1 | 1 | 2.8 |
| | 口腔粘膜紅斑 | 1 | 1 | 2.8 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | 71 | 21 | 58.3 |
| | 咽喉刺激感 | 56 | 17 | 47.2 |
| | 口腔咽頭不快感 | 9 | 7 | 19.4 |
| | 口腔咽頭痛 | 5 | 2 | 5.6 |
| | 鼻閉 | 1 | 1 | 2.8 |
| 耳および迷路障害 | | 18 | 6 | 16.7 |
| | 耳そう痒症 | 18 | 6 | 16.7 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 2 | 2 | 5.6 |
| | 異常感 | 1 | 1 | 2.8 |
| | 疼痛 | 1 | 1 | 2.8 |
| 神経系障害 | | 1 | 1 | 2.8 |
| | 頭痛 | 1 | 1 | 2.8 |

E：件数，N：例数，%：発現率
同一被験者に，同一の SOC に属する異なる PT の副作用が発現した場合には，その SOC における発現例数は 1 として集計
同一被験者に，異なる SOC に属する副作用が発現した場合には，それぞれの SOC について発現例数を 1 として集計
引用元：CTD 5.3.3.2-1 の 14.3.1.2

3) 有害事象及び副作用の重症度

重症度別の有害事象及び副作用の発現件数及び発現例数を表 2.7.6.1-6 に示した。

TO-203 錠の実薬投与例 36 例において発現した有害事象（211 件）及び副作用（206 件）で高度なものはなかった。中等度であった有害事象は，3 DU における 2 例，2 件（咽喉刺激感，上気道の炎症，いずれも 1 例，1 件）のみで，このうち 1 例，1 件（咽喉刺激感）が副作用とされた。他の有害事象及び副作用はすべて軽度であった。

**表 2.7.6.1-6　　重症度別有害事象及び副作用の発現件数及び発現例数**

| | プラセボ（12 例） | | | | | | | | | 3 DU（9 例） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 有害事象 | 5 | 3 | 25.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 22 | 5 | 55.6 | 2 | 2 | 22.2 | 0 | 0 | 0.0 |
| 副作用 | 4 | 2 | 16.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 20 | 4 | 44.4 | 1 | 1 | 11.1 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 6 DU（9 例） | | | | | | | | | 12 DU（9 例） | | | | | | | | |
| | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 有害事象 | 57 | 8 | 88.9 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 32 | 6 | 66.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 副作用 | 56 | 8 | 88.9 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 32 | 6 | 66.7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 3-6-12 DU（9 例） | | | | | | | | | 実薬合計（36 例） | | | | | | | | |
| | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 有害事象 | 98 | 8 | 88.9 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 209 | 27 | 75.0 | 2 | 2 | 5.6 | 0 | 0 | 0.0 |
| 副作用 | 97 | 8 | 88.9 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 205 | 26 | 72.2 | 1 | 1 | 2.8 | 0 | 0 | 0.0 |

E：件数，N：例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.3.2-1 の 14.3.1.3，14.3.1.4，14.3.1.5，14.3.1.6

4) 喘息の重症度別副作用の発現例数及び発現件数

被験者の喘息重症度別副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.1-7 に示した。

TO-203 錠の実薬投与例 36 例における喘息重症度が軽症の被験者において，17 例中 12 例（70.6%）に 81 件の副作用が認められ，副作用発現症例 1 人当たりの発現件数は 6.8 件であった。

一方，喘息重症度が中等症の被験者においては，19 例中 15 例（78.9%）に 125 件の副作用が認められ，副作用発現症例 1 人当たりの発現件数は 8.3 件であった。

喘息重症度が軽症及び中等症における副作用発現率及び副作用発現症例 1 人当たりの発現件数に大きな差がないこと，発現した副作用 206 件のうち 205 件の重症度が軽度であったことから，喘息重症度が軽症及び中等症の被験者における副作用の発現状況（頻度及び程度）に差はないと考えられた。

**表 2.7.6.1-7　　被験者の喘息重症度別副作用の発現例数及び発現件数**

| | 喘息重症度 | 被験者数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 副作用発現症例 1 人当たりの発現件数 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ（12 例） | 軽症 | 7 | 1 | 14.3 | 1 | 1.0 |
| | 中等症 | 5 | 1 | 20.0 | 3 | 3.0 |
| 3DU（9 例） | 軽症 | 3 | 2 | 66.7 | 3 | 1.5 |
| | 中等症 | 6 | 3 | 50.0 | 18 | 6.0 |
| 6DU（9 例） | 軽症 | 5 | 4 | 80.0 | 28 | 7.0 |
| | 中等症 | 4 | 4 | 100.0 | 28 | 7.0 |
| 12DU（9 例） | 軽症 | 6 | 3 | 50.0 | 22 | 7.3 |
| | 中等症 | 3 | 3 | 100.0 | 10 | 3.3 |
| 3-6-12DU（9 例） | 軽症 | 3 | 3 | 100.0 | 28 | 9.3 |
| | 中等症 | 6 | 5 | 83.3 | 69 | 13.8 |
| 実薬合計（36 例） | 軽症 | 17 | 12 | 70.6 | 81 | 6.8 |
| | 中等症 | 19 | 15 | 78.9 | 125 | 8.3 |

引用元：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.4-1

5) 比較的頻度の高い有害事象及び副作用

比較的頻度の高い有害事象及び副作用（TO-203 錠の実薬投与例 36 例において 4 例以上に発現）を表 2.7.6.1-8 に示した。なお，比較的頻度の高い有害事象のうち，治験薬との関連性が否定されたものはなく，比較的頻度の高い副作用も，比較的頻度の高い有害事象と同じ内容であった。

TO-203 錠の実薬投与例 36 例において 4 例以上発現した有害事象及び副作用は，咽喉刺激感（17 例，47.2%），口の錯感覚（12 例，33.3%），口腔浮腫（10 例，27.8%），口腔そう痒症（9 例，25.0%），口腔咽頭不快感（7 例，19.4%），耳そう痒症（6 例，16.7%），口唇そう痒症（4 例，11.1%）で，これらが比較的頻度の高い有害事象及び副作用であった。

また，これらの比較的頻度の高い有害事象及び副作用はすべて投与部位に関連した局所症状であった。

**表 2.7.6.1-8　　比較的頻度の高い有害事象及び副作用**

| 有害事象/副作用 | プラセボ（12 例） | | | 3 DU（9 例） | | | 6 DU（9 例） | | | 12 DU（9 例） | | | 3-6-12 DU（9 例） | | | 実薬合計（36 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 咽喉刺激感 | 1 | 1 | 8.3 | 13 | 2 | 22.2 | 16 | 6 | 66.7 | 4 | 3 | 33.3 | 23 | 6 | 66.7 | 56 | 17 | 47.2 |
| 口の錯感覚 | 2 | 1 | 8.3 | 0 | 0 | 0.0 | 14 | 3 | 33.3 | 10 | 6 | 66.7 | 6 | 3 | 33.3 | 30 | 12 | 33.3 |
| 口腔浮腫 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 11.1 | 15 | 4 | 44.4 | 9 | 1 | 11.1 | 16 | 4 | 44.4 | 41 | 10 | 27.8 |
| 口腔そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 11.1 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 1 | 11.1 | 16 | 7 | 77.8 | 20 | 9 | 25.0 |
| 口腔咽頭不快感 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 1 | 11.1 | 3 | 2 | 22.2 | 1 | 1 | 11.1 | 3 | 3 | 33.3 | 9 | 7 | 19.4 |
| 耳そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 22.2 | 1 | 1 | 11.1 | 1 | 1 | 11.1 | 14 | 2 | 22.2 | 18 | 6 | 16.7 |
| 口唇そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 11.1 | 0 | 0 | 0.0 | 8 | 3 | 33.3 | 9 | 4 | 11.1 |

E：件数，N：例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.4-2

6) 比較的頻度の高い副作用の発現時期

TO-203 錠の実薬投与例において認められた比較的頻度の高い副作用のうち，上位 5 項目の副作用（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）の発現時期を表 2.7.6.1-9 に示した。発現時期の区分は漸増群において 3 DU，6 DU，12 DU が各々投与された，Day1-3，Day4-7，Day8-14 の 3 区分とした。

頻度が上位 5 項目の副作用について個々の症状別に見ると，多少のバラツキがあるものの，副作用が投与期間中の偏った時期に発現す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おいても発現時期に明確な差は認められなかった。

**表 2.7.6.1-9　　比較的頻度の高い副作用の発現時期**

| | | プラセボ（12 例） | | | 3 DU（9 例） | | | 6 DU（9 例） | | | 12 DU（9 例） | | | 3-6-12 DU（9 例） | | | 実薬合計（36 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 項目 | day | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 咽喉刺激感 | 1-3 | 0 | 0 | 0.0 | 4 | 2 | 22.2 | 6 | 4 | 44.4 | 1 | 1 | 11.1 | 7 | 3 | 33.3 | 18 | 10 | 27.8 |
| | 4-7 | 0 | 0 | 0.0 | 5 | 2 | 22.2 | 3 | 2 | 22.2 | 1 | 1 | 11.1 | 8 | 6 | 66.7 | 17 | 11 | 30.6 |
| | 8-14 | 1 | 1 | 8.3 | 4 | 1 | 11.1 | 7 | 2 | 22.2 | 2 | 2 | 22.2 | 8 | 5 | 55.6 | 21 | 10 | 27.8 |
| 口の錯感覚 | 1-3 | 2 | 1 | 8.3 | 0 | 0 | 0.0 | 6 | 3 | 33.3 | 5 | 4 | 44.4 | 1 | 1 | 11.1 | 12 | 8 | 22.2 |
| | 4-7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 4 | 3 | 33.3 | 2 | 2 | 22.2 | 0 | 0 | 0.0 | 6 | 5 | 13.9 |
| | 8-14 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 4 | 2 | 22.2 | 3 | 1 | 11.1 | 5 | 2 | 22.2 | 12 | 5 | 13.9 |
| 口腔浮腫 | 1-3 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 2 | 22.2 | 1 | 1 | 11.1 | 1 | 1 | 11.1 | 5 | 4 | 11.1 |
| | 4-7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| | 8-14 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 11.1 | 12 | 3 | 33.3 | 8 | 1 | 11.1 | 15 | 4 | 44.4 | 36 | 9 | 25.0 |
| 口腔そう痒症 | 1-3 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 11.1 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 2.8 |
| | 4-7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 1 | 11.1 | 7 | 5 | 55.6 | 10 | 6 | 16.7 |
| | 8-14 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 9 | 4 | 44.4 | 9 | 4 | 11.1 |
| 口腔咽頭不快感 | 1-3 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 1 | 11.1 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 11.1 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 2 | 5.6 |
| | 4-7 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 2 | 22.2 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 2 | 5.6 |
| | 8-14 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 3 | 33.3 | 3 | 3 | 8.3 |

E：件数，N：例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.4-3

7) 比較的頻度の高い副作用の持続時間

比較的頻度の高い副作用のうち，6 時間以上持続した副作用の詳細を表 2.7.6.1-10 に示した。

TO-203 錠の実薬投与例における比較的頻度の高い副作用 183 件のうち，1 時間未満で消失したものは 163 件（89.1%）であり，1 時間以上 6 時間未満で消失したものは 10 件（5.5%）であった。また，6 時間以上持続した副作用は 10 件（口腔浮腫：8 件，口腔そう痒症：1 件，咽喉刺激感：1 件，いずれも軽度）であった。

ただし，6 時間以上持続した副作用 10 件のうち，持続時間が長かった 2 件（いずれも口腔浮腫，持続時間：111.6 時間及び 126.1 時間）は治験薬の投与最終日（day14）に発現し，day19 の事後検査時に消失が確認された時刻を消失時刻としたものである。

したがって，TO-203 錠の実薬投与例で発現した比較的頻度の高い副作用は，そのほとんど（89.1%）が 1 時間未満で消失し，1 時間以上持続した副作用も比較的短期間に消失すると考えられた。

**表 2.7.6.1-10　　6 時間以上持続した比較的頻度の高い副作用**

| 投与量 | 被験者識別コード | 副作用名（PT） | 発現日（day） | 発現時刻 | 消失日（day） | 消失時刻 | 持続時間（hr） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6DU | [redacted] | 口腔浮腫 | 14 | 10:05 | 14 | 17:00 | 6.9 |
| | | 口腔浮腫 | 14 | 19:00 | 19 | 10:33 | 111.6[*1] |
| 12DU | | 口腔そう痒症 | 4 | 14:00 | 4 | 22:00 | 8.0 |
| 3-6-12DU | | 口腔浮腫 | 11 | 18:37 | 12 | 14:01 | 19.4 |
| | | 口腔浮腫 | 12 | 14:07 | 12 | 23:30 | 9.4 |
| | | 口腔浮腫 | 14 | 10:19 | 19 | 16:23 | 126.1[*1] |
| | | 咽喉刺激感 | 3 | 09:30 | 4 | 10:00 | 24.5 |
| | | 口腔浮腫[*2] | 9 | 13:40 | 10 | 18:50 | 29.2 |
| | | 口腔浮腫[*3] | 9 | 14:06 | 10 | 18:37 | 28.5 |
| | | 口腔浮腫 | 12 | 13:46 | 13 | 15:30 | 25.7 |

*1：治験薬の投与最終日（day14）に発現し，day19 の事後検査時に消失が確認された時刻を消失時刻とした。
*2：治験責任医師記載名：口腔内腫脹感
*3：治験責任医師記載名：口腔内浮腫
治験責任医師は同一被験者において，ほぼ同時期に発現した上記*2 及び*3 の事象を異なった事象として取り扱った。
引用元：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.4-4

(4) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験において，死亡及びその他の重篤な有害事象はなかった。また，治験薬の投与が中止された症例及び有害事象の発現により治療が必要とされた症例がなかったことから，他の重要な有害事象もなかった。また，喘息症状の悪化例，全身性のアレルギー反応の発症例及びエピネフリンの使用例も認められなかった。

(5) 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価において問題となる項目は認められなかった。

(6) 生理検査，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) 血圧，脈拍数，体温，体重

血圧，脈拍数，体温及び体重の推移において，いずれの項目においても特筆すべき変動は認められなかった。

2) 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図所見において，プラセボ投与の 1 例に QTc 延長が認められたが，TO-203 錠の実薬投与例においては特筆すべき変化は認められなかった。

3) 肺機能検査

$FEV_1$ 及び PEF の推移において特筆すべき変化は認められなかった。

### 2.7.6.1.5　免疫学的検査

免疫学的検査として実施した総 IgE，*Der far* 特異的 IgE，*Der pte* 特異的 IgE の測定結果に関して特筆すべき変化は認められなかった。

### 2.7.6.1.6　安全性のまとめと結論

(1) 安全性のまとめ

本治験においては，各被験者に治験薬を 1 日 1 回，14 日間舌下投与した。治験薬が投与された被験者 48 例（TO-203 錠の 3 DU：9 例，6 DU：9 例，12 DU：9 例，3-6-12 DU：9 例，プラセボ：12 例）において治験薬の投与及び観察が中止された症例はなく，全例が安全性の解析対象となった。

1) 有害事象

1. 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験において，死亡又は重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。また，喘息症状の悪化例，全身性のアレルギー反応の発症例及びエピネフリンの使用例も認められなかった。

2. 有害事象及び副作用の発現状況

TO-203 錠の実薬投与例 36 例において，29 例（80.6%）に 211 件の有害事象が認められた。

投与量固定群である 3 DU, 6 DU 及び 12 DU 投与例の有害事象発現率は各々77.8%, 88.9%, 66.7%であり，漸増群（3-6-12 DU）は 88.9%であった。投与量固定群において有害事象発現率に用量相関性は認められず，また，投与量固定群と漸増群との間にも差はないと考えられた。一方，プラセボ投与例 12 例においては 3 例（25.0%）に 5 件の有害事象が認められたのみであった。

TO-203 錠の実薬投与例 36 例において，副作用は 27 例（75.0%）に 206 件認められ，発現した有害事象で副作用とされなかったものは，3 DU の口内炎（1 例，1 件）及び上気道の炎症（2 例，2 件），6 DU の歯痛（1 例，1 件），漸増群（3-6-12 DU）の上腹部痛（1 例，1 件）のみであった。なお，口内炎は被験者が就眠中に口内を咬んだものであり，治験薬との関連性が否定された。

投与量固定群において副作用発現率に用量相関性は認められず，また，投与量固定群と漸増群との間にも差はないと考えられた。

TO-203 錠の実薬投与例 36 例において発現した有害事象の重症度で高度なものはなく，中等度であったものは，3 DU における 2 例，2 件（咽喉刺激感，上気道の炎症，いずれも 1 例，1 件）のみで，他の有害事象はすべて軽度であった。また，副作用の重症度で中等度であったものは，3 DU における咽喉刺激感の 1 例，1 件のみであった。

また, 喘息重症度が軽症及び中等症の被験者における副作用の発現状況（頻度及び程度）に差はないと考えられた。

2) 比較的頻度の高い有害事象及び副作用

TO-203 錠の実薬投与例 36 例において 4 例以上発現した有害事象及び副作用は，咽喉刺激感（17 例，47.2%），口の錯感覚（12 例，33.3%），口腔浮腫（10 例，27.8%），口腔そう痒症（9 例，25.0%），口腔咽頭不快感（7 例，19.4%），耳そう痒症（6 例，16.7%），口唇そう痒症（4 例，11.1%）で，これらが比較的頻度の高い有害事象及び副作用であった。

また，これらの比較的頻度の高い有害事象及び副作用はすべて投与部位に関連した局所症状であった。

3) 副作用の発現時期と持続時間

TO-203 錠の実薬投与例において発現した比較的頻度の高い副作用のうち，上位 5 項目（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）の副作用の発現時期を検討した結果, 副作用が TO-203 錠実薬の投与期間中の偏った時期に発現する傾向は認められず, 投与量固定群と漸増群との間においても発現時期に明確な差は認められなかった。また，比較的頻度の高い副作用のほとんどが 1 時間未満で消失した。

4) 臨床検査

臨床検査値の評価において問題となる項目は認められなかった。

5) 生理検査，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

血圧，脈拍数，体温，体重，標準 12 誘導心電図，肺機能検査において特筆すべき変化は認められなかった。

6) 免疫学的検査

免疫学的検査として実施した総 IgE，*Der far* 特異的 IgE，*Der pte* 特異的 IgE の測定結果に関して特筆すべき変化は認められなかった。

(2) 全般的結論

TO-203 錠の 3 DU，6 DU，12 DU の 14 日間の投与及び漸増法（3-6-12 DU）による 14 日間の投与は，忍容性が認められた。また，投与量固定群と漸増群との間に，安全性プロファイルの違いは認められなかった。

## 2.7.6.2 ALK HDM 錠第 I 相臨床試験（試験番号：MT-01）

実施国：デンマーク

参考資料

報告書の添付場所：CTD 5.3.3.2-2

### 2.7.6.2.1 治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

HDM アレルギー性喘息成人患者（アレルギー性鼻炎の合併の有無を問わない）を対象として ALK HDM 錠の安全性を検討する，無作為化，反復投与，用量漸増，二重盲検，プラセボ対照第 I 相臨床試験

(2) 目的

ALK HDM 錠を 1 日 1 回，被験者が自己服用した際に安全に服用できる用量範囲を明らかにする

(3) 治験実施医療機関

[redacted] Denmark

(4) 治験責任医師

[redacted]

(5) 治験期間

最初の被験者の初回来院日－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(6) 公表文献

Corzo JL, Carrillo T, Pedemonte C, Plaza Martin AM, Martín Hurtado S, Dige E, et al. Tolerability during double-blind randomized phase I trials with the house dust mite allergy immunotherapy tablet in adults and children. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014; 24(3): 154-61.

(7) 方法

1) 治験デザイン

無作為化，反復投与，用量漸増，二重盲検，プラセボ対照，単一施設試験

2) 治験方法の概略

6 投与群に対して 7 日間隔で順次投与を開始した。これは，各群における初期の安全性データを安全性委員会が検討してから，次用量群に対してより高い用量を投与するためであった。6 投与群はいずれも 12 例で構成され，被験者は実薬又はプラセボ（3：1）に無作為に割り付けられた。投与量は 1 DU，2 DU，4 DU，8 DU，16 DU 及び 32 DU で，錠剤で 1 日 1 回投与し，盲検を維持するために対応するプラセボを投与した。各被験者は 28 日間投与を受け，最終投与日の 1～2 週間後（35～42 日目）に事後検査に来院した。

3) 予定症例数及び解析対象症例数

計 72 例を登録することとし，138 例に対してスクリーニングを行った。1 例が初回来院日に来院しなかったため，71 例を本試験に登録した。58 例が本試験を完了した。被験者の内訳を以下に示す（表 2.7.6.2-1）。

**表 2.7.6.2-1　　被験者の内訳**

| 投与量 | 1 DU (9 例) | 2 DU (9 例) | 4 DU (9 例) | 8 DU (9 例) | 16 DU (9 例) | 32 DU (9 例) | 実薬合計 (54 例) | プラセボ合計 (17 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FAS* | 9 (100%) | 9 (100%) | 9 (100%) | 9 (100%) | 9 (100%) | 9 (100%) | 54 (100%) | 17 (100%) |
| 完了例数 | 9 (100%) | 9 (100%) | 9 (100%) | 9 (100%) | 8 (89%) | 0 (0%) | 44 (81%) | 14 (82%) |

*FAS には，無作為化されたすべての被験者が含まれる。

16 DU 群においては，1 例が口腔浮腫（2 件）及び咽喉絞扼感（1 件）の有害事象のために治験を中止した。32 DU 群においては，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嘔吐）が認められた。この 1 例のため，2 日間の投与後に 32 DU 群の全例（実薬 9 例，プラセボ 3 例）が投与を中止された。

4) 組み入れ基準

- 試験への登録の 1 年以上前から軽度又は中等度の HDM アレルギー性喘息（アレルギー性鼻炎の合併の有無を問わない）の既往歴を有する患者。
- 過去 3 ヵ月間に当該喘息症状のコントロールのために適切な薬剤（GINA ガイドラインに従って）を使用した，18～65 歳の男女。
- SPT 陽性（膨疹径 3 mm 以上）の患者。
- *Der far* 又は *Der pte* に対する特異的 IgE 抗体陽性（IgE Class 3 以上）で，過去 2 年以内に重度の喘息の既往歴がなく，適切な薬剤により 1 秒量（$FEV_1$）が予測値の 70%以上である患者。
- 日常的に曝露及び感作されるアレルゲン（HDM を除く）による通年性のアレルギー性喘息又はアレルギー性鼻炎の既往歴のない患者。
- 重度のアトピー性皮膚炎の合併のない患者。
- HDM アレルゲンによる免疫療法の実施歴又は過去 5 年以内に他のアレルゲンによる免疫療法の実施歴のない患者。

5) 治験薬，用量及び投与方法，ロット番号

- ALK HDM 錠 1 DU，ロット番号 261863
- ALK HDM 錠 4 DU，ロット番号 261864
- ALK HDM 錠 16 DU，ロット番号 261865

用量：

グループ 1：ALK HDM 錠 1 DU（1 DU×1）
グループ 2：ALK HDM 錠 2 DU（1 DU×2）
グループ 3：ALK HDM 錠 4 DU（4 DU×1）
グループ 4：ALK HDM 錠 8 DU（4 DU×2）
グループ 5：ALK HDM 錠 16 DU（16 DU×1）
グループ 6：ALK HDM 錠 32 DU（16 DU×2）

投与方法：

1 日 1 回，舌下投与。ALK HDM 錠を舌下に置き，1 分間保持した後，飲み込む。

6) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

ALK HDM 錠（プラセボ），ロット番号 141332

用量：

グループ 1，3，5：プラセボ錠×1

グループ 2，4，6：プラセボ錠×2

投与方法：

1 日 1 回，舌下投与。ALK HDM 錠を舌下に置き，1 分間保持した後，飲み込む。

7) 投与期間

投与期間は，32 DU 群を除くすべてのグループで 28 日間であった。各投与群に対して 7 日間隔で順次投与を開始した。

8) 評価基準

1. 免疫学的評価

*Der far* 及び *Der pte* のアレルゲン特異的 IgE 抗体及び血清中 IgE-アレルゲン結合の阻害成分（IgX）を基に免疫学的データを評価した。

2. 安全性

有害事象，安全性に関する臨床検査（血液学的検査，尿検査及び生化学検査），バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，身体的所見，口腔内検査，$FEV_1$，PEF 測定。

#### 2.7.6.2.2 統計手法

本試験の症例数は経験的に決定した。正式な必要症例数の設定は行わなかった。本試験では，解析対象集団として FAS のみを検討した。FAS は，無作為化されたすべての被験者とした。無作為化されたすべての被験者に治験薬が投与された。ベースライン時の各投与群の正式な統計学的比較は実施しなかった。数値データに関しては以下の要約統計量を用いた。

Mean ：平均値
SD ：標準偏差
Median：中央値
Min ：最小値
Max ：最大値

すべての測定値について，実薬群，プラセボ併合群及び実薬併合群別に要約した。カテゴリーデータについては，データの表示に度数及び百分率を用いた。有害事象は，MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に従って投与群別に要約した。臨床検査値異常の変化は度数分布表に示した。免疫学的データ（IgE 及び IgX）は，事後の探索的な解析の対象とした。ベースラインから事後検査来院までの変化について，各投与群の差を検定した。

### 2.7.6.2.3 治験対象集団の人口統計学的特性

治験対象集団の人口統計学的特性を以下に示す（表 2.7.6.2-2）。

**表 2.7.6.2-2 治験対象集団の人口統計学的特性**

| 投与量 | 1 DU (9 例) | 2 DU (9 例) | 4 DU (9 例) | 8 DU (9 例) | 16 DU (9 例) | 32 DU (9 例) | 実薬合計 (54 例) | プラセボ合計 (17 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 年齢(歳) | | | | | | | | |
| Mean (SD) | 30.7(10.4) | 32.4(14.1) | 25.9 (5.3) | 30.0(11.2) | 27.9 (6.0) | 25.2(7.6) | 28.7 (9.5) | 29.0(9.7) |
| Median | 29 | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 22.0 | 26.0 | 25.0 |
| Min-Max | 18-51 | 19-63 | 18-32 | 21-50 | 22-39 | 18-42 | 18-63 | 21-55 |
| 身長(cm) | | | | | | | | |
| Mean (SD) | 172 (9.2) | 171 (11.1) | 172 (7.2) | 177 (8.0) | 175 (6.3) | 172 (8.2) | 173 (8.3) | 176 (10.1) |
| Median | 169 | 169 | 172 | 180 | 175 | 170 | 174 | 179 |
| Min-Max | 161-186 | 158-190 | 160-185 | 163-188 | 165-184 | 162-189 | 158-190 | 156-191 |
| 体重(kg) | | | | | | | | |
| Mean (SD) | 83.3(19.5) | 72.2(18.4) | 70.1 (7.4) | 77.7(12.0) | 79.7(19.3) | 71.9(13.8) | 75.8(15.7) | 75.9 (14.2) |
| Median | 83.7 | 66.6 | 69.2 | 73.0 | 82.0 | 67.9 | 73.5 | 74.0 |
| Min-Max | 57-115 | 48-97 | 60-82 | 62-97 | 53-108 | 53-92 | 48-115 | 54-114 |
| アレルギー罹病期間(年) | | | | | | | | |
| Mean (SD) | 16.3(13.4) | 8.3 (3.9) | 12.4 (4.5) | 14.8 (7.4) | 15.6 (6.5) | 17.1 (8.5) | 14.3 (7.9) | 14.9 (6.6) |
| Median | 14.5 | 10.0 | 11.0 | 13.0 | 15.0 | 17.0 | 13.0 | 15.0 |
| Min-Max | 3-41 | 2-12 | 7-21 | 9-27 | 4-25 | 5-31 | 2-41 | 0-26 |
| 喘息罹病期間(年) | | | | | | | | |
| Mean (SD) | 13.8 (9.4) | 14.8(11.4) | 13.0 (6.9) | 17.1 (6.4) | 16.1 (6.6) | 15.8 (8.9) | 15.1 (8.2) | 14.2 (6.0) |
| Median | 13.0 | 12.0 | 13.0 | 19.0 | 15.0 | 17.0 | 14.0 | 15.0 |
| Min-Max | 3-33 | 2-39 | 2-25 | 9-27 | 4-25 | 5-31 | 2-39 | l-22 |
| 女性(%) | 6 (67%) | 7 (78%) | 6 (67%) | 3 (33%) | 5 (56%) | 7 (78%) | 34 (63%) | 9 (53%) |
| 男性(%) | 3 (33%) | 2 (22%) | 3 (33%) | 6 (67%) | 4 (44%) | 2 (22%) | 20 (37%) | 8 (47%) |

### 2.7.6.2.4 免疫学的評価の結果

ALK HDM 錠を 28 日間投与したとき，投与前から投与後までの HDM 特異的 IgE 抗体量の増加は，プラセボ群に比べてすべての実薬群で統計学的に有意であった。

投与前から投与後までの IgE-アレルゲン結合の阻害成分（IgX）の変化は，中用量まで統計学的に有意ではなかった。その後，IgX の変化は有意となったが，一定した傾向はみられなかった。

### 2.7.6.2.5 安全性の結果

重篤な有害事象は報告されなかった。16 DU 群の 1 例が 3 件の有害事象（口腔浮腫 2 件，咽喉絞扼感 1 件）のために治験を中止した。32 DU 群においては，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嘔吐）が認められた。この 1 例のため 2 日間の投与後に 32 DU 群全例の投与が中止された。

治験薬投与後に発現した有害事象は，実薬群の 53 例において軽度 1267 件，中等度 103 件，高度 6 件（内，副作用 5 件）であったのに対し，プラセボ群では 13 例において軽度 42 件，中等度 7 件であった。

最も多く認められた有害事象は口腔及び咽喉に関するもので，主に口腔そう痒症及び咽喉刺激感であった。有害事象の件数は用量依存的であった。1 DU 群及び 2 DU 群では，有害事象の件数

が 4 DU 群，8 DU 群及び 16 DU 群に比べて明らかに少なかった。

副作用は数日間に亘って発現した。一般に，最も多かった副作用は数分から数時間以内に消失した。

臨床検査値, バイタルサイン, 身体的所見及び肺機能検査値に大きな変化は認められなかった。

治験薬の投与により，5 件の喘息悪化が認められた（2 DU 群で 2 件，16 DU 群で 2 件，プラセボ群で 1 件）。

口腔内検査により他覚所見が認められた。1 DU 群及び 2 DU 群では，異常所見が認められた例数及び件数が 4 DU 群，8 DU 群及び 16 DU 群に比べて明らかに少なかった。

#### 2.7.6.2.6　結論

HDM アレルギー性喘息患者（アレルギー性鼻炎の合併の有無を問わない）に ALK HDM 錠を 1 日 1 回，28 日間投与したところ，最高 16 DU までの忍容性が認められた。ALK HDM 錠は，今後の臨床試験を進める上で 16 DU まで安全に投与できると考えられる。

## 2.7.6.2.7 追加した付表

**付表 2.7.6.2-1 MT-01 試験の概要**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験デザイン | 無作為化，プラセボ対照，二重盲検，反復投与，用量漸増，単一施設 | | | | | | | |
| 被験者 | 18～63 歳の 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） | | | | | | | |
| 被験薬 | ALK HDM 錠 | | | | | | | |
| 投与期間 | 28 日間 | | | | | | | |
| 投与量（投与例数） | 1 DU（9 例） | 2 DU（9 例） | 4 DU（9 例） | 8 DU（9 例） | 16 DU（9 例） | 32 DU（9 例） | 実薬合計（54 例） | プラセボ（17 例） |
| 投与を完了した被験者数 | 9 | 9 | 9 | 9 | 8 | 0 | 44 | 14 |
| 投与方法 | 1 日 1 回，ALK HDM 錠を舌下に置き，1 分間保持した後，飲み込む。 | | | | | | | |
| 安全性評価基準 | 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，身体的所見，口腔内検査，肺機能検査（$FEV_1$，PEF） | | | | | | | |
| その他の調査 | 免疫学的検査：<br>*Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE，血清中 IgE 遮断因子の検討 | | | | | | | |

**付表 2.7.6.2-2 海外の成人 HDM アレルギー性喘息患者を対象とした MT-01 試験の主な被験者背景**

| | | 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） | 実薬合計（54 例） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 8 | 3 | 2 | 3 | 6 | 4 | 2 | 20 |
| | 女性 | 9 | 6 | 7 | 6 | 3 | 5 | 7 | 34 |
| 年齢（歳） | Mean | 29.0 | 30.7 | 32.4 | 25.9 | 30.0 | 27.9 | 25.2 | 28.7 |
| | SD | 9.7 | 10.4 | 14.1 | 5.3 | 11.2 | 6.0 | 7.6 | 9.5 |
| 身長（cm） | Mean | 176 | 172 | 171 | 172 | 177 | 175 | 172 | 173 |
| | SD | 10.1 | 9.2 | 11.1 | 7.2 | 8.0 | 6.3 | 8.2 | 8.3 |
| 体重（kg） | Mean | 75.9 | 83.3 | 72.2 | 70.1 | 77.7 | 79.7 | 71.9 | 75.8 |
| | SD | 14.2 | 19.5 | 18.4 | 7.4 | 12.0 | 19.3 | 13.8 | 15.7 |
| 喘息罹病期間（年） | Mean | 14.2 | 13.8 | 14.8 | 13.0 | 17.1 | 16.1 | 15.8 | 15.1 |
| | SD | 6.0 | 9.4 | 11.4 | 6.9 | 6.4 | 6.6 | 8.9 | 8.2 |

引用元：CTD 5.3.3.2-2 の Panel 7-2

**付表 2.7.6.2-3 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：CTD 5.3.3.2-2 の Table 5.2，Table 5.6

**付表 2.7.6.2-4　　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**

| 順位 | 実薬合計（54 例） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 副作用名（PT） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| 1 | 口腔そう痒症 | 277 | 36 | 67 |
| 2 | 咽喉刺激感 | 234 | 34 | 63 |
| 3 | 口内炎 | 195 | 26 | 48 |
| 4 | 口の錯感覚 | 103 | 24 | 44 |
| 5 | 耳そう痒症 | 150 | 18 | 33 |
| 6 | 口腔浮腫 | 90 | 17 | 31 |

引用元：CTD 5.3.3.2-2 の Panel 10-4

**付表 2.7.6.2-5　　MT-01 試験における重症度別副作用の発現状況**

| | 副作用の重症度 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| プラセボ（17 例） | 12 | 7 | 41 | 1 | 1 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| 1 DU（9 例） | 63 | 7 | 78 | 2 | 2 | 22 | 0 | 0 | 0 |
| 2 DU（9 例） | 97 | 8 | 89 | 2 | 1 | 11 | 0 | 0 | 0 |
| 4 DU（9 例） | 253 | 9 | 100 | 40 | 6 | 67 | 1 | 1 | 11 |
| 8 DU（9 例） | 314 | 8 | 89 | 2 | 2 | 22 | 0 | 0 | 0 |
| 16 DU（9 例） | 381 | 9 | 100 | 31 | 5 | 56 | 3 | 2 | 22 |
| 32 DU（9 例） | 42 | 9 | 100 | 3 | 2 | 22 | 1 | 1 | 11 |
| 実薬合計（54 例） | 1150 | 50 | 93 | 80 | 18 | 33 | 5 | 4 | 7 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.3.2-2 の Panel 10-3

**付表 2.7.6.2-6　　MT-01 試験の実薬群で発現した重症度が高度の副作用**

| 副作用名（PT） | 投与群（DU） | 実薬合計（54 例） | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| 口内炎 | 4 DU | 1 | 1 | 2 |
| 口腔浮腫 | 16 DU | 3 | 2 | 4 |
| 嘔吐 | 32 DU | 1 | 1 | 2 |
| 合計 | – | 5 | 4 | 7 |

引用元：CTD 5.3.3.2-2 の Table 5.9

**付表 2.7.6.2-7　　MT-01 試験において 12 DU を超える用量が投与され，投与中止の原因となる有害事象を発現した被験者**

| 被験者識別番号 | 投与群 | 内容 |
|---|---|---|
| ■ | 16 DU | 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，当該被験者への治験薬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。 |
| ■ | 32 DU | 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。 |

引用元：CTD 5.3.3.2-2 の 10.6，CTD 5.3.3.2-2 の Listing 5.2

### 2.7.6.3 ALK HDM 錠第 I 相臨床試験（試験番号：MT-03）

実施国：スペイン

参考資料

報告書の添付場所：CTD 5.3.3.2-3

#### 2.7.6.3.1 治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

小児を対象として ALK HDM 錠の安全性を検討する，無作為化，二重盲検，プラセボ対照第 I 相臨床試験

(2) 目的

HDM アレルギー性喘息（アレルギー性鼻炎の合併の有無を問わない）を有する 5～14 歳の小児が 1 日 1 回，安全に自己服用できる ALK HDM 錠の用量範囲を明らかにする。

(3) 治験実施医療機関

本試験にはスペイン国内の 4 医療機関が参加した。

(4) 治験責任医師

署名責任を有する治験責任医師は [redacted] Spain [redacted]であった。

(5) 治験期間

最初の被験者の初回来院日－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(6) 公表文献

Corzo JL, Carrillo T, Pedemonte C, Plaza Martin AM, Martín Hurtado S, Dige E, et al. Tolerability during double-blind randomized phase I trials with the house dust mite allergy immunotherapy tablet in adults and children. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014; 24(3): 154-61.

(7) 方法

1) 治験デザイン

4 施設共同，無作為化，反復投与，用量漸増，二重盲検，プラセボ対照，第 I 相臨床試験

2) 治験方法の概略

本試験は，小児（5～14 歳）を対象として ALK HDM 錠の安全性を検討する。

当初, 被験者を各群 12 例からなる 4 つの異なる用量群に割り付けた。各用量群内において，初回投与前（Day 1）に被験者を ALK HDM 錠の実薬又はプラセボに無作為に割り付けた（3：1）。治験開始後に 2 用量群を追加し，初回投与前（Day 1）に ALK HDM 錠の実薬又はプラセボに無作為に割り付けた（3：1）。

投与は 1 日 1 回，錠剤を舌下投与した。計 28 日間投与し，Day 29 に試験終了時検査を実施することとした。4 施設が同時期に投与を開始し，同一の手順に従った。本試験では安全性及び免疫学的パラメータを評価した。

本試験の投与量は，0.5，1，3 及び 6 DU とし，盲検を維持するために対応するプラセボを投与することとした。治験開始後に，治療群として 9 DU 及び 12 DU 群を追加した。6 つの

用量群は，実薬投与量に従って，0.5，1，3，6，9 及び 12 DU 群とした。

各用量群は，約 2 週間の間隔をおいて順次投与を開始した。前段階の用量における初期の安全性データを安全性委員会が検討し，承認が得られた場合にのみ，次用量（高用量）に進んだ。

3) 予定症例数及び解析対象症例数

最大で 48 例を登録する予定であったが，治験実施計画書を改訂して 72 例を登録することとした。78 例に対してスクリーニングを行い，72 例を登録した。治験中止例はなく，72 例全例のデータを解析した。被験者の内訳は以下のとおりである（表 2.7.6.3-1）。

**表 2.7.6.3-1　　被験者の内訳**

| 投与量 | プラセボ<br>合計（18 例） | 0.5 DU<br>（9 例） | 1 DU<br>（9 例） | 3 DU<br>（9 例） | 6 DU<br>（9 例） | 9 DU<br>（9 例） | 12 DU<br>（9 例） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FAS | 18<br>(100%) | 9<br>(100%) | 9<br>(100%) | 9<br>(100%) | 9<br>(100%) | 9<br>(100%) | 9<br>(100%) |
| 完了例数 | 18<br>(100%) | 9<br>(100%) | 9<br>(100%) | 9<br>(100%) | 9<br>(100%) | 9<br>(100%) | 9<br>(100%) |

4) 診断及び主要な選択基準

- 5～14 歳の男女で治験登録前の 1 年以上に亘り軽度又は中等度の HDM アレルギー性喘息（アレルギー性鼻炎の合併の有無を問わない）の既往歴がある。
- 喘息症状のコントロールのために適切な薬剤（GINA ガイドライン 2002 に基づく）を使用している。
- SPT で *Der far* 又は *Der pte* に対して陽性（膨疹径 3 mm 以上）である。
- *Der far* 又は *Der pte* に対する特異的 IgE 抗体が陽性（IgE Class 2 以上）である。

5) 治験薬，用量及び投与方法，ロット番号

- ALK HDM 錠：

  0.5 DU：ロット番号 641175

  1 DU：ロット番号 462021

  3 DU：ロット番号 462023

  6 DU：ロット番号 462947

- 1 日投与量：

  0.5 DU 群：ALK HDM 錠 0.5 DU×1

  1 DU 群：ALK HDM 錠 1 DU×1

  3 DU 群：ALK HDM 錠 3 DU×1

  6 DU 群：ALK HDM 錠 6 DU×1

  9 DU 群：ALK HDM 錠 3 DU×1＋6 DU×1

  12 DU 群：ALK HDM 錠 6 DU×2

• 投与方法：

1 日 1 回，ALK HDM 錠を舌下に置き，1 分間保持した後，飲み込む。

6) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

• 1 日投与量：

0.5，1，3 及び 6 DU 群：プラセボ錠×1，ロット番号 370233

9 及び 12 DU 群：プラセボ錠×2，ロット番号 517222

• 投与方法：

1 日 1 回，ALK HDM 錠を舌下に置き，1 分間保持した後，飲み込む。

7) 投与期間

各被験者に 28 日間投与することとし，各投与群は約 14 日間隔で順次投与を開始された。

8) 評価基準

1. 免疫学的評価

*Der far* 及び *Der pte* のアレルゲン特異的 IgE 抗体及び血清中 IgE-アレルゲン結合の阻害成分を基に免疫学的データを評価した。

2. 安全性

有害事象，安全性に関する臨床検査，バイタルサイン，体重，口腔内検査，$FEV_1$，PEF 及び身体的所見を基に安全性を評価した。

#### 2.7.6.3.2 統計手法

本試験の解析には，無作為化されたすべての被験者からなる FAS を用いた。人口統計学的特性，その他のベースライン特性，有害事象の発現，持続期間及び消失，並びに免疫学的データ（ベースラインからの絶対変化量を含む）を投与群別に要約し，被験者数，平均値，標準偏差，中央値，第 1 四分位数，第 3 四分位数，最小値及び最大値を示した。

安全性に関する臨床検査値をシフトテーブル並びに割合及び数値により要約した。

既往歴（アレルギー/喘息を含む）は被験者数及び合計被験者数に対する割合で示し，投与群及び MedDRA の PT 別に要約した。喘息治療薬及び併用薬の使用歴は，WHO の医薬品コード及び投与群別に要約した。

免疫学的データは，ベースラインから事後検査までの変化について，共分散分析（ANCOVA）を用いて治験薬投与群とプラセボ群の統計学的有意差を検定した。

有害事象については，MedDRA の SOC 及び PT に従って投与群別に要約し，件数及び割合，重症度，重篤度，転帰，治験薬との因果関係，及び治験薬投与量の変更の有無を示した。治験薬投与開始後に発現した主な有害事象についても，詳細を要約した。

### 2.7.6.3.3 治験対象集団の人口統計学的特性

投与群間で男女比及び民族起源に軽微なバラツキがみられた。実薬群の平均年齢は 7.9～10.6 歳であったことから，平均身長及び平均体重にもバラツキがみられた。試験結果に影響を与えるものではないと考えられた。人口統計学的データを以下に示す（表 2.7.6.3-2）。

**表 2.7.6.3-2　　治験対象集団の人口統計学的特性**

| 投与量<br>FAS | プラセボ<br>合計<br>(18 例) | 0.5 DU<br>(9 例) | 1 DU<br>(9 例) | 3 DU<br>(9 例) | 6 DU<br>(9 例) | 9 DU<br>(9 例) | 12 DU<br>(9 例) | 実薬<br>合計<br>(54 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別，例数（%） | | | | | | | | |
| 女性 | 4 (22) | 4 (44) | 4 (44) | 2 (22) | 3 (33) | 3 (33) | 2 (22) | 18 (34) |
| 男性 | 14 (78) | 5 (56) | 5 (56) | 7 (78) | 6 (67) | 6 (67) | 7 (78) | 36 (68) |
| 年齢（歳） | | | | | | | | |
| 平均（SD） | 9.6 (2.3) | 7.9 (2.9) | 8.2 (2.2) | 8.6 (2.6) | 9.4 (2.4) | 9.1 (2.0) | 10.6 (2.7) | 9.0 |
| 身長（cm） | | | | | | | | |
| 平均（SD） | 140 (12.9) | 129 (14.3) | 137 (14.7) | 134 (14.8) | 140 (11.3) | 140 (15.7) | 149 (15.3) | 138.2 |
| 体重（kg） | | | | | | | | |
| 平均（SD） | 40 (12.2) | 28 (8.4) | 38 (15.5) | 37 (12.6) | 36 (9.6) | 39 (14.1) | 41 (12.5) | 36.5 |
| 民族起源，例数（%） | | | | | | | | |
| コーカシア | 15 (83) | 9 (100) | 8 (89) | 7 (78) | 8 (89) | 9 (100) | 9 (100) | 50 (92) |
| アフリカ | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (11) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2) |
| ヒスパニック | 3 (17) | 0 (0) | 1 (11) | 1 (11) | 1 (11) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (6) |

### 2.7.6.3.4 免疫学的評価の結果

- すべての実薬群で，*Der far* 及び *Der pte* のアレルゲン特異的 IgE 抗体量がベースラインから統計学的に有意に増加したが，プラセボ群では統計学的に有意な増加は認められなかった。ベースラインからの変化の差は，1～12 DU 群でプラセボ群との間に統計学的有意差がみられた。
- 3 DU 以上を投与された被験者では，*Der far* 及び *Der pte* のアレルゲン特異的 IgE 抗体の産生がプラトーとなった。
- 3～12 DU 群では，*Der far* 特異的 IgE 抗体のアレルゲンへの結合を阻害する IgE 遮断因子濃度はベースラインから統計学的に有意に上昇したが，プラセボ群，0.5 及び 1 DU 群では統計学的に有意な上昇は認められなかった。ベースラインからの変化の差は，3～12 DU 群でプラセボ群との間に統計学的有意差がみられた。
- *Der far* 特異的 IgE 抗体-アレルゲン結合阻害の誘導は，3 DU 以上でプラトーとなった。
- この結果は，*Der pte* 特異的 IgE-アレルゲン結合の阻害についてはそれほど明らかではなかった。*Der pte* 特異的 IgE 抗体-アレルゲン結合阻害の誘導は認められたものの，一貫した統計学的有意性はみられなかった。
- これらの結果から，ALK HDM 錠 1～12 DU 群では，投与開始から 28 日以内に *Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE 抗体量の増加が認められたが，3 DU を超えても増加しない可能性があることが示された。また，ALK HDM 錠により IgE 抗体の阻害が誘導されると考えられたが，28 日以内の投与では用量反応性は不明であった。

### 2.7.6.3.5 安全性の結果

- 治験薬投与開始後に重篤な有害事象，死亡及び全身性反応は認められず，有害事象による治験中止もなかった。
- 本試験では, 治験薬投与開始後, 72 例中 68 例に 921 件の有害事象が認められ, うち 719 件（78%）は副作用と判定され，そのうち 691 件が実薬群であった。
- 3～12 DU 群では大部分（77.8～100%）の被験者で副作用が認められたが，プラセボ群，0.5 及び 1 DU 群で副作用が認められた被験者の割合（22.2～33.3%）は低かった。被験者 1 例当たりの副作用件数は，プラセボ，0.5 及び 1 DU 群（0.6～1.6 件/例）に比べて 3～12 DU 群（15.4～21.9 件/例）で明らかに多かった。
- 副作用で最も多く報告されたものは，胃腸管系及び呼吸器系の副作用で，口腔そう痒症，咽喉刺激感及び口腔浮腫であった。これらはいずれも，ほとんどが 3～12 DU 群で報告されたものであった。口腔浮腫及び咽喉刺激感はプラセボ群では報告されなかった。
- 実薬群で認められた副作用の大部分（84.7%）は軽度であった。中等度の副作用が認められたのは 3～9 DU 群のみであった。副作用のうち唯一高度であったのは 3 DU 群で報告された口腔（舌下）そう痒症で，持続期間は 10 分であった。
- 安全性に関する臨床検査，バイタルサイン，身体的所見，肺機能及び体重に臨床上問題となる異常は認められなかった。
- 口腔内検査での異常所見（主に軽度）は実薬群のみに認められ，3～12 DU 群が中心であった。これらの所見の大部分は 1 時間以内に消失し，次の治験薬服用時に再度出現した。
- 以上の結果より，軽度又は中等度の HDM アレルギー性小児喘息患者に ALK HDM 錠 0.5～12 DU を投与したときに発現する有害事象は主に軽度の局所反応（口腔及び咽喉）で，数分から数時間で消失することが示唆された。

### 2.7.6.3.6 結論

HDM アレルギー性喘息（アレルギー性鼻炎の合併の有無を問わない）小児患者（5～14 歳）に ALK HDM 錠 0.5～12 DU を 1 日 1 回，28 日間投与したところ，忍容性は良好であり，1～12 DU 群では免疫学的な反応が認められた。

自己服用の際の至適有効量を検討するため，今後さらに臨床試験を進める上で，ALK HDM 錠は，12 DU まで安全に投与できると考えられる。

## 2.7.6.3.7 追加した付表

**付表 2.7.6.3-1 MT-03 試験の概要**

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験デザイン | 無作為化，プラセボ対照，二重盲検，反復投与，用量漸増，4 施設共同 | | | | | | | |
| 被験者 | 5～14 歳の 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） | | | | | | | |
| 被験薬 | ALK HDM 錠 | | | | | | | |
| 投与期間 | 28 日間 | | | | | | | |
| 投与量（投与例数） | 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） | 実薬合計（54 例） | プラセボ（18 例） |
| 投与を完了した被験者数 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 54 | 18 |
| 投与方法 | 1 日 1 回，ALK HDM 錠を舌下に置き，1 分間保持した後，飲み込む。 | | | | | | | |
| 安全性評価基準 | 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，口腔内検査，肺機能検査（$FEV_1$，PEF），身体的所見 | | | | | | | |
| その他の調査 | 免疫学的検査：<br>*Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE，血清中 IgE 遮断因子の検討 | | | | | | | |

**付表 2.7.6.3-2 海外の小児 HDM アレルギー性喘息患者を対象とした MT-03 試験の主な被験者背景**

| | | 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） | 実薬合計（54 例） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 14 | 5 | 5 | 7 | 6 | 6 | 7 | 36 |
| | 女性 | 4 | 4 | 4 | 2 | 3 | 3 | 2 | 18 |
| 年齢（歳） | Mean | 9.6 | 7.9 | 8.2 | 8.6 | 9.4 | 9.1 | 10.6 | 9.0 |
| | SD | 2.3 | 2.9 | 2.2 | 2.6 | 2.4 | 2.0 | 2.7 | － |
| 身長（cm） | Mean | 140 | 129 | 137 | 134 | 140 | 140 | 149 | 138 |
| | SD | 12.9 | 14.3 | 14.7 | 14.8 | 11.3 | 15.7 | 15.3 | － |
| 体重（kg） | Mean | 40 | 28 | 38 | 37 | 36 | 39 | 41 | 37 |
| | SD | 12.2 | 8.4 | 15.5 | 12.6 | 9.6 | 14.1 | 12.5 | － |

引用元：CTD 5.3.3.2-3 の Panel 7-3

**付表 2.7.6.3-3 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：CTD 5.3.3.2-3 の Panel 10-1，Panel 10-2

**付表 2.7.6.3-4　　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**

| 順位 | 実薬合計（54 例） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 副作用名（PT） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| 1 | 口腔そう痒症 | 263 | 29 | 53.7 |
| 2 | 咽喉刺激感 | 151 | 19 | 35.2 |
| 3 | 口腔浮腫 | 96 | 15 | 27.8 |

引用元：CTD 5.3.3.2-3 の Panel 10-3

**付表 2.7.6.3-5　　MT-03 試験における重症度別副作用の発現状況**

| | 副作用の重症度 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| プラセボ（18 例） | 28 | 4 | 22.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.5 DU（9 例） | 5 | 3 | 33.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 DU（9 例） | 11 | 3 | 33.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 DU（9 例） | 138 | 8 | 88.9 | 10 | 2 | 22.2 | 1 | 1 | 11.1 |
| 6 DU（9 例） | 132 | 9 | 100 | 58 | 4 | 44.4 | 0 | 0 | 0 |
| 9 DU（9 例） | 102 | 7 | 77.8 | 37 | 3 | 33.3 | 0 | 0 | 0 |
| 12 DU（9 例） | 197 | 9 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 実薬合計（54 例） | 585 | 39 | 72.2 | 105 | 9 | 16.7 | 1 | 1 | 1.9 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.3.2-3 の Panel 10-2

### 2.7.6.4　TO-203 第 II/III 相臨床試験（試験番号：203-3-2）

実施国：日本

評価資料

報告書の添付場所：CTD 5.3.5.1-1

#### 2.7.6.4.1　治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

TO-203 第 II/III 相臨床試験

－HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした有効性及び安全性の検討－

(2) 目的

HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として，総合鼻症状薬物スコア（TCRS）を主要評価項目とするプラセボを対照とした舌下投与による無作為化二重盲検比較試験を実施し，TO-203 舌下錠のプラセボに対する優越性の検証，用量反応関係及び安全性を検討する。

(3) 実施医療機関

[redacted]　ほか　計 90 施設

(4) 治験責任医師

[redacted]　ほか　計 90 名

(5) 治験期間

開始日（第 1 例目の同意取得日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

終了日（全症例の観察が終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(6) 公表文献

なし

(7) 治験方法

1) 治験デザイン

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

2) 治験方法の概略

<table>
<tr><td>投与群</td><td>3 群（プラセボ群，6 DU 群，12 DU 群）</td></tr>
<tr><td>投与量</td><td>
<table>
<tr><th>投与群<br>期間</th><th>プラセボ群</th><th>6 DU 群</th><th>12 DU 群</th></tr>
<tr><td>1 週目</td><td>プラセボ</td><td>2 DU</td><td>2 DU</td></tr>
<tr><td>2 週目</td><td>プラセボ</td><td>6 DU</td><td>6 DU</td></tr>
<tr><td>3～52 週目</td><td>プラセボ</td><td>6 DU</td><td>12 DU</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>52 週間（364 日間）</td></tr>
<tr><td>使用製剤</td><td>TO-203 舌下錠 2 DU，6 DU，12 DU 又は TO-203 錠プラセボ</td></tr>
<tr><td>有効性の調査項目</td><td>(1) 症状スコア，薬物スコア<br>(2) 医師及び被験者による総合評価<br>(3) 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）</td></tr>
<tr><td>安全性の調査項目</td><td>(1) 自覚症状・他覚所見<br>(2) 生理検査（血圧，脈拍数）<br>(3) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）</td></tr>
<tr><td>その他の調査項目</td><td>(1) 免疫学的検査（総 IgE，特異的 IgE 抗体及び HDM 特異的 IgG4 抗体）<br>(2) ヒスタミン遊離試験（HDM）<br>(3) 鼻所見<br>(4) 妊娠検査<br>(5) 服薬状況</td></tr>
</table>

3) 治験スケジュールの概略

<table>
<tr><th colspan="8">参 加 予 定 期 間</th></tr>
<tr><td rowspan="4">観察開始日<br>又は<br>それ以前</td><td colspan="3">観察期（2 週間）</td><td colspan="3">治療期（52 週間）</td><td>投与 52 週後<br>観察日</td></tr>
<tr><td>Visit 1</td><td></td><td></td><td>Visit 2</td><td></td><td></td><td>Visit 12</td></tr>
<tr><td>Day –14</td><td>・・・</td><td>Day –1</td><td>Day 1</td><td>・・・</td><td>Day 364</td><td>Day 365</td></tr>
<tr><td>観察<br>開始日</td><td></td><td>―</td><td>投与<br>開始日</td><td></td><td>最終<br>服薬日</td><td rowspan="2">最終観察</td></tr>
<tr><td>同意取得</td><td colspan="3">被験者を選択する期間</td><td colspan="3">治験薬を投与する期間</td></tr>
</table>

4) 被験者数（計画時及び解析時）

目標組み入れ症例数：900 例（各群 300 例）

計画時有効性解析対象例数：810 例（各群 270 例）

組み入れ症例数（無作為化割付例数）：946 例

（プラセボ群 319 例，6 DU 群 313 例，12 DU 群 314 例）

有効性解析対象例数（FAS）：851 例

（プラセボ群 285 例，6 DU 群 285 例，12 DU 群 281 例）

5) 主な組み入れ基準

1. 対象被験者

HDM アレルギー性鼻炎患者

2. 選択基準

同意取得日から投与開始日（Visit 2）までの間に実施する調査において，以下の基準を満

たす患者を対象とした。

- 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
- 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 抗体（*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

3. 主な除外基準

- 同意取得日から観察開始日（Visit 1）の間に測定したスギ，ヒノキ，ハンノキ，カモガヤ，ブタクサ，ヨモギ，カナムグラ，ゴキブリ，カンジダ，アスペルギルス，アルテルナリア，イヌ，ネコに対する特異的 IgE 抗体検査でいずれかが Class 5 以上の患者
- 同意取得日から観察開始日（Visit 1）の間に測定したカモガヤ，ブタクサ，ヨモギ，カナムグラ，ゴキブリ，カンジダ，アスペルギルス，アルテルナリア，イヌ，ネコに対する特異的 IgE 抗体検査が Class 2～4 ではあるが，当該抗原によるアレルギー性鼻炎症状が認められる患者
- 同意取得日から観察開始日（Visit 1）の間に測定したイヌ又はネコに対する特異的 IgE 抗体検査が Class 2～4 であり，アレルギー性鼻炎症状は認められないが，該当する動物に日常的に接している患者（自宅で飼育，ペットショップ勤務等）
- 観察開始日（Visit 1）の前 5 年以内に，HDM アレルゲンを含有する治療薬を用いた免疫療法を 1 ヵ月以上実施した患者
- 観察開始日（Visit 1）に，HDM アレルゲンを含有する治療薬以外の免疫療法を実施して

いる患者

- 観察開始日（Visit 1）に，有効性又は安全性評価に影響を与える可能性のある鼻症状（例えば，慢性副鼻腔炎，鼻ポリープ，鼻中隔弯曲症，血管運動性鼻炎等による鼻閉など）が認められる患者
- 観察開始日（Visit 1）の前 3 年以内に鼻症状の治療のためにレーザー治療，手術を受けた患者
- 免疫療法で重篤な副作用の発現歴のある患者
- 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
- 免疫系に影響を及ぼす全身性疾患（自己免疫疾患，免疫複合体病，免疫不全症等）を合併している患者
- TO-203 錠の服薬経験のある患者

6) 治験薬

| 製剤 | 含量 | ロット番号* |
|---|---|---|
| TO-203 錠 プラセボ<br>漸増期用及び維持期用 | － | 203P-RH-Z-2，203P-RH-Z-6，203P-RH-I，203P-RH-IS |
| TO-203 錠 2 DU 漸増期用 | 2 DU | 203A-RH-Z-2 |
| TO-203 錠 6 DU 漸増期用 | 6 DU | 203A-RH-Z-6-2 |
| TO-203 錠 6 DU 維持期用（1 回目割付） | 6 DU | 203A-RH-I-6-3 |
| TO-203 錠 12 DU 維持期用（1 回目割付） | 12 DU | 203A-RH-I-12-3 |
| TO-203 錠 6 DU 維持期用（2 回目割付） | 6 DU | 203A-RH-I-6-5S |
| TO-203 錠 12 DU 維持期用（2 回目割付） | 12 DU | 203A-RH-I-12-4S |

*：TO-203 錠プラセボの漸増期用及び維持期用は ALK 社から輸入した同一ロットのものであるが，1 週目，2 週目の漸増期用及び 1 回目，2 回目割り付けの維持期用に鳥居薬品で個々のロット番号を付した。

7) 有効性の評価基準

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。

8) 安全性の評価基準

発現した有害事象について，有害事象の名称，発現日，治療の有無・治療法，治験薬の処方変更，重篤度，重症度，因果関係，転帰を調査した。調査期間は治験薬投与開始時より投与 52 週後観察日又は中止時観察日の観察終了時までとした。

有害事象には以下のものを含めた。なお，原疾患の悪化に伴う症状の悪化については，有害事象とはしなかった。

- 自覚症状，他覚所見で新たな異常が発現した場合
- 臨床検査，生理検査等で臨床上問題となる変動が発現した場合
- 治験薬投与開始前から認められていた症状，臨床検査，生理検査での異常が増悪し，何らかの処置を行った場合，あるいはこれらの症状又は異常の増悪が医学的に悪化であると判断された場合

有害事象の分類

重篤度：「重篤」，「非重篤」の 2 段階

重症度：「軽度」，「中等度」，「高度」の 3 段階

因果関係：「関連あり」，「関連あるかもしれない」，「関連なし」の 3 段階

「関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された事象は「副作用」とした。

### 2.7.6.4.2 統計及び解析手法

(1) 有効性の解析

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

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又は定義

1. TCRS，DSS，DMS，TCCS 及び TCRCS の算出法

| 項目 | 算出法 |
|---|---|
| TCRS | アレルギー性鼻炎の DSS とアレルギー性鼻炎の DMS の合計 |
| アレルギー性鼻炎の DSS | 鼻炎の 4 つの症状スコアの合計 |
| アレルギー性鼻炎の DMS | 薬物スコア（ロラタジン）と薬物スコア（フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液）の合計 |
| TCCS | アレルギー性結膜炎の DSS とアレルギー性結膜炎の DMS の合計 |
| アレルギー性結膜炎の DSS | 結膜炎の 2 つの症状スコアの合計 |
| アレルギー性結膜炎の DMS | 薬物スコア（ロラタジン）と薬物スコア（オロパタジン塩酸塩点眼液）の合計 |
| TCRCS | TCRS と TCCS の合計 |
| アレルギー性鼻結膜炎の DSS | 鼻炎の 4 つの症状スコアと結膜炎の 2 つの症状スコアの合計 |
| アレルギー性鼻結膜炎の DMS | 3 つの薬物スコアの合計 |

2. 無症状日数の定義

| 項目 | 定義 |
|---|---|
| 鼻炎無症状日数 | アレルギー性鼻炎の DSS 及び DMS が 0 の日数 |
| 結膜炎無症状日数 | アレルギー性結膜炎の DSS 及び DMS が 0 の日数 |
| 鼻結膜炎無症状日数 | アレルギー性鼻結膜炎の DSS 及び DMS が 0 の日数 |

3. 重度の症状日数の定義

| 項目 | 定義 |
|---|---|
| 重度の鼻炎症状の日数 | 症状スコア（鼻炎）のいずれかが重度の症状の定義を満たす日数 |
| 重度の結膜炎症状の日数 | 症状スコア（結膜炎）のいずれかが重度の症状の定義を満たす日数 |
| 重度の鼻結膜炎症状の日数 | 症状スコア（鼻炎）及び症状スコア（結膜炎）のいずれかが重度の症状の定義を満たす日数 |

6) 主要評価項目の解析

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による解析[*1] 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. 主要評価項目のその他の副次解析

FAS の期間 A における TCRS の線形混合効果モデルによる最大対比に基づく用量相関性の検討を行った。

7) 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。

8) その他の副次評価項目の解析

1. 解析 1

以下の項目に対して FAS の期間 A の線形混合効果モデルによる解析を実施した。

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

2. 解析 2

以下の項目に対して FAS の期間 A におけるロジスティック回帰による解析*を実施した。

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

*：無症状日数に対しては，無症状日数が 0 日と 1 日以上の 2 値変数に，重度の症状日数に対しては，重度の症状日数が 0 日と 1 日以上の 2 値変数に変換した上で，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 を用いたロジスティック解析を実施した。

3. 解析 3

以下の項目に対して ITT の期間 B における線形混合効果モデルによる解析

- TCRS
- アレルギー性鼻炎の DSS
- 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

4. 解析 4

QOL（JRQLQ No.1）に関して以下の解析を実施した。

- 各質問項目（24 項目）に関して，FAS の Wilcoxon 順位和検定による群間対比較及び FAS の Wilcoxon 符号付順位検定によるベースラインとの比較
- 領域別スコア（6 項目）に関して FAS の t 検定による群間対比較及び FAS の 1 標本 t 検定によるベースラインとの比較

5. 解析 5

以下項目に対して FAS の Wilcoxon 順位和検定による解析を実施した。

- 医師による総合評価
- 被験者による総合評価

6. 解析 6

効果無効による中止に関して Fisher の正確検定による解析を実施した。

9) 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 抗体（*Der far*，*Der pte*）Class 別：Class 3 以下，Class 4，Class 5，Class 6

10) 有意水準

すべての検定において，両側 5%を用いた。

11) 欠測値の取り扱い

欠測値の補完は行わなかった。

12) 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

$H_0：\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$

（$\mu_1$，$\mu_2$，$\mu_3$ は，それぞれ，プラセボ群，6 DU 群，12 DU 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。

13) 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<br>アレルギー性鼻炎の DSS<br>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<br>アレルギー性鼻炎の DSS 平均値 |
| TCCS<br>アレルギー性結膜炎の DSS<br>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<br>アレルギー性結膜炎の DSS 平均値 |
| TCRCS<br>アレルギー性鼻結膜炎の DSS<br>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<br>アレルギー性鼻結膜炎の DSS 平均値 |

(2) 安全性の解析

1) 統計学的解析

安全性評価項目について統計学的解析は実施しなかった。

2) 安全性解析対象集団

少なくとも 1 回以上治験薬が投与され安全性の評価を受けたすべての被験者

3) 有害事象の集計

症例報告書に記載された有害事象名は MedDRA/J V.[redacted] の下層語（Lowest level term：LLT）に読み替えて表記した。集計・分析に際しては，基本語（Preferred term：PT）又は器官別大分類（System organ class：SOC）を用いた。

有害事象は，被験者別，SOC 別，PT 別，又は発現頻度順に集計し評価した。また，有害事象の重症度を，軽度，中等度，高度の 3 段階に分類し，重症度別に有害事象を集計し評価した。さらに，本治験は舌下投与後に飲み込む方法で実施したため，投与部位である口腔内所見関連の有害事象についても集計し評価を行った。

有害事象の重篤度は，平成 22 年 7 月 29 日発出の「副作用等報告に関する Q&A についての改訂について」（厚生労働省医薬食品局審査管理課，同安全対策課）の基準に従い，重篤又は非重篤に分類した。重篤な有害事象は，被験者ごとに年齢，性別，有害事象名，因果関係，転帰などを一覧に示した。また，治験薬の投与中止に至った重要な有害事象，及び治験薬の投与中止には至らなかったものの治験薬の休薬に至った副作用についても同様に一覧に示した。

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合には，発現被験者数は 1 例と数えるものとし，重症度は観察されたうちで最も高い程度を，重篤度は重篤なものを，治験薬との因果関係は最も強い関連性のあるものを集計した。

有害事象発現までの日数は「有害事象発現日」－「治験薬投与開始日」＋1 とし，有害事象の持続期間は「有害事象消失日（転帰日）」－「有害事象発現日」＋1 とした。

有害事象及び副作用は，それぞれの項目について投与群別に集計し，被験薬の安全性について検討した。

4) 臨床検査及び生理検査

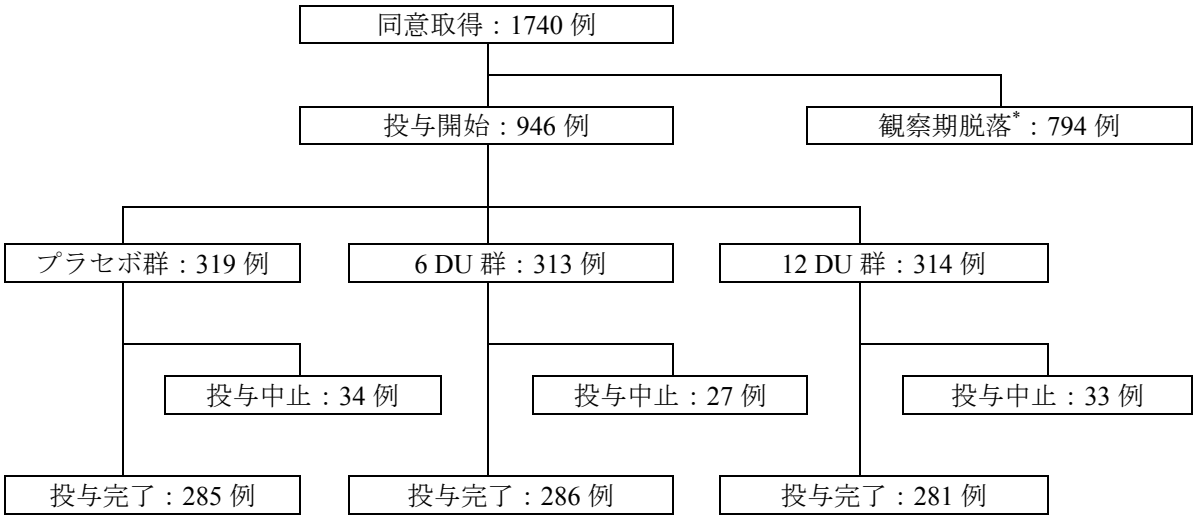
臨床検査及び生理検査における安全性の評価は，治験薬投与前及び投与後，それぞれ 1 回以上の検査が実施された被験者を対象に行った。臨床検査及び生理検査結果は，それぞれの項目について投与群別に集計し，被験薬の安全性について評価した。

### 2.7.6.4.3 被験者の内訳

1740 例の被験者から同意を取得し，794 例が観察期に脱落した。946 例の被験者に治験薬が投与されたが，このうち，319 例がプラセボ群に，313 例が 6 DU 群に，314 例が 12 DU 群に，割り付けられて各々の治験薬を投与された。

プラセボ群においては 285 例が，6 DU 群においては 286 例が，12 DU 群においては 281 例が，投与を完了した（図 2.7.6.4-1）。

**図 2.7.6.4-1 被験者の内訳**




中止症例の内訳（プラセボ群）
有害事象の発現：9 例
原疾患の悪化：1 例
被験者から中止の申し出：13 例
対象として不適切：2 例
被験者の都合：5 例
妊娠：1 例
来院途絶：2 例
その他：1 例

中止症例の内訳（6 DU 群）
有害事象の発現：7 例
原疾患の悪化：0 例
被験者から中止の申し出：8 例
対象として不適切：0 例
被験者の都合：6 例
妊娠：3 例
来院途絶：2 例
その他：1 例

中止症例の内訳（12 DU 群）
有害事象の発現：5 例
原疾患の悪化：0 例
被験者から中止の申し出：13 例
対象として不適切：3 例
被験者の都合：9 例
妊娠：1 例
来院途絶：1 例
その他：1 例

*：観察期に脱落した被験者の内訳：被験者の申し出：55 例，選択基準不適：499 例，除外基準抵触：216 例，その他：24 例

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 10.1-1

### 2.7.6.4.4 有効性の評価

(1) 解析したデータセット

投与開始例数から既定の基準に従って解析対象から除外すべき症例が除外され，ITT，FAS 及び PPS の解析対象例数は表 2.7.6.4-1 のとおりとなった。

**表 2.7.6.4-1　　解析対象例数**

| 投与群 | プラセボ | | 6 DU | | 12 DU | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与開始例数 | 319 | | 313 | | 314 | | 946 | |
| | 解析対象例数 | 解析除外例数 | 解析対象例数 | 解析除外例数 | 解析対象例数 | 解析除外例数 | 解析対象例数 | 解析除外例数 |
| ITT | 317 | 2 | 304 | 9 | 307 | 7 | 928 | 18 |
| FAS | 285 | 34 | 285 | 28 | 281 | 33 | 851 | 95 |
| PPS | 276 | 43 | 279 | 34 | 274 | 40 | 829 | 117 |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.1-1

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS におけるプラセボ群，6 DU 群及び 12 DU 群の被験者背景及び有効性のベースライン値は同様であった（表 2.7.6.4-2，表 2.7.6.4-3）。

**表 2.7.6.4-2 被験者背景（FAS）**

| 項目 | | 投与群 | | | 合計 (851 例) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ (285 例) | 6 DU (285 例) | 12 DU (281 例) | |
| 性別 | 男性 | 121(42.5%) | 139(48.8%) | 131(46.6%) | 391(45.9%) |
| | 女性 | 164(57.5%) | 146(51.2%) | 150(53.4%) | 460(54.1%) |
| 年齢（歳） | 12≤ <18 | 92(32.3%) | 87(30.5%) | 99(35.2%) | 278(32.7%) |
| | 18≤ <30 | 85(29.8%) | 73(25.6%) | 69(24.6%) | 227(26.7%) |
| | 30≤ <40 | 54(18.9%) | 70(24.6%) | 57(20.3%) | 181(21.3%) |
| | 40≤ <50 | 47(16.5%) | 41(14.4%) | 48(17.1%) | 136(16.0%) |
| | 50≤ | 7(2.5%) | 14(4.9%) | 8(2.8%) | 29(3.4%) |
| | Mean±SD | 26.7±11.7 | 27.4±12.2 | 26.9±12.3 | 27.0±12.1 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 162.47±8.30 | 162.23±9.29 | 162.27±8.56 | 162.32±8.72 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 56.52±11.89 | 56.66±12.73 | 56.33±11.86 | 56.51±12.15 |
| 罹病期間（年） | <5 | 88(30.9%) | 90(31.6%) | 86(30.6%) | 264(31.0%) |
| | 5≤ <10 | 73(25.6%) | 79(27.7%) | 95(33.8%) | 247(29.0%) |
| | 10≤ <20 | 84(29.5%) | 66(23.2%) | 60(21.4%) | 210(24.7%) |
| | 20≤ <30 | 28(9.8%) | 35(12.3%) | 21(7.5%) | 84(9.9%) |
| | 30≤ | 12(4.2%) | 15(5.3%) | 19(6.8%) | 46(5.4%) |
| | Mean±SD | 10.1±8.6 | 10.3±9.2 | 9.8±8.9 | 10.1±8.9 |
| 発症年齢（歳） | <5 | 42(14.7%) | 40(14.0%) | 40(14.2%) | 122(14.3%) |
| | 5≤ <10 | 76(26.7%) | 75(26.3%) | 83(29.5%) | 234(27.5%) |
| | 10≤ <20 | 72(25.3%) | 69(24.2%) | 63(22.4%) | 204(24.0%) |
| | 20≤ <30 | 47(16.5%) | 59(20.7%) | 43(15.3%) | 149(17.5%) |
| | 30≤ <40 | 37(13.0%) | 27(9.5%) | 40(14.2%) | 104(12.2%) |
| | 40≤ <50 | 9(3.2%) | 12(4.2%) | 10(3.6%) | 31(3.6%) |
| | 50≤ | 2(0.7%) | 3(1.1%) | 2(0.7%) | 7(0.8%) |
| | Mean±SD | 15.6±12.0 | 16.1±12.0 | 16.0±12.4 | 15.9±12.1 |
| 特異的 IgE（*Der far*） | Class 3 以下 | 108(37.9%) | 106(37.2%) | 101(35.9%) | 315(37.0%) |
| | Class 4 | 91(31.9%) | 96(33.7%) | 106(37.7%) | 293(34.4%) |
| | Class 5 | 52(18.2%) | 49(17.2%) | 32(11.4%) | 133(15.6%) |
| | Class 6 | 34(11.9%) | 34(11.9%) | 42(14.9%) | 110(12.9%) |
| 特異的 IgE（*Der pte*） | Class 3 以下 | 113(39.6%) | 104(36.5%) | 102(36.3%) | 319(37.5%) |
| | Class 4 | 87(30.5%) | 96(33.7%) | 108(38.4%) | 291(34.2%) |
| | Class 5 | 50(17.5%) | 48(16.8%) | 31(11.0%) | 129(15.2%) |
| | Class 6 | 35(12.3%) | 37(13.0%) | 40(14.2%) | 112(13.2%) |
| アレルゲン感作状況* | HDM 単独感作 | 57(20.0%) | 70(24.6%) | 55(19.6%) | 182(21.4%) |
| | 重複 1，2 | 119(41.8%) | 111(38.9%) | 123(43.8%) | 353(41.5%) |
| | 重複 3，4 | 66(23.2%) | 61(21.4%) | 67(23.8%) | 194(22.8%) |
| | 重複 5，6 | 24(8.4%) | 26(9.1%) | 16(5.7%) | 66(7.8%) |
| | 重複 7，8 | 11(3.9%) | 12(4.2%) | 9(3.2%) | 32(3.8%) |
| | 重複 9 以上 | 8(2.8%) | 5(1.8%) | 11(3.9%) | 24(2.8%) |

*：Class 2 以上を陽性とした。
表中の数値（記述統計量は除く）は各項目に該当する例数を表し，括弧内の数値は各投与群の全例数に対する比率（%）を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.2-1

**表 2.7.6.4-3　　有効性評価のベースライン値（FAS）**

| 項目 | | 投与群 | | | 合計 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボ（285 例） | 6 DU（285 例） | 12 DU（281 例） | （851 例） |
| 鼻汁スコア | Mean±SD | 2.19±0.39 | 2.24±0.38 | 2.22±0.40 | 2.22±0.39 |
| 鼻閉スコア | Mean±SD | 2.07±0.48 | 2.11±0.51 | 2.04±0.53 | 2.07±0.51 |
| くしゃみスコア | Mean±SD | 2.08±0.48 | 2.10±0.47 | 2.15±0.44 | 2.11±0.46 |
| そう痒感スコア | Mean±SD | 2.08±0.45 | 2.08±0.47 | 2.07±0.46 | 2.08±0.46 |
| アレルギー性鼻炎の DSS | Mean±SD | 8.42±1.32 | 8.53±1.27 | 8.49±1.27 | 8.48±1.29 |
| 眼の異物感/充血/そう痒感スコア | Mean±SD | 1.49±0.69 | 1.49±0.72 | 1.47±0.69 | 1.49±0.70 |
| 流涙スコア | Mean±SD | 1.17±0.73 | 1.18±0.75 | 1.17±0.73 | 1.17±0.74 |
| アレルギー性結膜炎の DSS | Mean±SD | 2.66±1.35 | 2.67±1.38 | 2.64±1.35 | 2.66±1.36 |
| アレルギー性鼻結膜炎の DSS | Mean±SD | 11.08±2.27 | 11.20±2.30 | 11.13±2.23 | 11.14±2.27 |

有効性評価のベースラインは Visit 1 から 14 日間の平均値とした。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.2-2

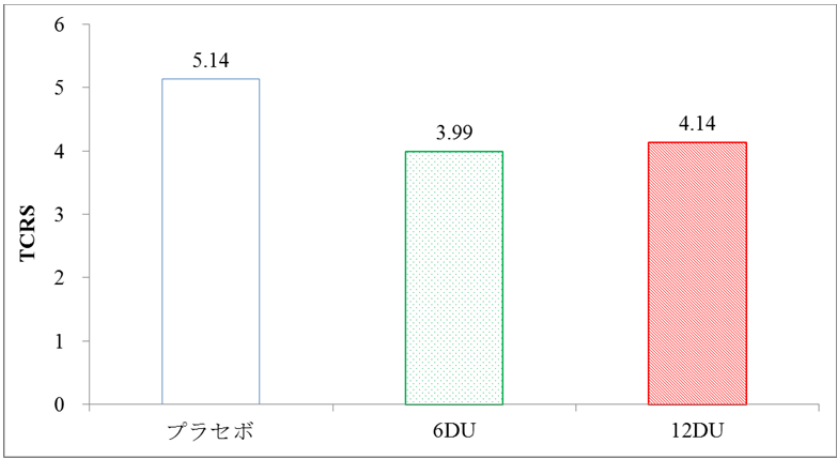
(3) 主要評価項目（FAS の期間 A における TCRS）

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（図 2.7.6.4-2）。

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 2.7.6.4-4）。

**図 2.7.6.4-2　　期間 A における TCRS の調整平均値（FAS）**




引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-1

**表 2.7.6.4-4 期間 A における TCRS（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：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-1

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

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 2.7.6.4-5）。

**表 2.7.6.4-5 ITT 及び PPS の期間 A における TCRS**

| 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 | 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-2

(5) 用量相関性

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。

(6) 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）

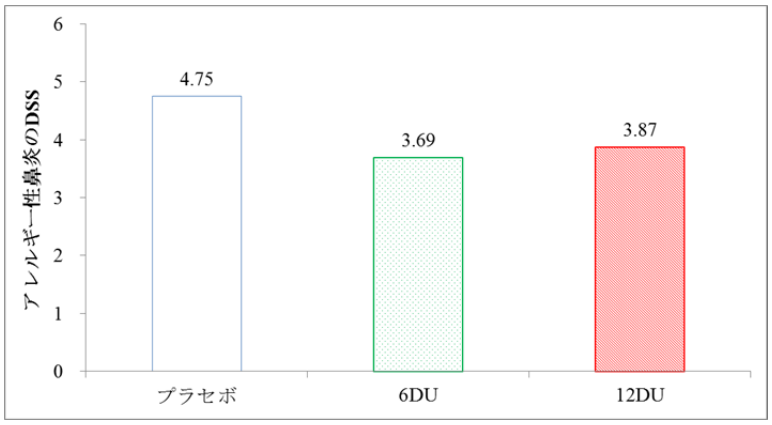
FAS の期間 A におけるアレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値を図 2.7.6.4-3 に，解析結果を表 2.7.6.4-6 に示した。

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。

**図 2.7.6.4-3　　期間 A におけるアレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値（FAS）**




引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-2

**表 2.7.6.4-6　　期間 A におけるアレルギー性鼻炎の DSS**

| 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-4，表 11.4-5

(7) その他の副次評価項目

その他の副次評価項目の解析結果を表 2.7.6.4-7 に示した。

1) 期間 A における症状スコア及び薬物スコア（FAS）

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。

2) 期間 A における無症状日数及び重度の症状日数（FAS）

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。

3) JRQLQ No.1 を用いた QOL（FAS）

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，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。

また，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。

4) 医師及び被験者による評価（FAS）

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。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 2.7.6.4-7 その他の副次評価項目のまとめ

| 項目 | 解析対象集団 | 解析方法* | 期間 A の調整平均値 | | | 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 | p 値 | 調整平均値の差 | p 値 |
| アレルギー性鼻炎の DMS | FAS | a | 0.15 | 0.11 | 0.10 | -0.04 | 0.1931 | -0.05 | 0.1244 |
| TCCS | FAS | a | 1.31 | 0.95 | 0.97 | -0.36 | 0.0006 | -0.34 | 0.0015 |
| アレルギー性結膜炎の DSS | FAS | a | 1.14 | 0.84 | 0.85 | -0.30 | 0.0013 | -0.29 | 0.0022 |
| アレルギー性結膜炎の DMS | FAS | a | 0.07 | 0.03 | 0.04 | -0.03 | 0.0125 | -0.03 | 0.0404 |
| TCRCS | FAS | a | 6.64 | 5.13 | 5.30 | -1.52 | <.0001 | -1.34 | 0.0002 |
| アレルギー性鼻結膜炎の DSS | FAS | a | 6.08 | 4.72 | 4.91 | -1.36 | <.0001 | -1.17 | 0.0002 |
| アレルギー性鼻結膜炎の DMS | FAS | a | 0.24 | 0.16 | 0.16 | -0.08 | 0.0732 | -0.09 | 0.0594 |

| 項目 | 解析対象集団 | 解析方法* | 期間 A の無症状日数が 1 日以上の被験者の割合（%） | | | 6 DU vs プラセボ | | 12 DU vs プラセボ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | プラセボ | 6 DU | 12 DU | オッズ比 | p 値 | オッズ比 | p 値 |
| 鼻炎無症状日数 | FAS | c | 26.0 | 39.0 | 33.9 | 1.82 | 0.0011 | 1.46 | 0.0413 |
| 結膜炎無症状日数 | FAS | c | 66.8 | 75.3 | 75.3 | 1.52 | 0.0284 | 1.52 | 0.0286 |
| 鼻結膜炎無症状日数 | FAS | c | 23.9 | 35.4 | 32.6 | 1.74 | 0.0029 | 1.54 | 0.0229 |

| 項目 | 解析対象集団 | 解析方法* | 期間 A の重度の症状日数が 0 日の被験者の割合（%） | | | 6 DU vs プラセボ | | 12 DU vs プラセボ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | プラセボ | 6 DU | 12 DU | オッズ比 | p 値 | オッズ比 | p 値 |
| 重度の鼻炎症状日数 | FAS | c | 25.9 | 36.8 | 34.8 | 1.66 | 0.0060 | 1.52 | 0.0232 |
| 重度の結膜炎症状日数 | FAS | c | 66.8 | 76.3 | 75.3 | 1.60 | 0.0136 | 1.52 | 0.0288 |
| 重度の鼻結膜炎症状日数 | FAS | c | 24.9 | 35.4 | 33.2 | 1.65 | 0.0067 | 1.50 | 0.0295 |

| 項目 | | 解析対象集団 | 解析方法* | 最終観察日における平均値 | | | 6 DU vs プラセボ | 12 DU vs プラセボ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| QOL 領域別スコア | | | | プラセボ | 6 DU | 12 DU | p 値 | p 値 |
| 領域 | 日常生活 | FAS | d | 0.9 | 0.8 | 0.8 | 0.0950 | 0.0147 |
| | 戸外行動 | FAS | d | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.1980 | 0.0251 |
| | 社会生活 | FAS | d | 0.6 | 0.6 | 0.5 | 0.5298 | 0.0800 |
| | 睡眠 | FAS | d | 1.0 | 0.8 | 0.7 | 0.1067 | 0.0005 |
| | 身体 | FAS | d | 1.0 | 0.9 | 0.8 | 0.1669 | 0.0223 |
| | 精神生活 | FAS | d | 0.7 | 0.7 | 0.6 | 0.4390 | 0.0587 |

| 項目 | 解析対象集団 | 解析方法* | 最終観察日における 5 段階評価の分布 | 6 DU vs プラセボ | 12 DU vs プラセボ |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | p 値 | p 値 |
| QOL の総括的状態 | FAS | e | CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-19 参照 | 0.0028 | 0.0026 |
| 医師による総合評価 | FAS | e | CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-21 参照 | 0.0887 | 0.0001 |
| 被験者による総合評価 | FAS | e | CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-22 参照 | 0.0020 | 0.0014 |

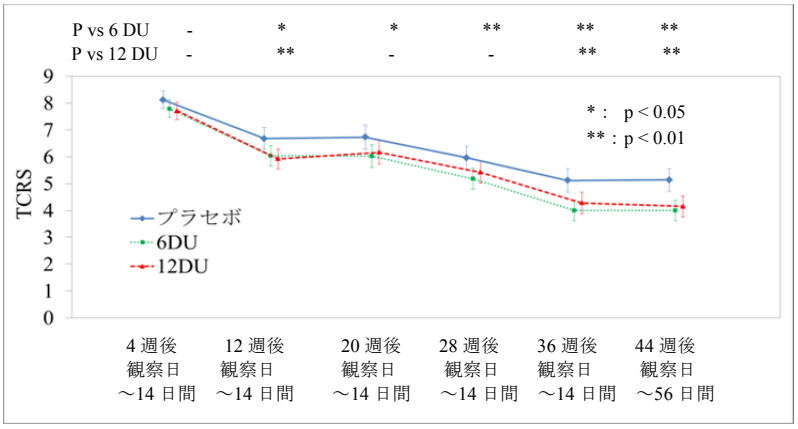
*解析方法 a：線形混合効果モデル解析，b：MMRM 解析（本表になし），c：ロジスティック回帰解析， d：t 検定，
e：Wilcoxon 順位和検定
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-6～表 11.4-22

(8) TCRS 及びアレルギー性鼻炎の DSS の推移

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 2.7.6.4-4）。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 2.7.6.4-5）。

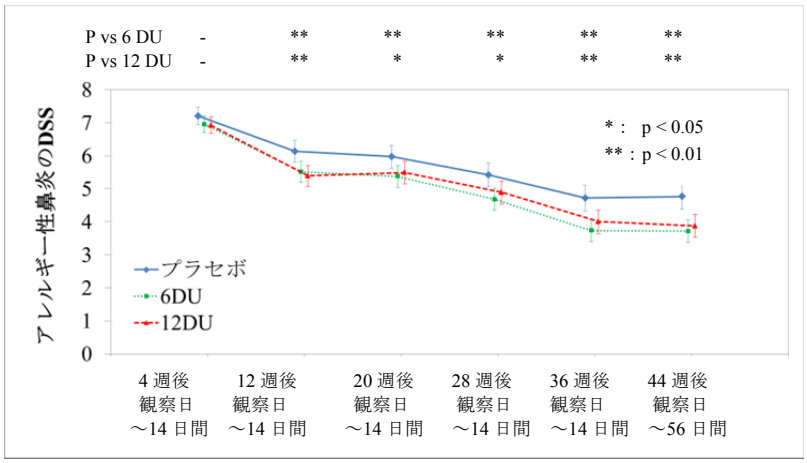
したがって，アレルギー性鼻炎の症状は投与開始 12 週後から改善し始めるものと考えられた。

**図 2.7.6.4-4 TCRS の調整平均値の推移（ITT）**




引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-4

**図 2.7.6.4-5 アレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値の推移（ITT）**




引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-5

(9) 層別解析

いずれの年齢層においても，各投与群の期間 A の TCRS の調整平均値が同様であったことから，TO-203 舌下錠はいずれの年齢層においても同様の有効性を示すとともに，18 歳未満の年齢層においても他の年齢層と同様の有効性を示すものと考えられた（表 2.7.6.4-8）。

また，*Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE 抗体 Class 別の TCRS の調整平均値では，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 2.7.6.4-9，表 2.7.6.4-10）。

**表 2.7.6.4-8 期間 A における年齢別 TCRS（FAS）**

線形モデルによる解析

| 年齢 | 調整平均値（例数） | | |
|---|---|---|---|
| | プラセボ | 6 DU | 12 DU |
| 全体 | 5.09（285 例） | 3.94（285 例） | 4.13（281 例） |
| 18 歳未満 | 5.04（92 例） | 3.96（87 例） | 4.04（99 例） |
| 18 歳以上 30 歳未満 | 5.25（85 例） | 3.98（73 例） | 4.37（69 例） |
| 30 歳以上 40 歳未満 | 4.89（54 例） | 3.95（70 例） | 4.12（57 例） |
| 40 歳以上 50 歳未満 | 5.15（47 例） | 3.57（41 例） | 4.04（48 例） |
| 50 歳以上 | 6.21（7 例） | 4.30（14 例） | 4.01（8 例） |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-24

**表 2.7.6.4-9 期間 A における *Der far* 特異的 IgE 抗体 Class 別 TCRS（FAS）**

線形モデルによる解析

| *Der far* 特異的 IgE 抗体 Class | 調整平均値（例数） | | |
|---|---|---|---|
| | プラセボ | 6 DU | 12 DU |
| 全体 | 5.09（285 例） | 3.94（285 例） | 4.13（281 例） |
| Class 3 以下 | 5.12（108 例） | 3.60（106 例） | 4.05（101 例） |
| Class 4 | 5.30（91 例） | 3.87（96 例） | 4.09（106 例） |
| Class 5 | 5.16（52 例） | 4.34（49 例） | 4.50（32 例） |
| Class 6 | 4.34（34 例） | 4.96（34 例） | 4.02（42 例） |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-25

**表 2.7.6.4-10 期間 A における *Der pte* 特異的 IgE 抗体 Class 別 TCRS（FAS）**

線形モデルによる解析

| *Der pte* 特異的 IgE 抗体 Class | 調整平均値（例数） | | |
|---|---|---|---|
| | プラセボ | 6 DU | 12 DU |
| 全体 | 5.09（285 例） | 3.94（285 例） | 4.13（281 例） |
| Class 3 以下 | 5.22（113 例） | 3.58（104 例） | 3.94（102 例） |
| Class 4 | 5.25（87 例） | 3.86（96 例） | 4.19（108 例） |
| Class 5 | 5.11（50 例） | 4.33（48 例） | 4.36（31 例） |
| Class 6 | 4.31（35 例） | 4.94（37 例） | 4.15（40 例） |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-26

(10) 免疫学的検査

投与前から投与終了時（投与 52 週後）までの *Der far* 特異的 IgE 抗体，*Der pte* 特異的 IgE 抗体, 総 IgE, *Der far* 特異的 IgG4 抗体及び *Der pte* 特異的 IgG4 抗体の各々の平均値の推移は, 6 DU 群と 12 DU 群でほぼ同じであった。

1) *Der far* 特異的 IgE 抗体，*Der pte* 特異的 IgE 抗体及び総 IgE の推移

6 DU 群及び 12 DU 群の *Der far* 特異的 IgE 抗体，*Der pte* 特異的 IgE 抗体及び総 IgE の平均値は, いずれも投与 4 週後から投与前と比較して上昇し, 投与 12 週後に最も高い値を示した。その後，やや低下したものの，投与終了時（投与 52 週後）まで投与前より高い値を示した。プラセボ群の各抗体の平均値は投与前とほぼ同じ値で推移した。

2) *Der far* 特異的 IgG4 抗体及び *Der pte* 特異的 IgG4 抗体

6 DU 群及び 12 DU 群の *Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgG4 抗体の平均値は，いずれも投与 4 週後から投与前と比較して上昇し, 投与 12 週後にはさらに上昇した。その後は投与終了時（投与 52 週後）まで，投与 12 週後とほぼ同じ値で推移した。プラセボ群の各抗体の平均値は投与前とほぼ同じ値で推移した。

### 2.7.6.4.5 安全性の評価

(1) 安全性解析対象例

無作為割り付けされた症例はいずれも少なくとも 1 回治験薬が投与され，安全性の評価が行われた。したがって，無作為割り付けされたすべての症例が安全性解析対象集団となった（表 2.7.6.4-11）。

**表 2.7.6.4-11　　症例数の内訳**

| | プラセボ | 6 DU | 12 DU | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 無作為化症例数（割付症例数） | 319 | 313 | 314 | 946 |
| 投与症例数 | 319 | 313 | 314 | 946 |
| 安全性解析対象除外症例数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 安全性解析対象症例数 | 319 | 313 | 314 | 946 |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.1-1

(2) 被験者背景

安全性解析対象集団の被験者背景において投与群間に特筆すべき違いは認められなかった（表 2.7.6.4-12）。

**表 2.7.6.4-12　　安全性解析対象集団の主な被験者背景**

| 項目 | | プラセボ (319 例) | 6 DU (313 例) | 12 DU (314 例) | 実薬合計 (627 例) | 合計 (946 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 132(41.4%) | 156(49.8%) | 145(46.2%) | 301(48.0%) | 433(45.8%) |
| | 女性 | 187(58.6%) | 157(50.2%) | 169(53.8%) | 326(52.0%) | 513(54.2%) |
| 年齢（歳） | Mean±SD | 26.8±11.7 | 27.2±12.0 | 26.8±12.1 | 27.0±12.0 | 26.9±11.9 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 162.02±8.77 | 162.53±9.24 | 162.41±8.60 | 162.47±8.91 | 162.32±8.86 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 56.33±11.97 | 56.99±12.57 | 56.29±11.78 | 56.64±12.17 | 56.54±12.10 |
| 罹病期間（年） | Mean±SD | 10.1±8.7 | 10.0±8.9 | 9.9±9.0 | 10.0±8.9 | 10.0±8.8 |
| 発症年齢（歳） | Mean±SD | 15.7±12.1 | 16.1±11.9 | 15.9±12.2 | 16.0±12.1 | 15.9±12.1 |
| 免疫療法の施行歴 | 有 | 4(1.3%) | 4(1.3%) | 5(1.6%) | 9(1.4%) | 13(1.4%) |
| | 無 | 315(98.7%) | 309(98.7%) | 309(98.4%) | 618(98.6%) | 933(98.6%) |
| アレルギー疾患の既往歴及び合併症 | 有 | 184(57.7%) | 167(53.4%) | 181(57.6%) | 348(55.5%) | 532(56.2%) |
| | 無 | 135(42.3%) | 146(46.6%) | 133(42.4%) | 279(44.5%) | 414(43.8%) |
| 特異的 IgE（*Der far*） | Class 3 以下 | 114(35.7%) | 117(37.4%) | 114(36.3%) | 231(36.8%) | 345(36.5%) |
| | Class 4 | 102(32.0%) | 104(33.2%) | 118(37.6%) | 222(35.4%) | 324(34.2%) |
| | Class 5 | 63(19.7%) | 52(16.6%) | 36(11.5%) | 88(14.0%) | 151(16.0%) |
| | Class 6 | 40(12.5%) | 40(12.8%) | 46(14.6%) | 86(13.7%) | 126(13.3%) |
| 特異的 IgE（*Der pte*） | Class 3 以下 | 121(37.9%) | 115(36.7%) | 117(37.3%) | 232(37.0%) | 353(37.3%) |
| | Class 4 | 102(32.0%) | 104(33.2%) | 118(37.6%) | 222(35.4%) | 324(34.2%) |
| | Class 5 | 56(17.6%) | 51(16.3%) | 35(11.1%) | 86(13.7%) | 142(15.0%) |
| | Class 6 | 40(12.5%) | 43(13.7%) | 44(14.0%) | 87(13.9%) | 127(13.4%) |
| アレルゲン感作状況* | HDM 単独感作 | 65(20.4%) | 76(24.3%) | 57(18.2%) | 133(21.2%) | 198(20.9%) |
| | 重複 1，2 | 128(40.1%) | 121(38.7%) | 140(44.6%) | 261(41.6%) | 389(41.1%) |
| | 重複 3，4 | 78(24.5%) | 69(22.0%) | 76(24.2%) | 145(23.1%) | 223(23.6%) |
| | 重複 5，6 | 27(8.5%) | 27(8.6%) | 18(5.7%) | 45(7.2%) | 72(7.6%) |
| | 重複 7，8 | 13(4.1%) | 15(4.8%) | 11(3.5%) | 26(4.1%) | 39(4.1%) |
| | 重複 9 以上 | 8(2.5%) | 5(1.6%) | 12(3.8%) | 17(2.7%) | 25(2.6%) |

*：Class 2 以上を陽性とした。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.1-2

(3) 治験薬が投与された被験者数，期間，用量

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 2.7.6.4-13）。

**表 2.7.6.4-13　　治験薬が投与された被験者数，期間，用量（安全性解析対象集団）**

| 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） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 該当例数 | 割合（%） | 該当例数 | 割合（%） | 該当例数 | 割合（%） | 該当例数 | 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 群：1 週目は 2 DU，2 週目以降は 6 DU を投与
*3　12 DU 群：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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.1-3

(4) 有害事象の要約

有害事象を発現した被験者数の内訳を表 2.7.6.4-14 に示した。

本治験では，すべての被験者 946 例のうち，有害事象が 820 例（86.7%），副作用が 453 例（47.9%）に認められた。

死亡例はなく，その他の重篤な有害事象が 13 例（1.4%）に認められた。これらの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。

他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く）として，喘息が 8 例（0.8%），治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象及び喘息を除く）が 14 例（1.5%），治験薬の休薬に至った副作用が 33 例（3.5%）に認められた。

**表 2.7.6.4-14 有害事象を発現した被験者数の内訳**

| | プラセボ（319 例） | | 6 DU（313 例） | | 12 DU（314 例） | | 実薬合計（627 例） | | 合計（946 例） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 有害事象 | 256 | 80.3 | 280 | 89.5 | 284 | 90.4 | 564 | 90.0 | 820 | 86.7 |
| 副作用 | 54 | 16.9 | 199 | 63.6 | 200 | 63.7 | 399 | 63.6 | 453 | 47.9 |
| 死亡 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 重篤な有害事象 | 3 | 0.9 | 5 | 1.6 | 5 | 1.6 | 10 | 1.6 | 13 | 1.4 |
| 重篤な副作用 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く） | 14 | 4.4 | 20 | 6.4 | 19 | 6.1 | 39 | 6.2 | 53 | 5.6 |
| アナフィラキシー反応*1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 喘息*2 | 3 | 0.9 | 3 | 1.0 | 2 | 0.6 | 5 | 0.8 | 8 | 0.8 |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象*3 | 6 | 1.9 | 4 | 1.3 | 4 | 1.3 | 8 | 1.3 | 14 | 1.5 |
| 治験薬の休薬に至った副作用*4 | 5 | 1.6 | 14 | 4.5 | 14 | 4.5 | 28 | 4.5 | 33 | 3.5 |

N：発現例数，%：発現率
*1:重篤な有害事象以外のアナフィラキシー反応の集計（重篤な有害事象としてのアナフィラキシー反応がプラセボ群に 1 例発現）
*2：重篤な有害事象としての喘息の発現なし
*3:重篤な有害事象による投与中止例及び喘息の発現による投与中止例を除く（投与中止に至った重篤な有害事象がプラセボ群に 1 例，12 DU 群に 1 例，投与中止に至った喘息がプラセボ群に 2 例，6 DU 群に 3 例発現）
*4：アナフィラキシー反応，喘息の発現による休薬なし
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-1

(5) 有害事象及び副作用

1) 有害事象及び副作用の発現状況

本治験における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.4-15 に示した。

有害事象発現率はプラセボ群（80.3%）に比べ 6 DU 群（89.5%），12 DU 群（90.4%）でやや高かった。また，有害事象発現件数で見た場合にも，プラセボ群（789 件）に比べ，6 DU 群（1149 件）及び 12 DU 群（1196 件）でやや多かった。

一方，副作用発現率はプラセボ群（16.9%）に比べ，6 DU 群（63.6%），12 DU 群（63.7%）で高かった。また，副作用発現件数で見た場合でもプラセボ群（87 件）に比べ，6 DU 群（405 件）及び 12 DU 群（447 件）で多かった。

有害事象及び副作用の発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に差はなかった。

**表 2.7.6.4-15 有害事象及び副作用の発現状況**

| | 有害事象 | | | 副作用 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| プラセボ（319 例） | 789 | 256 | 80.3 | 87 | 54 | 16.9 |
| 6 DU（313 例） | 1149 | 280 | 89.5 | 405 | 199 | 63.6 |
| 12 DU（314 例） | 1196 | 284 | 90.4 | 447 | 200 | 63.7 |
| 実薬合計（627 例） | 2345 | 564 | 90.0 | 852 | 399 | 63.6 |
| 合計（946 例） | 3134 | 820 | 86.7 | 939 | 453 | 47.9 |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-2

2) SOC 別有害事象及び副作用の発現状況

1. SOC 別有害事象の発現状況

実薬合計で 5%以上の発現率を示した SOC 別有害事象は，「感染症および寄生虫症」（62.2%，プラセボ：61.1%），「胃腸障害」（56.6%，プラセボ：22.6%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（34.1%，プラセボ：11.6%），「皮膚および皮下組織障害」（13.1%，プラセボ：14.1%），「耳および迷路障害」（10.2%，プラセボ：3.8%），「傷害，中毒および処置合併症」（8.8%，プラセボ：6.9%），「神経系障害」（7.0%，プラセボ：9.7%），「臨床検査」（6.4%，プラセボ：8.2%）であった。

プラセボ群に比べ，実薬合計で発現率が 5%以上高かった SOC 別有害事象は，「胃腸障害」（差：34.0%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（差：22.5%），「耳および迷路障害」（差：6.4%）であった。一方，実薬合計に比べ，プラセボ群で発現率が 5%以上高かった有害事象はなかった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.1.3 参照）。

2. SOC 別副作用の発現状況

SOC 別副作用の発現状況を，実薬合計における発現率順に表 2.7.6.4-16 に示した。

実薬合計で 5%以上の発現率を示した SOC 別副作用は，「胃腸障害」（50.2%，プラセボ：7.2%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（26.0%，プラセボ：2.8%），「耳および迷路障害」（7.5%，プラセボ：0.9%）であった。これらの SOC 別副作用の発現率は，プラセボ群に比べ，いずれも 5%以上高かった（差：それぞれ 43.0%，23.2%，6.6%）。

SOC 別副作用の発現率及び SOC 項目において，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.6.4-16　　SOC 別副作用の発現状況**

| 副作用名（SOC） | 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 | % |
| 胃腸障害 | 31 | 23 | 7.2 | 250 | 148 | 47.3 | 272 | 167 | 53.2 | 522 | 315 | 50.2 | 553 | 338 | 35.7 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 10 | 9 | 2.8 | 102 | 86 | 27.5 | 98 | 77 | 24.5 | 200 | 163 | 26.0 | 210 | 172 | 18.2 |
| 耳および迷路障害 | 3 | 3 | 0.9 | 20 | 19 | 6.1 | 29 | 28 | 8.9 | 49 | 47 | 7.5 | 52 | 50 | 5.3 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13 | 12 | 3.8 | 8 | 7 | 2.2 | 15 | 14 | 4.5 | 23 | 21 | 3.3 | 36 | 33 | 3.5 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | 1 | 0.3 | 9 | 6 | 1.9 | 12 | 10 | 3.2 | 21 | 16 | 2.6 | 22 | 17 | 1.8 |
| 神経系障害 | 16 | 8 | 2.5 | 4 | 3 | 1.0 | 10 | 7 | 2.2 | 14 | 10 | 1.6 | 30 | 18 | 1.9 |
| 臨床検査 | 7 | 6 | 1.9 | 6 | 3 | 1.0 | 8 | 6 | 1.9 | 14 | 9 | 1.4 | 21 | 15 | 1.6 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | 1 | 0.3 | 3 | 3 | 1.0 | 1 | 1 | 0.3 | 4 | 4 | 0.6 | 5 | 5 | 0.5 |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.6 | 1 | 1 | 0.3 | 3 | 3 | 0.5 | 3 | 3 | 0.3 |
| 眼障害 | 2 | 2 | 0.6 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 1 | 1 | 0.2 | 3 | 3 | 0.3 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | 2 | 0.6 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.2 |
| 精神障害 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
一人の被験者に，同一の SOC に属する異なる PT の副作用が発現した場合には，その SOC における発現例数は 1 として集計
一人の被験者に，異なる SOC に属する副作用が発現した場合には，それぞれの SOC について発現例数を 1 として集計
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-3

3. 発現率が高かった SOC 別有害事象及び SOC 別副作用の内訳

実薬合計において発現率が高かった上位 3 つの SOC 別有害事象の内訳（上位 3 つの PT）を表 2.7.6.4-17 に示した。

実薬投与群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別有害事象のうち，「感染症および寄生虫症」に属する有害事象は感冒に関連した事象であった。一方，「胃腸障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に属する有害事象は，上気道の炎症を除くすべての事象が投与部位に関連した局所反応であった。

**表 2.7.6.4-17　　発現率が高かった上位 3 つの SOC 別有害事象の内訳（上位 3 つの PT）**

| 有害事象名 | | 実薬合計（627 例） | | |
|---|---|---|---|---|
| **SOC** | **PT** | **発現件数** | **発現例数** | **発現率（%）** |
| 感染症および寄生虫症 | | 899 | 390 | 62.2 |
| | 鼻咽頭炎 | 327 | 214 | 34.1 |
| | 咽頭炎 | 242 | 153 | 24.4 |
| | インフルエンザ | 52 | 51 | 8.1 |
| 胃腸障害 | | 659 | 355 | 56.6 |
| | 口腔浮腫 | 116 | 107 | 17.1 |
| | 口腔そう痒症 | 104 | 92 | 14.7 |
| | 口腔内不快感 | 73 | 65 | 10.4 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | 311 | 214 | 34.1 |
| | 咽喉刺激感 | 90 | 81 | 12.9 |
| | 口腔咽頭不快感 | 74 | 73 | 11.6 |
| | 上気道の炎症 | 58 | 39 | 6.2 |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-4

同様に，実薬合計において発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用の内訳（上位 3 つの PT）を表 2.7.6.4-18 に示した。

実薬合計で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用は，感音性難聴を除くすべての事象が投与部位に関連した局所反応と考えられた。なお，感音性難聴は 1 例のみの発現であった。

**表 2.7.6.4-18　　発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用の内訳（上位 3 つの PT）**

| 副作用名 | | 実薬合計（627 例） | | |
|---|---|---|---|---|
| **SOC** | **PT** | **発現件数** | **発現例数** | **発現率（%）** |
| 胃腸障害 | | 522 | 315 | 50.2 |
| | 口腔浮腫 | 115 | 106 | 16.9 |
| | 口腔そう痒症 | 103 | 91 | 14.5 |
| | 口腔内不快感 | 71 | 64 | 10.2 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | 200 | 163 | 26.0 |
| | 咽喉刺激感 | 90 | 81 | 12.9 |
| | 口腔咽頭不快感 | 68 | 67 | 10.7 |
| | 咽頭浮腫 | 11 | 11 | 1.8 |
| 耳および迷路障害* | | 49 | 47 | 7.5 |
| | 耳そう痒症 | 46 | 44 | 7.0 |
| | – | – | – | – |
| | – | – | – | – |

* 耳そう痒症以外は発現率が低いため本表には記載しない。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-5

3) 有害事象及び副作用の重症度別発現状況

有害事象及び副作用の重症度別発現状況を表 2.7.6.4-19 に示した。

1. 有害事象

本治験で発現した高度の有害事象は 1 例（0.1%）1 件のみであった。本事象（歯牙形成不全）は 6 DU 群に発現し重篤な有害事象となったが，治験薬との因果関係が否定された。

中等度の有害事象が，プラセボ群に 24 例（7.5%）30 件，6 DU 群に 27 例（8.6%）39 件，12 DU 群に 30 例（9.6%）40 件発現した。本治験で発現したすべての有害事象のうち 96.5%（3024 件/3134 件）が軽度であった。

有害事象の重症度別発現率において，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

2. 副作用

本治験で発現した高度の副作用はなかった。

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（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.1.8 参照）。本治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 2.7.6.4-19 有害事象及び副作用の重症度別発現状況**

| | 有害事象 | | | | | | | | | 副作用 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| プラセボ（319 例） | 759 | 232 | 72.7 | 30 | 24 | 7.5 | 0 | 0 | 0.0 | 84 | 51 | 16.0 | 3 | 3 | 0.9 | 0 | 0 | 0.0 |
| 6 DU（313 例） | 1109 | 252 | 80.5 | 39 | 27 | 8.6 | 1 | 1 | 0.3 | 396 | 192 | 61.3 | 9 | 7 | 2.2 | 0 | 0 | 0.0 |
| 12 DU（314 例） | 1156 | 254 | 80.9 | 40 | 30 | 9.6 | 0 | 0 | 0.0 | 434 | 191 | 60.8 | 13 | 9 | 2.9 | 0 | 0 | 0.0 |
| 実薬合計（627 例） | 2265 | 506 | 80.7 | 79 | 57 | 9.1 | 1 | 1 | 0.2 | 830 | 383 | 61.1 | 22 | 16 | 2.6 | 0 | 0 | 0.0 |
| 合計（946 例） | 3024 | 738 | 78.0 | 109 | 81 | 8.6 | 1 | 1 | 0.1 | 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-6

4) 有害事象及び副作用の発現時期

有害事象及び副作用の発現時期を検討するため，治験薬投与開始日から 2 週以内，2 週を超え 4 週以内, 4 週を超え 8 週以内, 8 週を超え 12 週以内, 以後は 12 週間隔で期間を区切り，有害事象及び副作用の発現時期を検討した。

1. 有害事象の発現時期

有害事象の期間別発現件数を表 2.7.6.4-20 に示した。

有害事象は，治験薬投与開始 2 週以内に全体の 20.7%（649 件/3134 件）が発現し，4 週以内では全体の 31.1%（975 件/3134 件）の有害事象が発現した。以後，単位期間当たりの有害事象発現件数は徐々に減少する傾向を示した。

有害事象の発現時期において，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.6.4-20 有害事象の期間別発現件数**

| 投与群 | 有害事象発現件数 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≤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） | 69 | 64 | 96 | 75 | 178 | 155 | 104 | 48 | 789 |
| 6 DU（313 例） | 282 | 129 | 125 | 79 | 198 | 162 | 125 | 49 | 1149 |
| 12 DU（314 例） | 298 | 133 | 114 | 90 | 200 | 176 | 117 | 68 | 1196 |
| 実薬合計（627 例） | 580 | 262 | 239 | 169 | 398 | 338 | 242 | 117 | 2345 |
| 合計（946 例） | 649 | 326 | 335 | 244 | 576 | 493 | 346 | 165 | 3134 |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-7

2. 副作用の発現時期

副作用の期間別発現件数を表 2.7.6.4-21 に示した。

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。以後，単位期間当たりの副作用発現件数は減少する傾向を示した。

副作用の発現時期において，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.6.4-21 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-8

5) 比較的頻度の高い有害事象及び副作用

1. 比較的頻度の高い有害事象

本治験で発現した有害事象のうち，実薬合計における発現率が 2%以上の有害事象（比較的頻度の高い有害事象）を表 2.7.6.4-22 に示した。

比較的頻度の高い有害事象は 28 事象あった。

実薬合計で発現率が高かった上位 5 つの有害事象は，鼻咽頭炎（34.1%，プラセボ：33.5%），咽頭炎（24.4%，プラセボ：19.4%），口腔浮腫（17.1%，プラセボ：0.0%），口腔そう痒症（14.7%，プラセボ：1.3%），咽喉刺激感（12.9%，プラセボ：0.9%）であった。これらは感冒に関連した事象又は投与部位に関連した局所反応であった。

プラセボ群に比べ，実薬合計で 2%以上高い発現率を示した有害事象は，口腔浮腫（差：17.1%），口腔そう痒症（差：13.4%），咽喉刺激感（差：12.0%），口腔咽頭不快感（差：10.0%），口腔内不快感（差：9.5%），口の錯感覚（差：8.3%），耳そう痒症（差：6.9%），咽頭炎（差：5.0%），腹部不快感（差：2.3%），口腔ヘルペス（差：2.0%），口唇腫脹（差：2.3%）であった。これらの多くは投与部位に関連した局所反応であった。

一方，実薬合計に比べ，プラセボ群で 2%以上高い発現率を示した有害事象はなかった。

比較的頻度の高い有害事象の発現率において，咽頭炎は 12 DU 群でやや高かったものの，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

表 2.7.6.4-22 比較的頻度の高い有害事象（実薬合計で発現率 2%以上）

| 有害事象名（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 | % |
| 鼻咽頭炎 | 172 | 107 | 33.5 | 170 | 112 | 35.8 | 157 | 102 | 32.5 | 327 | 214 | 34.1 | 499 | 321 | 33.9 |
| 咽頭炎 | 89 | 62 | 19.4 | 111 | 62 | 19.8 | 131 | 91 | 29.0 | 242 | 153 | 24.4 | 331 | 215 | 22.7 |
| 口腔浮腫 | 0 | 0 | 0.0 | 55 | 50 | 16.0 | 61 | 57 | 18.2 | 116 | 107 | 17.1 | 116 | 107 | 11.3 |
| 口腔そう痒症 | 4 | 4 | 1.3 | 39 | 37 | 11.8 | 65 | 55 | 17.5 | 104 | 92 | 14.7 | 108 | 96 | 10.1 |
| 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 | 5 | 5 | 1.6 | 36 | 35 | 11.2 | 38 | 38 | 12.1 | 74 | 73 | 11.6 | 79 | 78 | 8.2 |
| 口腔内不快感 | 3 | 3 | 0.9 | 36 | 33 | 10.5 | 37 | 32 | 10.2 | 73 | 65 | 10.4 | 76 | 68 | 7.2 |
| 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 |
| インフルエンザ | 27 | 26 | 8.2 | 26 | 25 | 8.0 | 26 | 26 | 8.3 | 52 | 51 | 8.1 | 79 | 77 | 8.1 |
| 耳そう痒症 | 1 | 1 | 0.3 | 18 | 17 | 5.4 | 29 | 28 | 8.9 | 47 | 45 | 7.2 | 48 | 46 | 4.9 |
| 口内炎 | 22 | 17 | 5.3 | 28 | 20 | 6.4 | 28 | 20 | 6.4 | 56 | 40 | 6.4 | 78 | 57 | 6.0 |
| 胃腸炎 | 21 | 21 | 6.6 | 21 | 20 | 6.4 | 22 | 20 | 6.4 | 43 | 40 | 6.4 | 64 | 61 | 6.4 |
| 上気道の炎症 | 29 | 19 | 6.0 | 37 | 24 | 7.7 | 21 | 15 | 4.8 | 58 | 39 | 6.2 | 87 | 58 | 6.1 |
| 頭痛 | 31 | 20 | 6.3 | 26 | 13 | 4.2 | 28 | 18 | 5.7 | 54 | 31 | 4.9 | 85 | 51 | 5.4 |
| 急性副鼻腔炎 | 20 | 18 | 5.6 | 17 | 16 | 5.1 | 23 | 15 | 4.8 | 40 | 31 | 4.9 | 60 | 49 | 5.2 |
| 気管支炎 | 16 | 14 | 4.4 | 21 | 19 | 6.1 | 10 | 8 | 2.5 | 31 | 27 | 4.3 | 47 | 41 | 4.3 |
| 湿疹 | 18 | 18 | 5.6 | 13 | 12 | 3.8 | 14 | 13 | 4.1 | 27 | 25 | 4.0 | 45 | 43 | 4.5 |
| 口腔咽頭痛 | 7 | 6 | 1.9 | 13 | 7 | 2.2 | 14 | 13 | 4.1 | 27 | 20 | 3.2 | 34 | 26 | 2.7 |
| 急性扁桃炎 | 4 | 4 | 1.3 | 10 | 9 | 2.9 | 13 | 10 | 3.2 | 23 | 19 | 3.0 | 27 | 23 | 2.4 |
| 腹部不快感 | 1 | 1 | 0.3 | 10 | 8 | 2.6 | 9 | 8 | 2.5 | 19 | 16 | 2.6 | 20 | 17 | 1.8 |
| 口腔ヘルペス | 3 | 2 | 0.6 | 12 | 9 | 2.9 | 7 | 7 | 2.2 | 19 | 16 | 2.6 | 22 | 18 | 1.9 |
| 口唇腫脹 | 1 | 1 | 0.3 | 11 | 10 | 3.2 | 7 | 6 | 1.9 | 18 | 16 | 2.6 | 19 | 17 | 1.8 |
| 腹痛 | 3 | 3 | 0.9 | 12 | 11 | 3.5 | 5 | 5 | 1.6 | 17 | 16 | 2.6 | 20 | 19 | 2.0 |
| 鼻炎 | 6 | 3 | 0.9 | 10 | 6 | 1.9 | 19 | 9 | 2.9 | 29 | 15 | 2.4 | 35 | 18 | 1.9 |
| 上腹部痛 | 6 | 5 | 1.6 | 5 | 5 | 1.6 | 10 | 10 | 3.2 | 15 | 15 | 2.4 | 21 | 20 | 2.1 |
| 下痢 | 9 | 9 | 2.8 | 10 | 8 | 2.6 | 7 | 5 | 1.6 | 17 | 13 | 2.1 | 26 | 22 | 2.3 |
| 外耳炎 | 7 | 5 | 1.6 | 7 | 6 | 1.9 | 8 | 7 | 2.2 | 15 | 13 | 2.1 | 22 | 18 | 1.9 |
| 鼻出血 | 1 | 1 | 0.3 | 4 | 4 | 1.3 | 10 | 9 | 2.9 | 14 | 13 | 2.1 | 15 | 14 | 1.5 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-9

2. 比較的頻度の高い副作用

本治験で発現した副作用のうち，実薬合計における発現率が 2%以上の副作用（比較的頻度の高い副作用）を表 2.7.6.4-23 に示した。

比較的頻度の高い副作用は 9 事象あった。

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。

プラセボ群に比べ，実薬合計で 2%以上高い発現率を示した事象は，口腔浮腫（差:16.9%），口腔そう痒症（差：13.2%），咽喉刺激感（差：12.0%），口腔咽頭不快感（差：9.4%），口腔内不快感（差：9.3%），口の錯感覚（差：8.3%），耳そう痒症（差：6.7%），口唇腫脹（差：2.6%）であった。

一方，実薬合計に比べ，プラセボ群で 2%以上高い発現率を示した副作用はなかった。

比較的頻度の高い副作用の発現率において，口腔そう痒症は 12 DU 群でやや高かったものの，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はないと考えられた。

**表 2.7.6.4-23 比較的頻度の高い副作用（実薬合計で発現率 2%以上）**

| 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-10

6) 口腔内所見関連副作用

1. 口腔内所見関連副作用の発現状況

本治験で発現した口腔内所見関連副作用の発現状況を，実薬合計での発現率順に表 2.7.6.4-24 に示した。

2.7.6.4.5 (5) 5)項で示した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，発現率が 2%以上の口腔内所見関連副作用は，比較的頻度の高い副作用（表 2.7.6.4-23）と同じであった。

表 2.7.6.4-24 口腔内所見関連副作用の発現状況

| 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 |
| 口唇そう痒症 | 1 | 1 | 0.3 | 7 | 6 | 1.9 | 5 | 5 | 1.6 | 12 | 11 | 1.8 | 13 | 12 | 1.3 |
| 咽頭浮腫 | 0 | 0 | 0.0 | 7 | 7 | 2.2 | 4 | 4 | 1.3 | 11 | 11 | 1.8 | 11 | 11 | 1.2 |
| 口腔咽頭痛 | 2 | 2 | 0.6 | 7 | 3 | 1.0 | 8 | 7 | 2.2 | 15 | 10 | 1.6 | 17 | 12 | 1.3 |
| 舌炎 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.6 | 7 | 7 | 2.2 | 9 | 9 | 1.4 | 9 | 9 | 1.0 |
| 口の感覚鈍麻 | 1 | 1 | 0.3 | 4 | 4 | 1.3 | 4 | 3 | 1.0 | 8 | 7 | 1.1 | 9 | 8 | 0.8 |
| 舌そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 4 | 4 | 1.3 | 3 | 3 | 1.0 | 7 | 7 | 1.1 | 7 | 7 | 0.7 |
| 舌腫脹 | 1 | 1 | 0.3 | 3 | 3 | 1.0 | 3 | 3 | 1.0 | 6 | 6 | 1.0 | 7 | 7 | 0.7 |
| 口唇浮腫 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 3 | 1.0 | 1 | 1 | 0.3 | 4 | 4 | 0.6 | 4 | 4 | 0.4 |
| 顎下腺腫大 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 3 | 1.0 | 1 | 1 | 0.3 | 4 | 4 | 0.6 | 4 | 4 | 0.4 |
| 口腔粘膜紅斑 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.6 | 2 | 2 | 0.6 | 4 | 4 | 0.6 | 4 | 4 | 0.4 |
| 口腔内痛 | 1 | 1 | 0.3 | 3 | 2 | 0.6 | 1 | 1 | 0.3 | 4 | 3 | 0.5 | 5 | 4 | 0.4 |
| 咽喉絞扼感 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 4 | 3 | 1.0 | 4 | 3 | 0.5 | 4 | 3 | 0.3 |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 2 | 2 | 0.6 | 3 | 3 | 0.5 | 3 | 3 | 0.3 |
| 発声障害 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.6 | 1 | 1 | 0.3 | 3 | 3 | 0.5 | 3 | 3 | 0.3 |
| 喉頭刺激感 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 3 | 1.0 | 3 | 3 | 0.5 | 3 | 3 | 0.3 |
| 舌障害 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.6 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.3 | 2 | 2 | 0.2 |
| 耳不快感 | 1 | 1 | 0.3 | 1 | 1 | 0.3 | 1 | 1 | 0.3 | 2 | 2 | 0.3 | 3 | 3 | 0.3 |
| 舌色素沈着 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.6 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.3 | 2 | 2 | 0.2 |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 舌痛 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 口唇痛 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 嚥下痛 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 口腔粘膜水疱形成 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 舌浮腫 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 口蓋浮腫 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 歯肉紅斑 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-11

2. 口腔内所見関連副作用の発現時期

口腔内所見関連副作用のうち，実薬合計（627 例）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）の期間別発現件数を表 2.7.6.4-25 に示した。

比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用は, 治験薬投与開始 2 週以内に全体の 62.7%（379 件/604 件）が発現し，4 週以内では全体の 82.8%（500 件/604 件）が発現した。

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

**表 2.7.6.4-25 実薬投与群における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の期間別発現件数**

| 副作用名（PT） | 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 | |
| | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU | 6DU | 12DU |
| 口腔浮腫 | 25 | 31 | 18 | 22 | 4 | 5 | 2 | 2 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 54 | 61 |
| 口腔そう痒症 | 29 | 36 | 6 | 17 | 2 | 5 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 38 | 65 |
| 咽喉刺激感 | 40 | 32 | 4 | 7 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 48 | 42 |
| 口腔咽頭不快感 | 24 | 19 | 3 | 7 | 5 | 4 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 34 | 34 |
| 口腔内不快感 | 26 | 21 | 6 | 5 | 2 | 3 | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 36 | 35 |
| 口の錯感覚 | 22 | 26 | 4 | 8 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 33 | 34 |
| 耳そう痒症 | 16 | 24 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 | 28 |
| 口内炎 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 | 3 | 0 | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 4 | 0 | 0 | 11 | 15 |
| 口唇腫脹 | 2 | 3 | 5 | 4 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 7 |
| 実薬合計 | 379 | | 121 | | 42 | | 13 | | 20 | | 21 | | 8 | | 0 | | 604 | |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-12

3. 口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間及び持続期間

口腔内所見関連副作用のうち，比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間及び持続期間を表 2.7.6.4-26 に示した。

初回発現までの期間（中央値）は，口内炎は 44 日であったが，他の事象は 1～18.5 日であった。

また，持続期間（中央値）は，口唇腫脹及び口内炎は，それぞれ 2 日及び 8 日であったが，他の事象は，56～80 日であった。

**表 2.7.6.4-26 比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間及び持続期間**

| 副作用名（PT） | 初回発現までの期間（日）*1 | | | 持続期間（日）*2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
| 口腔浮腫 | 12.0 | 0 | 198 | 65.0 | 1 | 377 |
| 口腔そう痒症 | 7.0 | 0 | 59 | 69.0 | 1 | 364 |
| 咽喉刺激感 | 1.0 | 0 | 48 | 58.0 | 1 | 380 |
| 口腔咽頭不快感 | 8.0 | 0 | 239 | 77.0 | 1 | 379 |
| 口腔内不快感 | 7.5 | 0 | 280 | 66.5 | 1 | 365 |
| 口の錯感覚 | 5.5 | 0 | 111 | 80.0 | 1 | 378 |
| 耳そう痒症 | 4.0 | 0 | 142 | 56.0 | 1 | 374 |
| 口内炎 | 44.0 | 2 | 254 | 8.0 | 2 | 354 |
| 口唇腫脹 | 18.5 | 7 | 132 | 2.0 | 1 | 76 |

*1 副作用発現日－投与開始日
*2 副作用転帰日－副作用発現日＋1
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-13

7) 層別解析

1. 副作用の年齢別発現状況

実薬合計における発現率順に，比較的頻度の高い副作用の年齢別発現状況を表 2.7.6.4-27 に示した。

18 歳以上に比べ，18 歳未満で 2%以上高い発現率を示した副作用は，口腔そう痒症（差：6.2%），口腔咽頭不快感（差：4.6%），口腔浮腫（差：3.4%）であった。

一方，18 歳未満に比べ，18 歳以上で 2%以上高い発現率を示した副作用は，耳そう痒症（差：3.9%），咽喉刺激感（差：3.1%）であった。

比較的頻度の高い副作用の発現率は，18 歳未満と 18 歳以上の間に大きな差はなかった。

**表 2.7.6.4-27　　比較的頻度の高い副作用の年齢別発現状況**

| 副作用名（PT） | 18 歳未満（203 例） | | | 18 歳以上（424 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| 口腔浮腫 | 40 | 39 | 19.2 | 75 | 67 | 15.8 |
| 口腔そう痒症 | 44 | 38 | 18.7 | 59 | 53 | 12.5 |
| 咽喉刺激感 | 23 | 22 | 10.8 | 67 | 59 | 13.9 |
| 口腔咽頭不快感 | 28 | 28 | 13.8 | 40 | 39 | 9.2 |
| 口腔内不快感 | 21 | 20 | 9.9 | 50 | 44 | 10.4 |
| 口の錯感覚 | 21 | 20 | 9.9 | 46 | 40 | 9.4 |
| 耳そう痒症 | 10 | 9 | 4.4 | 36 | 35 | 8.3 |
| 口内炎 | 13 | 7 | 3.4 | 13 | 9 | 2.1 |
| 口唇腫脹 | 6 | 5 | 2.5 | 12 | 11 | 2.6 |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-14

2. 副作用の男女別発現状況

実薬合計における発現率順に，比較的頻度の高い副作用の男女別発現状況を表 2.7.6.4-28 に示した。

女性に比べ，男性で 2%以上高い発現率を示した副作用はなかった。

一方，男性に比べ，女性で 2%以上高い発現率を示した副作用は，口腔浮腫（差：8.9%），耳そう痒症（差：7.7%），口腔内不快感（差：5.0%），咽喉刺激感（差：3.1%），口の錯感覚（差：3.0%），口腔そう痒症（差：2.3%）であった。

副作用発現率は，男性に比べ，女性でやや高い傾向を示した。

**表 2.7.6.4-28　　比較的頻度の高い副作用の男女別発現状況**

| 副作用名（PT） | 男性（301 例） | | | 女性（326 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| 口腔浮腫 | 38 | 37 | 12.3 | 77 | 69 | 21.2 |
| 口腔そう痒症 | 47 | 40 | 13.3 | 56 | 51 | 15.6 |
| 咽喉刺激感 | 35 | 34 | 11.3 | 55 | 47 | 14.4 |
| 口腔咽頭不快感 | 31 | 31 | 10.3 | 37 | 36 | 11.0 |
| 口腔内不快感 | 24 | 23 | 7.6 | 47 | 41 | 12.6 |
| 口の錯感覚 | 27 | 24 | 8.0 | 40 | 36 | 11.0 |
| 耳そう痒症 | 9 | 9 | 3.0 | 37 | 35 | 10.7 |
| 口内炎 | 17 | 9 | 3.0 | 9 | 7 | 2.1 |
| 口唇腫脹 | 5 | 5 | 1.7 | 13 | 11 | 3.4 |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-15

(6) 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) 死亡

本治験で死亡例はなかった。

2) 重篤な有害事象

本治験で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.4-29 に示した。

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。発現率において投与群間に大きな差はなかった（表 2.7.6.4-14）。

本治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。また，アレルゲン免疫療法において発現が懸念される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。なお，アナフィラキシー反応が発現した被験者は，発現日当日は治験薬を服用しておらず，食物アレルギーによるものとの疑いから，本事象の治験薬との因果関係は否定された。

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。

**表 2.7.6.4-29　　重篤な有害事象の一覧**

| 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 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | プラセボ | 胃癌 | 中等度 | 114 | 中止 | なし | 182 | 軽快 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6 DU | 歯牙形成不全 | 高度 | 22 | 休薬 | なし | 137 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 6 DU | 尺骨骨折 | 中等度 | 167 | 休薬 | なし | 365 | 軽快 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 6 DU | 扁桃炎 | 中等度 | 43 | 休薬 | なし | 48 | 回復 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 6 DU | 痔核手術 | 中等度 | 106 | 変更せず | なし | 179 | 回復 |
| [redacted] | 5[redacted]/男 | 6 DU | 虫垂炎 | 中等度 | 237 | 休薬 | なし | 256 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12 DU | 胃腸炎 | 中等度 | 325 | 休薬 | なし | 341 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12 DU | 卵巣新生物 | 中等度 | 222 | 変更せず | なし | 372 | 軽快 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12 DU | 乳癌 | 中等度 | 267 | 中止 | なし | 356 | 軽快 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12 DU | 突発難聴 | 中等度 | 234 | 中止[*3] | なし | 257 | 軽快 |
| [redacted] | 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-1

3) 重要な有害事象

本治験では以下に該当する有害事象を重要な有害事象とした。なお，これらの重要な有害事象のうち，重篤な有害事象に該当するものは 2.7.6.4.5 (6) 2)項に記載し，本項には含めなかった。

- アナフィラキシー反応
- 喘息
- 投与中止の原因となった有害事象
- 休薬の原因となった副作用

1. アナフィラキシー反応

本治験ではアナフィラキシー反応がプラセボ群に 1 例（0.3%）1 件に発現したが，重篤な有害事象であったため，表 2.7.6.4-29 に含めた。

2. 喘息

喘息を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.4-30 に示した。

本治験では，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。発現率において投与群間に差はなかった。

これらのうち，副作用と判断された事象は 6 DU 群の 1 例（0.3%）1 件のみであった。本事象は，治療薬が処方されることなく発現当日に回復したが，当該被験者に対しては治験薬の投与が中止された。

**表 2.7.6.4-30　　喘息を発現した被験者の一覧**

| 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 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 喘息 | 軽度 | 190 | 中止 | 241 | なし | 357 | 軽快 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 喘息 | 軽度 | 100 | 中止 | 113 | なし | 133 | 軽快 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 6 DU | 喘息 | 中等度 | 21 | 中止 | 21 | なし | 36 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6 DU | 喘息 | 軽度 | 80 | 中止 | 83 | あるかも | 80 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 喘息 | 軽度 | 86 | 中止 | 90 | なし | 250 | 軽快 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 喘息 | 軽度 | 306 | 変更せず | － | なし | 338 | 回復 |
| [redacted] | 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-2

3. 投与中止の原因となった有害事象

投与中止の原因となった有害事象（重篤な有害事象，アナフィラキシー反応，喘息は除く）の一覧を表 2.7.6.4-31 に示した。

本治験では，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。発現率において投与群間に差はなかった。

これらのうち，プラセボ群では 4 例 4 件が副作用と判断されたが，実薬投与群ではいずれも副作用と判断された。

投与中止の原因となった副作用のうち，重症度が中等度の事象はプラセボ群の 2 例 2 件，6 DU 群の 1 例 1 件であり，その他の事象はいずれも軽度であった。実薬投与群において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 2.7.6.4-31　　投与中止の原因となった有害事象の一覧**

| 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 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 蕁麻疹 | 中等度 | 60 | 61 | あるかも | 86 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | プラセボ | 湿疹 | 軽度 | 272 | 316 | なし | 351 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 蕁麻疹 | 軽度 | 48 | 93 | あるかも | 200 | 不明 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 6 DU | 口唇浮腫 | 中等度 | 11 | 12 | あり | 15 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6 DU | 悪心 | 軽度 | 22 | 48 | あるかも | 49 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6 DU | 口腔浮腫 | 軽度 | 14 | 17 | あり | 16 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12 DU | 薬疹 | 軽度 | 139 | 169 | あるかも | 209 | 回復 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 12 DU | 胸部不快感 | 軽度 | 19 | 42 | あるかも | 40 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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 |

喘息を発現し投与が中止となった症例を除く
*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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-3

4. 休薬の原因となった副作用

休薬の原因となった副作用（重篤な有害事象，アナフィラキシー反応，喘息は除く）の一覧を表 2.7.6.4-32 に示した。

本治験では，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。発現率において 6 DU 群と 12 DU 群との間に差はなかった。

これらのうち，プラセボ群の 1 例（0.3%）1 件，6 DU 群の 5 例（1.6%）7 件，12 DU 群の 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。

実薬投与群において休薬の原因とな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，実薬投与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転帰はいずれも回復であった。

表 2.7.6.4-32 休薬の原因となった副作用の一覧

| 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 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 口内炎 | 軽度 | 158 | 8 | あるかも | 169 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 口唇浮腫 | 中等度 | 132 | 2 | あるかも | 135 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 6 DU | 喘鳴 | 中等度 | 15 | 1 | あり | 15 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6 DU | 蕁麻疹 | 軽度 | 45 | 5 | あるかも | 55 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6 DU | 浮動性めまい | 軽度 | 1 | 7 | あるかも | 12 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 6 DU | 舌炎 | 軽度 | 362 | 1 | あるかも | 364 | 回復 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 6 DU | 嘔吐 | 軽度 | 19 | 7 | あるかも | 29 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 6 DU | 口腔浮腫 | 軽度 | 10 | 1 | あり | 174 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6 DU | 咽頭炎 | 軽度 | 10 | 6 | あるかも | 17 | 回復 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 6 DU | 口腔浮腫 | 軽度 | 10 | 1 | あり | 42 | 回復 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 12 DU | 胸痛 | 中等度 | 8 | 8 | あるかも | 8 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 12 DU | 口腔浮腫 | 中等度 | 17 | 9 | あり | 19 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-4

表 2.7.6.4-32 休薬の原因となった副作用の一覧 （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 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 12 DU | 舌炎 | 軽度 | 157 | 1 | あるかも | 157 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 口の感覚鈍麻 | 軽度 | 87 | 8 | あるかも | 116 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 口内炎 | 軽度 | 224 | 4 | あるかも | 228 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12 DU | 口腔浮腫 | 軽度 | 10 | 2 | あり | 14 | 回復 |
| [redacted] | 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 |
| [redacted] | 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：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-4

5. 治験終了後に発現し入院に至った事象

本治験終了後，プラセボ群の妊娠症例 1 例に早産が判明し，出生児に低出生体重児及びアプガールスコア低値（4 点/5 点）が認められた。これらの事象は治験終了後に発現した事象であることから有害事象の集計には含めていない（CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-5 参照）。

(7) 臨床検査値の評価

1) 臨床検査値の推移

血液学的検査及び血液生化学的検査の推移において，特筆すべき変化は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.4.2.1，14.3.4.2.2 参照）。

2) 臨床検査値異常

本治験で治験依頼者が規定した臨床検査項目の異常値の基準を CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.4.1.1 に示した。また，本基準に抵触した検査値を臨床検査値異常として取り扱った。

本治験における臨床検査値異常の発現状況を，実薬合計における発現率順に表 2.7.6.4-33 に示した。

臨床検査値異常が，プラセボ群に 12.5%，6 DU 群に 18.2%，12 DU 群に 15.3%，実薬合計で 16.7%の被験者に認められた。プラセボ群と比較して発現率に差が認められた検査項目は好酸球増加であった。

**表 2.7.6.4-33 臨床検査値異常の発現状況**

| 検査項目 | 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 | % |
| 全体 | 53 | 40 | 12.5 | 81 | 57 | 18.2 | 75 | 48 | 15.3 | 156 | 105 | 16.7 | 209 | 145 | 15.3 |
| 好酸球増加 | 8 | 8 | 2.5 | 39 | 34 | 10.9 | 37 | 29 | 9.2 | 76 | 63 | 10.0 | 84 | 71 | 7.5 |
| 異型リンパ球増加 | 4 | 4 | 1.3 | 6 | 6 | 1.9 | 6 | 6 | 1.9 | 12 | 12 | 1.9 | 16 | 16 | 1.7 |
| ALT(GPT)増加 | 7 | 4 | 1.3 | 10 | 6 | 1.9 | 5 | 5 | 1.6 | 15 | 11 | 1.8 | 22 | 15 | 1.6 |
| リンパ球減少 | 10 | 9 | 2.8 | 6 | 5 | 1.6 | 5 | 5 | 1.6 | 11 | 10 | 1.6 | 21 | 19 | 2.0 |
| 白血球数増加 | 5 | 5 | 1.6 | 3 | 3 | 1.0 | 4 | 3 | 1.0 | 7 | 6 | 1.0 | 12 | 11 | 1.2 |
| 好中球減少 | 1 | 1 | 0.3 | 2 | 2 | 0.6 | 4 | 2 | 0.6 | 6 | 4 | 0.6 | 7 | 5 | 0.5 |
| AST(GOT)増加 | 3 | 3 | 0.9 | 0 | 0 | 0.0 | 4 | 4 | 1.3 | 4 | 4 | 0.6 | 7 | 7 | 0.7 |
| γ-GTP 増加 | 7 | 4 | 1.3 | 3 | 1 | 0.3 | 3 | 2 | 0.6 | 6 | 3 | 0.5 | 13 | 7 | 0.7 |
| ヘモグロビン量減少 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.6 | 1 | 1 | 0.3 | 3 | 3 | 0.5 | 3 | 3 | 0.3 |
| 好塩基球増加 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 2 | 1 | 0.3 | 3 | 2 | 0.3 | 3 | 2 | 0.2 |
| 総ビリルビン増加 | 1 | 1 | 0.3 | 1 | 1 | 0.3 | 3 | 3 | 1.0 | 4 | 4 | 0.6 | 5 | 5 | 0.5 |
| ALP 増加 | 3 | 3 | 0.9 | 2 | 2 | 0.6 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.3 | 5 | 5 | 0.5 |
| 白血球数減少 | 1 | 1 | 0.3 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 2 | 2 | 0.2 |
| 単球増加 | 1 | 1 | 0.3 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 2 | 2 | 0.2 |
| LDH 増加 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| BUN 増加 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| K 増加 | 1 | 1 | 0.3 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 2 | 2 | 0.2 |
| K 減少 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 1 | 0.2 | 2 | 1 | 0.1 |
| 後骨髄球増加 | 1 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.4-1

本治験で認められた臨床検査値異常のうち，実薬が投与され，かつ因果関係が否定されず，副作用として取り上げられた事象を表 2.7.6.4-34 に示した。

これらのうち，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（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.1.6 参照）が，いずれの事象も重症度は軽度で，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（表 2.7.6.4-32 参照），重症度は軽度で 5 日間の休薬を経て投与が再開され，当該被験者は治験を完了した。本事象の転帰は回復であった。

その他の臨床検査値異常に関連した副作用で特筆すべきものはなかった。

**表 2.7.6.4-34　　実薬投与群で臨床検査値異常を示した副作用**

| 有害事象名（PT） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
|---|---|---|---|
| 好酸球数増加 | 4 | 4 | 0.6 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 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 | 1 | 1 | 0.2 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 0.2 |
| 好塩基球数増加 | 1 | 1 | 0.2 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | 1 | 0.2 |
| 血中クロール減少 | 1 | 1 | 0.2 |
| 血中カリウム減少 | 1 | 1 | 0.2 |
| 好中球数減少 | 1 | 1 | 0.2 |
| 検査結果偽陽性 | 1 | 1 | 0.2 |

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.4-2

3) 臨床検査値の XY プロット

血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれの検査項目においても，投与開始日と投与最終時点との間に特筆すべき変化は認められなかった。（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.4.3.1，14.3.4.3.2 参照）。

(8) バイタルサイン

血圧及び脈拍数の推移において，いずれの項目においても特筆すべき変動は認められなかった。

(9) 規定の用量を上まわる量の治験薬が投与された被験者

本治験で規定の用量を上まわる量の治験薬が投与された症例は 11 例であった。これらのうち，5 例がプラセボ群，6 例が実薬投与群であった。

12 DU 群の 1 例に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（CTD 5.3.5.1-1 の表 12.6-1 参照）。

(10) 治験期間中に妊娠した症例

治験期間中に妊娠した症例の一覧を表 2.7.6.4-35 に示した。

治験期間中，5 例の被験者の妊娠が判明し，1 例の被験者のパートナーの妊娠が判明した。投与群の内訳は，プラセボ群に 1 例，6 DU 群に 4 例，12 DU 群に 1 例であった。被験者のパートナーが妊娠した症例は 6 DU 群であった。プラセボ群の 1 例は早産で，出生した子は低出生体重児，アプガールスコア低値（重篤な有害事象）となったが，先天性異常などは認められなかった。他の被験者又はパートナーの出産に関し，異常は認められなかった。

表 2.7.6.4-35　　治験期間中に妊娠した症例の一覧

| 被験者識別コード | 投与群 | 年齢/性別 | 妊娠確認日 (Day*) | 投与中止日 (Day*) | 転帰 | 転帰日 (Day*) | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | プラセボ | 3[redacted]/女 | 140 | 140 | 早産 | 291 | 被験者本人は早産となり，出生した子は低出生体重児，アプガールスコア低値となった。5 ヵ月間の新生児集中治療室（NICU）での治療後，退院。先天異常等なし。 |
| [redacted] | 6 DU | 2[redacted]/女 | 302 | 302 | 満期産 | 529 | 正常分娩で出産。母子ともに健康。 |
| [redacted] | 6 DU | 3[redacted]/女 | 298 | 302 | 満期産 | 521 | 正常分娩にて出産。新生児に生理的黄疸が見られたが光線治療で問題なく退院。また，新生児に副耳が見られるが治療を必要とするほどのものではない。 |
| [redacted] | 6 DU | 3[redacted]/男 | 298 | — | 満期産 | 515 | パートナーの妊娠のため，当該被験者の治験は継続された。新生児は正常。 |
| [redacted] | 6 DU | 3[redacted]/女 | 309 | 309 | 満期産 | 552 | 正常分娩で出産。母子ともに健康。 |
| [redacted] | 12 DU | 2[redacted]/女 | 214 | 214 | 満期産 | 457 | 新生児は正常。 |

* 治験薬投与開始日を Day 1 として起算
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.7-1

### 2.7.6.4.6 考察と全般的結論

TO-203 舌下錠の 6 DU 及び 12 DU を HDM アレルギー性鼻炎患者に，1 日 1 回，舌下に 52 週間投与して，有効性及び安全性を検討し，以下の結果と結論を得た。

(1) 解析対象例数

投与開始例数：946 例（プラセボ群：319 例，6 DU 群：313 例，12 DU 群：314 例）

投与完了例数：852 例（プラセボ群：285 例，6 DU 群：286 例，12 DU 群：281 例）

FAS：851 例（プラセボ群：285 例，6 DU 群：285 例，12 DU 群：281 例）

安全性解析対象：946 例（プラセボ群：319 例，6 DU 群：313 例，12 DU 群：314 例）

(2) 有効性

1) 主要評価項目（期間 A における TCRS）

FAS の期間 A における TCRS の調整平均値は 6 DU 群及び 12 DU 群はいずれもプラセボ群と比較して有意に低下した（各々$p<0.0001$，$p=0.0001$）。6 DU 群及び 12 DU 群の TCRS の調整平均値は同程度で，両群間に有意差はなかった（$p=0.5179$）。

2) 用量相関性

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。

3) 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）

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 6 DU 群及び 12 DU 群はいずれもプラセボ群と比較して有意に低下した（各々$p<0.0001$，$p=0.0001$）。

4) 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。

2. 期間 A における無症状日数及び重度の症状日数

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はプラセボ群に対して有意に増加し，重度の症状日数はプラセボ群に対して有意に減少した。

3. 最終観察日における QOL（JRQLQ No.1）

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，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。また, 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。

4. 医師及び被験者による評価

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。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。

5) TCRS 及びアレルギー性鼻炎の DSS の推移

TCRS 及びアレルギー性鼻炎の DSS の調整平均値の推移から見て, HDM アレルギー性鼻炎の症状は TO-203 舌下錠の投与開始 12 週後から改善し始めるものと考えられた。

6) 層別解析

TO-203 舌下錠はいずれの年齢層においても同様の有効性を示すとともに, 18 歳未満の年齢層においても他の年齢層と同様の有効性を示すものと考えられた。

また，TO-203 舌下錠は *Der far* 及び *Der pte* 特異的 IgE 抗体いずれの Class においても同様の有効性を示すものと考えられた。

(3) 安全性

本治験で死亡例はなく，他の重篤な有害事象，重要な有害事象の分析から，特段の留意を必要とする事象は示唆されなかった。また，海外で HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として，TO-203 舌下錠と同一製剤を約 12 ヵ月間投与した MT-06 試験（プラセボ：338 例，6 DU：336 例，12 DU：318 例）においても，因果関係の否定できない重篤な全身性アレルギー反応は発現しなかった。

一般に，HDM に限らず他の抗原を用いた場合でも SLIT による全身性反応の発現は稀とされており，今回の結果はそれを支持するものであった。しかしながら，TO-203 舌下錠がアレルゲン免疫療法薬であることを考慮すれば，TO-203 舌下錠投与に当たっては，重症度の高い全身性アレルギー反応への留意が必要であると考えられた。

なお，本治験では，重篤な有害事象の発現率，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 群との間に差はなく，これらはともに安全に使用できる投与量と考えられた。

(4) 全般的結論

1) 有効性：

- TO-203 舌下錠の 6 DU 又は 12 DU の投与により，鼻炎及び結膜炎の症状が改善するとともに，無症状日数が増加して，重度の症状日数が減少した。さらに，QOL の改善も認められた。また，レスキュー薬の使用量は，鼻炎に対して有意な減少が認められなかったが，結膜炎に対して有意な減少が認められた。
- 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 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) 安全性：

- TO-203 舌下錠の投与に当たっ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と考えられた。
- 副作用発現率において年齢（18 歳未満，18 歳以上）による違いはないと考えられた。
- TO-203 舌下錠の 6 DU 及び 12 DU はともに安全に使用できる投与量と考えられた。
- TO-203 舌下錠の安全性が確認された。

## 2.7.6.5 ALK HDM 錠第 III 相臨床試験（試験番号：MT-06）

実施国：ヨーロッパ 12 ヵ国

参考資料

報告書の添付場所：CTD 5.3.5.1-2

### 2.7.6.5.1 治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

HDM アレルギー性鼻炎成人患者を対象としてアレルゲン免疫療法における ALK HDM 錠の有効性及び安全性を評価する 1 年間の第 III 相臨床試験。

(2) 目的

1) 主要目的

- HDM アレルギー性鼻炎の治療において 1 日 1 回投与された ALK HDM 錠の有効性をプラセボとの比較で評価すること。主要評価項目は，治験薬投与期間最終 8 週間の総合鼻症状薬物スコア（TCRS）の平均スコアであった。TCRS は，治験薬投与期間最終 8 週間のアレルギー性鼻炎の DSS の平均とアレルギー性鼻炎の DMS の平均を合計したスコアである。

2) 副次目的

1. 重要な副次目的

- 有効性評価期間におけるアレルギー性鼻炎 DSS の平均スコア，アレルギー性鼻炎 DMS の平均スコア，鼻結膜炎に関する QOL 質問票（RQLQ）の平均総合スコア，及び総合鼻眼症状薬物スコア（TCRCS）の平均に対する ALK HDM 錠の効果を判定すること[*1]。

[*1] 副次目的を統計解析計画書で有効性評価期間の RQLQ の平均総合スコアを含めたものに変更した。

2. 追加の副次目的

- ALK HDM 錠によるアレルゲン免疫療法の安全性及び忍容性を評価すること。
- 各被験者の鼻炎・結膜炎症状，薬物使用，効果の発現時期，治療満足度，並びに一般的な QOL 及び疾患特異的な QOL に対する ALK HDM 錠によるアレルゲン免疫療法の効果を判定すること。免疫学的パラメータについては，限られた被験者サブセットを対象として検討した。

(3) 治験実施医療機関

12 ヵ国（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，及びウクライナ）の 100 施設において本試験のための被験者の無作為化が行われた。

(4) 治験責任医師

[redacted]（フランス）が本試験の署名責任を有する治験責任医師及び国際治験調整医師として任命された。

以下の治験責任医師が国内治験調整医師として任命された：[redacted]（クロアチア）[redacted]（ドイツ）[redacted]（オーストリア）[redacted]（フランス）[redacted]（デンマーク）[redacted]（ポーランド）。

(5) 治験期間

最初の被験者の初回来院日 - 2011 年 10 月 27 日

最後の被験者の最終来院日 - 2013 年 4 月 4 日

(6) 公表文献

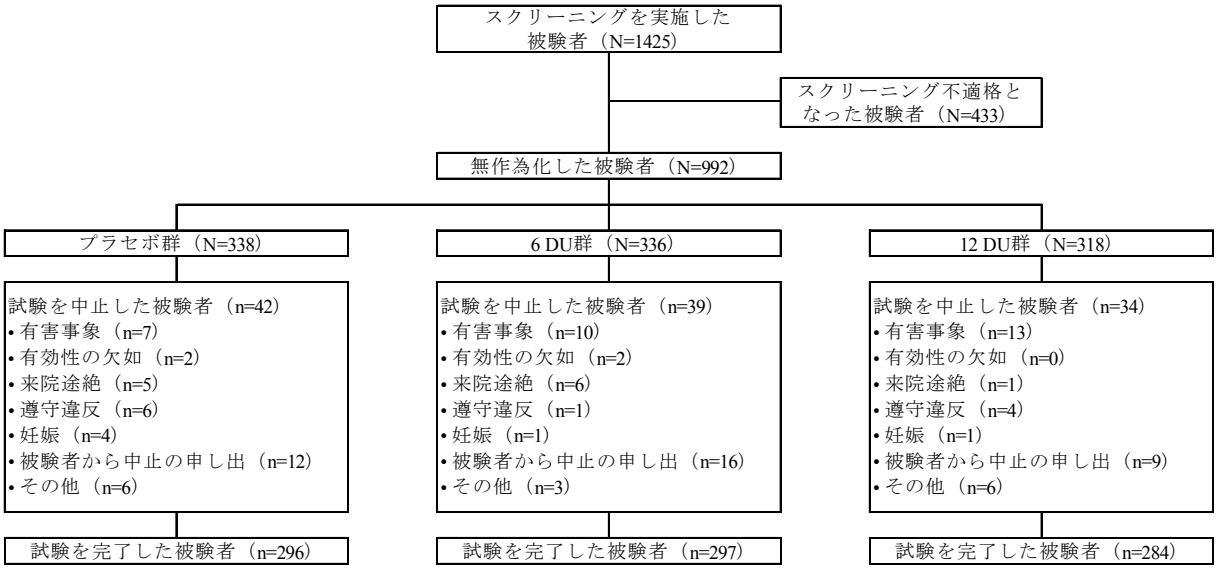
なし

(7) 治験方法

1) 方法

本試験は，欧州で実施された無作為化並行群間二重盲検プラセボ対照国際多施設共同試験であった。

2) 被験者の内訳




3) 主要な選択基準

- 18～65 歳で，試験参加前に中等度から高度の持続性 HDM アレルギー性鼻炎（喘息の有無を問わない）と一致する病歴が 1 年以上あり，対症療法を受けているにもかかわらずアレルギー性鼻炎症状を有する患者。
- 15 日間のベースライン期間のうち 8 日以上に亘ってアレルギー性鼻炎 1 日症状スコアが 6 以上であること，又は同スコアが 5 以上で 1 つの症状が高度であることとして定義される中等度から高度の HDM アレルギー性鼻炎症状をベースライン期間に有すること。
- 15 日間のベースライン期間のうち 8 日以上に亘って HDM アレルギー性鼻炎の治療のための対症薬物療法を受けていること。
- ベースライン期間に，HDM アレルギー性鼻炎が原因となり，ARIA の QOL 項目について 1 つ以上の障害があること。
  1. 睡眠障害
  2. 日常生活，レジャー，スポーツのいずれかに対する障害
  3. 学業又は仕事に対する障害

- 喘息を合併している場合には，ICS の 1 日使用量がブデソニド 400 μg 以下又はこれと同等であること（すなわち，GINA ガイドラインの治療ステップ 1 又は 2 に対応していること）。
- *Der far* 又は *Der pte* に対する SPT で陽性（膨疹径が 3 mm 以上）であること。
- *Der far* 又は *Der pte* に対する特異的 IgE が陽性であること（IgE Class 2 以上，すなわち 0.70 kU/L 以上として定義）。
- 被験者が日常的に曝露されるアレルゲンに起因し，8 週間の有効性評価期間と重なる時期に発症した臨床的に意義のある症候性季節性アレルギー性鼻結膜炎又は喘息の病歴がないこと。
- 肺機能低下（適切な薬物治療後の $FEV_1$ が予測値の 70%未満として定義）がないこと。
- スクリーニング前の 3 ヵ月間にコントロール不良の喘息の病歴がないこと。

4) 治験薬，用量及び投与方法，ロット番号

- ALK HDM 錠, 6 DU, 口腔粘膜投与用の経口凍結乾燥製剤, ロット番号: 1215869, 1213919, 1276446
- ALK HDM 錠, 12 DU, 口腔粘膜投与用の経口凍結乾燥製剤, ロット番号: 1213925, 1213922, 1276447

5) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

- プラセボ，口腔粘膜投与用の経口凍結乾燥製剤，ロット番号：1212718

6) 投与期間

約 12 ヵ月

7) 評価基準

1. 有効性

有効性の主要評価項目

- 有効性評価期間*における TCRS

*：治験薬投与期間の最終 8 週間

有効性の重要な副次評価項目

- 有効性評価期間におけるアレルギー性鼻炎の DSS
- 有効性評価期間におけるアレルギー性鼻炎の DMS
- 有効性評価期間における RQLQ の総合スコア
- 有効性評価期間における TCRCS

有効性のその他の副次評価項目

- 有効性評価期間おけるアレルギー性鼻結膜炎の DSS
- 有効性評価期間におけるアレルギー性鼻結膜炎の DMS
- 有効性評価期間における TCCS
- 有効性評価期間におけるアレルギー性結膜炎の DSS
- 有効性評価期間におけるアレルギー性結膜炎の DMS
- Visit 3，4，5，及び 6 に設けられた 1 週間の日記記入期間におけるアレルギー性鼻炎の

DSS，アレルギー性鼻炎の DMS，TCRS

- 有効性評価期間におけるアレルギー性鼻結膜炎の各症状の DSS
- 無症状日の発生頻度
- 有効性に関する全体的評価
- Visit 3，4，5，及び 6 における RQLQ の総合スコア
- 有効性評価期間と Visit 3，4，5，及び 6 における RQLQ の総合スコアのベースラインからの変化
- 有効性評価期間における RQLQ の領域別スコア（活動，睡眠，鼻／眼以外の症状，実践的問題，鼻の症状，眼の症状，情動）
- 有効性評価期間における RQLQ 領域別スコア（活動，睡眠，鼻／眼以外の症状，実践的問題，鼻の症状，眼の症状，情動）のベースラインからの変化
- 事後に定義された評価項目：鼻炎悪化日

薬力学（免疫学的評価）

- *Der far* 及び *Der pte* に関する特異的 IgE（対数表記）のベースラインから投与終了時までの変化。
- *Der far* 及び *Der pte* に関する特異的 IgG4（対数表記）のベースラインから投与終了時までの変化。

さらに，患者満足度に関する多くの評価項目について評価した。

2. 安全性

- 安全性評価には有害事象，有害事象による投与中止，重篤な有害事象，バイタルサイン，安全性に関する臨床検査評価，$FEV_1$，及び身体的所見が含まれた。

### 2.7.6.5.2 統計手法

以下の解析対象集団を定義した。

- 全解析対象集団‐試験に参加したすべての被験者。この解析対象集団はスクリーニング不適格例を含み，スクリーニング不適格例及び無作為化前の有害事象に関するリスト作成の目的で使用した。
- FAS‐ICH の ITT の原則に従って無作為化されたすべての被験者。FAS はすべての有効性解析において主要な解析対象集団であった。
- PPS‐主要評価項目に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重要な逸脱がなかったすべての被験者。このため，以下の基準に 1 つ以上該当する FAS の被験者は，PPS から除外した。
  - A.選択基準／除外基準に対する重大な違反があった。
  - B.主要評価項目に影響を与える可能性のある併用禁止薬を有効性評価期間の直前又は同期間中に服薬した。
  - C.全試験期間の治験薬服薬遵守率が 75%未満であった。

D.有効性評価期間の投与中止日に治験薬服薬が遵守されており，この日が有効性評価期間中の最後の日記記録が行われた日から数えて 1 ヵ月（すなわち，30 日）よりも前であった。

E.有効性評価期間に日記の入力が 21 日未満であり，不十分なデータであった。

F.有効性の主要評価項目に影響を及ぼすその他の何らかの治験実施計画書からの重要な逸脱があった。

治験実施計画書からの逸脱，つまり PPS の構成に関する最終的な判断は，データベースの開鍵前に行われ，統計解析計画書（SAP）の付録 D に記録されている。

- 安全性解析対象集団 - 無作為化されたすべての被験者，すなわち FAS と同一の集団である。安全性解析対象集団は安全性に関する表及びリストで使用した。

他に明記しない限り，すべての統計検定は 5%の有意水準で実施し，すべての検定及び信頼区間（95%）に関して両側を採用した。

主要有効性解析は線形混合効果（LME）モデルによって FAS を対象として実施し，欠測データに関しては多重代入法を使用した（この解析対象集団を FAS-MI とした）。LME の応答変数は TCRS の平方根とし，共変量にはベースラインにおける鼻炎 DSS の平均スコア及び国を含めた。主要評価項目は，LME モデルで t 検定を使用した全 3 群間の対比較であった。結果として得られた p 値は，逆変換された調整平均値の差と 95%信頼区間とともに報告した。

主要有効性解析の多重性を調整するために，フィッシャーの最小有意差（LSD）法を使用した。LME モデルによる F 検定で最初に検証する仮説は，プラセボ群，6 DU 群，及び 12 DU 群の 3 群間で平均値に差がないという包括的帰無仮説であった。この包括的帰無仮説が棄却された場合（$p<0.05$）に限り，投与群間ですべての対比較を実施した（12 DU 群対プラセボ群，6 DU 群対プラセボ群，及び 12 DU 群対 6 DU 群）。

主要評価項目の追加解析には，同じ LME モデルを使用して行われたすべての欠測値のない FAS の解析，PPS の解析，及び代入法により Last Observation Carried Forward（LOCF）の方法を用いた欠測値の補完を行った FAS の解析が含まれた。

重要な副次評価項目の多重性は，階層的検定により以下の順序で調整した。

1.有効性評価期間における総合アレルギー性鼻炎 DSS の平均得点。

2.有効性評価期間における総合アレルギー性鼻炎 DMS の平均得点。

3.有効性評価期間における RQLQ の平均総合スコア。

4.有効性評価期間における TCRCS の平均得点。

これら 4 つの重要な副次的仮説は，最初に 12 DU 群に関して検証し，すべてに統計学的有意性が認められた場合には，その後 6 DU 群に関して検証した。

重要な副次的有効性解析は LME モデルに基づいて実施し，FAS を対象とした解析は欠測データに多重代入法を使用した上で重要な副次評価項目の 1 及び 2 に関して，また欠測値のない FAS を対象とした解析はすべての重要な副次評価項目に関して行った。

治験実施計画書では，世界アレルギー機構（WAO）特別委員会の推奨に基づいて TCRS に関する実薬とプラセボとの間の臨床的に意義のある最小差を 20%としてあらかじめ定義したが，これ以上の科学的正当化は行わなかった。したがって，SAP では，20%を選択した理論的根拠について，これが TCRS では 1 の絶対差に対応することをさらに明記した。TCRS における 1 の絶対的減少は臨床的に意義があると考えられ，各被験者にとって実際に臨床的意義を有する効果であると解釈することができる。このため，TCRS における 1 の絶対的減少は，本試験において臨床的に意義のある最小差であると考えられた。

### 2.7.6.5.3 試験対象母集団の人口統計学的特性

**表 2.7.6.5-1　　試験対象母集団の人口統計学的特性**

| 投与群 | プラセボ (338 例) | 6 DU (336 例) | 12 DU (318 例) | 実薬合計 (654 例) | 合計 (992 例) |
|---|---|---|---|---|---|
| HDM アレルギー性鼻炎，例数（%） | 338 (100%) | 336 (100%) | 318 (100%) | 654 (100%) | 992 (100%) |
| HDM アレルギー性喘息，例数（%） | 152 (45%) | 152 (45%) | 152 (48%) | 304 (46%) | 456 (46%) |
| 感作状態，例数（%） | | | | | |
| 単独感作 | 106 (31%) | 98 (29%) | 109 (34%) | 207 (32%) | 313 (32%) |
| 重複感作 | 232 (69%) | 238 (71%) | 209 (66%) | 447 (68%) | 679 (68%) |
| 性別，例数（%） | | | | | |
| 男性 | 166 (49%) | 165 (49%) | 163 (51%) | 328 (50%) | 494 (50%) |
| 女性 | 172 (51%) | 171 (51%) | 155 (49%) | 326 (50%) | 498 (50%) |
| 年齢（歳） | | | | | |
| Mean（SD） | 32.2 (10.9) | 32.5 (11.2) | 32.1 (10.6) | 32.3 (10.9) | 32.3 (10.9) |
| Median | 29.0 | 30.0 | 30.0 | 30.0 | 30.0 |
| P25%-P75% | 23.0 – 39.0 | 23.0 – 40.0 | 23.0 – 39.0 | 23.0 – 40.0 | 23.0 – 39.0 |
| P5%-P95% | 19.0 – 53.0 | 19.0 – 54.0 | 19.0 – 52.0 | 19.0 – 53.0 | 19.0 – 53.0 |
| Min-Max | 18.0 – 66.0 | 18.0 – 66.0 | 18.0 – 63.0 | 18.0 – 66.0 | 18.0 – 66.0 |
| 民族起源，例数（%） | | | | | |
| コーカシア | 331 (98%) | 330 (98%) | 314 (99%) | 644 (98%) | 975 (98%) |
| アジア | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 2 (<1%) | 3 (<1%) |
| アフリカ | 1 (<1%) | 1 (<1%) | - | 1 (<1%) | 2 (<1%) |
| ヒスパニック | 1 (<1%) | - | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 2 (<1%) |
| その他 | 4 (1%) | 4 (1%) | 2 (<1%) | 6 (<1%) | 10 (<1%) |
| 喫煙歴，例数（%） | | | | | |
| 非喫煙者 | 272 (80%) | 275 (82%) | 261 (82%) | 536 (82%) | 808 (81%) |
| 喫煙経験者 | 30 (9%) | 29 (9%) | 26 (8%) | 55 (8%) | 85 (9%) |
| 喫煙者 | 36 (11%) | 32 (10%) | 31 (10%) | 63 (10%) | 99 (10%) |

ベースラインにおけるすべての人口統計学的データは 3 群で同様であった。

また，ベースラインにおける被験者の身体検査値及びバイタルサインは正常範囲内であり，各投与群間で同様であった。

### 2.7.6.5.4 有効性，QOL，及び薬力学（免疫学的評価）

全般的に，本試験によって両投与量（6DU 及び 12DU）の有効性が確認された。

(1) 有効性及び QOL

本試験から得られた主要な有効性の結果に関する概要を以下に示す（表 2.7.6.5-2）。

**表 2.7.6.5-2　　主要な有効性の結果に関する概要**

| 評価項目 | 解析対象集団 | 投与群 | 調整平均<br>TCRS［95% CI］ | プラセボに対する<br>絶対差［95% CI］ | p 値 |
|---|---|---|---|---|---|
| **有効性の主要評価項目** | | | | | |
| TCRS | FAS-MI<br>（992 例） | 全体* | － | － | 0.003 |
| | | プラセボ | 6.81 [6.48;7.13] | － | － |
| | | 6 DU | 5.74 [5.42;6.05] | 1.07 [0.34;1.80] | 0.004 |
| | | 12 DU | 5.71 [5.40;6.02] | 1.09 [0.35;1.84] | 0.004 |
| | FAS-OC<br>（879 例） | プラセボ | 6.76 [5.94;7.63] | － | － |
| | | 6 DU | 5.58 [4.81;6.40] | 1.18 [0.45;1.91] | 0.002 |
| | | 12 DU | 5.53 [4.77;6.35] | 1.22 [0.49;1.96] | 0.001 |

TCRS：総合鼻症状薬物スコア，FAS-MI：欠測データの代入をした最大の解析対象集団，FAS-OC：観察データのある FAS，CI：信頼区間。

*全体とは，3 投与群間で TCRS に差がないという包括的帰無仮説の主要有効性解析を指す。

MT-06 試験では，有効性評価期間における統計学的に有意かつ臨床的に意義のある TCRS の減少に関する肯定的な結果が，プラセボとの比較で 6 DU 群と 12 DU 群の双方について示された。

試験期間全体の経時的な TCRS の解析から，臨床的意義のある TCRS の 1 の差を満たす統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果が両実薬群（6DU 及び 12DU）において投与 14 週目から既に存在していたことが示された。さらに，投与 14 週から観察された臨床的に意義のある治療効果は試験期間全体を通して継続したが，これにより両実薬群とプラセボ群との TCRS の絶対差が 14 週以降及び試験期間中のその後のすべての評価時点において 1 以上であったことになり，年間を通じた治療効果を示している。

全般的に，両実薬群に関して，プラセボ群との比較ですべての重要な副次評価項目及びその他の副次評価項目の数値が改善された。

本試験から得られた重要な副次的な有効性の結果に関する概要を以下に示す（表 2.7.6.5-3）。

**表 2.7.6.5-3　　重要な副次的な有効性の結果に関する概要**

| 評価項目 | 解析対象集団 | 6 DU | | 12 DU | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボに対する絶対差［95% CI］ | p 値 | プラセボに対する絶対差［95% CI］ | p 値 |
| 有効性の重要な副次評価項目 | | | | | |
| 鼻炎 DSS | FAS-MI（992 例） | 0.38 [0.01;0.74] | 0.042 | 0.47 [0.11;0.82] | 0.01 |
| | FAS-OC（879 例） | 0.40 [0.03;0.76] | 0.032 | 0.54 [0.18;0.89] | 0.003 |
| 鼻炎 DMS | FAS-MI（992 例） | 0.63 [0.11;1.15] | 0.017 | 0.54 [0.01;1.07] | 0.045 |
| | FAS-OC（879 例） | 0.69 [0.18;1.20] | 0.008 | 0.60 [0.08;1.13] | 0.024 |
| 総合 RQLQ スコア | FAS-OC*（711 例） | 0.13 [-0.05;0.31] | 0.162 | 0.19 [0.02;0.37] | 0.031 |
| TCRCS | FAS-OC**（754 例） | 1.38 [0.32;2.45] | 0.011# | 1.21 [0.13;2.28] | 0.029 |

DSS：1 日症状スコア，DMS：1 日投薬スコア，RQLQ：鼻炎に関する QOL 質問票，TCRCS：総合鼻眼症状薬物スコア，FAS-MI：欠測データの代入をした最大の解析対象集団，FAS-OC：観察データのある FAS，CI：信頼区間，表中の絶対差は調整平均値である。
*：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 の解析対象から除外した。
**：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 の解析対象から除外した。
#：SAP で定義された階層的検定法では，6 DU 群における RQLQ スコアの解析で統計学的有意性が示されなかったため，TCRCS の 6 DU 群における改善は検証的なものではなかった。
したがって，検証的な結論を得るために本解析を使用することはできない。

12 DU 群に関しては，すべての重要な副次評価項目に関して統計学的に有意な効果が確認され，プラセボとの比較で有効性評価期間における鼻炎 DSS, 鼻炎 DMS, 総合 RQLQ スコア, 及び TCRCS の統計学的に有意な減少が示された。

6 DU 群に関しては，4 つの重要な副次評価項目のうち 2 つに関して統計学的に有意な効果が確認され，プラセボとの比較で有効性評価期間における鼻炎 DSS 及び鼻炎 DMS の統計学的に有意な減少が示された。有効性評価期間において総合 RQLQ スコアに関して認められた減少は統計学的に有意ではなかったため，TCRCS の改善は検証的なものではなかった，

本試験から得られた副次的な有効性の結果に関する概要を以下に示す（表 2.7.6.5-4）。

**表 2.7.6.5-4　副次的な有効性の結果に関する概要**

| 評価項目 | 解析対象集団 | 6 DU | | 12 DU | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | プラセボに対する絶対差［95% CI］ | p 値 | プラセボに対する絶対差［95% CI］ | p 値 |
| 有効性の副次評価項目 | | | | | |
| 鼻結膜炎 DSS | FAS-OC（879 例） | 0.40 [-0.10;0.89] | 0.118 | 0.68 [0.19;1.17] | 0.006 |
| 鼻結膜炎 DMS | FAS-OC*（754 例） | 0.92 [0.19;1.65] | 0.013 | 0.65 [-0.12;1.41] | 0.097 |
| TCCS | FAS-OC*（754 例） | 0.21 [-0.13;0.55] | 0.220 | 0.19 [-0.15;0.53] | 0.279 |
| 結膜炎 DSS | FAS-OC（879 例） | 0.01 [-0.15;0.17] | 0.898 | 0.13 [-0.02;0.29] | 0.087 |
| 結膜炎 DMS | FAS-OC*（754 例） | 0.19 [-0.01;0.39] | 0.065 | 0.19 [-0.02;0.39] | 0.077 |
| 総合 RQLQ スコアのベースラインからの変化 | FAS-OC**（691 例） | -0.13 [-0.31;0.05] | 0.162 | -0.19 [-0.37;-0.02] | 0.031 |
| **評価項目** | **解析対象集団** | **6 DU** | | **12 DU** | |
| | | **オッズ比（実薬群対プラセボ群）［95% CI］** | **p 値** | **オッズ比（実薬群対プラセボ群）［95% CI］** | **p 値** |
| 無症状日# | FAS-OC（879 例） | 2.33 [1.32;4.13] | 0.004 | 2.28 [1.28;4.07] | 0.005 |
| 全体的評価 | FAS-OC（882 例） | 1.50 [1.04;2.16] | 0.029 | 1.42 [0.98;2.05] | 0.062 |
| 鼻炎悪化日（事後解析） | FAS-OC（879 例） | 0.63 [0.40; 1.00] | 0.050 | 0.45 [0.28; 0.72] | 0.001 |

DSS：1 日症状スコア，DMS：1 日投薬スコア，TCCS：総合眼症状薬物スコア，RQLQ：鼻炎に関する QOL 質問票，FAS-MI：欠測データの代入をした最大の解析対象集団，FAS-OC：観察データのある FAS，CI：信頼区間，表中の絶対差は調整平均値である。
*：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除外した FAS-OC を解析対象としている。
**：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除外した FAS-OC を解析対象としている。
#：無症状日：対症薬物療法（ブデソニドは使用可）を使用せず，鼻結膜炎 DSS が 0 の日。

12 DU 群に関しては，8 つの副次評価項目のうち 3 つに関して統計学的に有意な効果が示され，プラセボとの比較で鼻結膜炎 DSS の統計学的に有意な減少，有効性評価期間における総合 RQLQ スコアのベースラインからの大幅な変化，無症状日の高い割合が認められた。

6 DU 群に関しては，あらかじめ定義された 8 つの副次評価項目のうち 3 つに関して統計学的に有意な効果が示され，プラセボとの比較で有効性評価期間における鼻結膜炎 DMS の有意な減少，無症状日の高い割合，及び治療後に自らの症状が改善したと評価した被験者の高い割合が認められた。

鼻炎悪化日（本来組入れのために設定された基準に基づいて，鼻炎 DSS が 6 であるか，同スコ

アが 5 で 1 つの症状が高度である日として定義された日）の事後解析では，2 つの実薬群においてプラセボとの比較で悪化日数に統計学的に有意な減少が認められ，用量反応性が示されたことが明らかになった。鼻炎悪化日数はプラセボと比較して 2 つの実薬群で半減し，プラセボ群の鼻炎悪化日が 11%であったのに対し，6 DU 群では 7%，12 DU 群では 5%であった。その内，鼻炎の対症薬物療法を施行したにもかかわらず，鼻炎が悪化した日数の解析においても同様の結果が得られた。

(2) 薬力学（免疫学的評価）

薬力学評価（*Der far* 及び *Der pte* に対する特異的 IgE 抗体及び特異的 IgG4 抗体の評価）のために，試験対象母集団の限られたサブセット［本評価に関して同意したドイツの施設の被験者，74 例（試験対象母集団全体の 7.5%）］から血液サンプルを採取した。

全般的に，本試験では検討した両用量に関して ALK HDM 錠の免疫学的効果が示された。免疫学的データからは用量反応性が示され, 6 DU 群との比較で 12 DU 群において免疫学的パラメータが高かった。

投与開始直後に両実薬群において特異的 IgE 抗体値が増加し，投与開始から 4 週間後に最高値に達した後で若干減少した。12 DU 群における増加は，6 DU 群と比較して高かった。プラセボ群では，特異的 IgE 抗体値に変化は認められなかった。特異的 IgG4 抗体値に関しても両実薬群において投与開始直後に増加が認められ，この場合にも 6 DU 群と比較して 12 DU 群の増加が高かった。6 DU 群では投与開始から 14 週間後に特異的 IgG4 抗体値がプラトーに達し，残りの試験期間全体を通して安定した状態であった。12 DU 群では，全試験期間を通じて特異的 IgG4 抗体値が着実な増加を示した。プラセボ群では，特異的 IgG4 抗体値の経時的な変化は認められなかった。

統計解析では，全体的に特異的 IgE と特異的 IgG4 の双方に関して 2 つの実薬群でプラセボ群よりもベースラインからの変化が大きく，この変化が統計学的に有意であることが示された。

#### 2.7.6.5.5 安全性の結果

安全性評価では，両投与量（6DU 及び 12DU）において ALK HDM 錠のアレルゲン免疫療法における良好な安全性プロファイルが示された。評価した安全性パラメータの一部（有害事象を報告した被験者の割合及び有害事象による投与中止件数）に関して，用量反応性が認められた。

安全性に関する結論の概要を以下に簡潔に示す。

- 試験対象母集団全体で 58%の被験者で試験期間中に有害事象が認められ，有害事象が認められた被験者は，プラセボ群（46%）と比較して実薬群（6 DU 群で 63%，12 DU 群で 67%）で多かった。
- 有害事象は，プラセボ群で 327 件，実薬群では 6DU 群で 678 件，12DU 群で 681 件報告された。そのうち，プラセボ群では 96 件（29%），実薬群では 6 DU 群で 401 件（59%），12 DU 群では

457 件（67%）が副作用とされた。
- 副作用の大部分は，重症度が軽度又は中等度であった。この傾向は 3 投与群間で同様であった。
- 試験期間中 27 例（3%）の被験者に合計 30 件の高度の有害事象が認められ，3 投与群間で全体的には発現率に差が認められなかった。高度の有害事象のうち 9 件（8 例）は副作用とされた。高度の副作用は実薬群の被験者でより多く，6 DU 群では 3 例（1%未満）の被験者に 3 件の高度の副作用が認められ，12 DU 群では 5 例（2%）の被験者に 6 件の高度の副作用が認められた。プラセボ群では，高度の副作用の報告は認められなかった。
- 頻度の高い副作用（実薬群のいずれかにおいて 2%以上発現）は，口腔そう痒症，咽喉刺激感，口腔浮腫などの口腔及び咽喉の局所反応であった。これらは，主として治験薬の初回投与後 1～2 日以内に発現が認められたが，これよりも後の時点での発現も若干認められた。
- 試験期間中，12 例の被験者に重篤な有害事象が認められた。このうち，8 例がプラセボ群，4 例が 6 DU 群の被験者であった。12 DU 群では重篤な有害事象は認められなかった。すべての重篤な有害事象は治験薬と関連がないと判断された。
- 30 例（3%）の被験者が 50 件の有害事象により試験を中止した。試験を中止した被験者はプラセボ群よりも実薬群で多く，6 DU 群では 10 例（3%），12 DU 群では 13 例（4%），プラセボ群では 7 例（2%）であった。
- 12 DU 群の 1 例で，治験薬の初回投与後に発現した軽度の喉頭浮腫（致死的リスクなし）によりアドレナリン投与を受けた。同被験者はその後治験を継続し，軽度の口腔そう痒症以外の有害事象を発現することなく試験を完了した。
- 臨床検査データ，バイタルサイン，及び $FEV_1$ に関して，治験薬投与の結果としての変化は認められなかった。

### 2.7.6.5.6 結論
- MT-06 試験では，有効性評価期間における統計学的に有意かつ臨床的に意義のある TCRS の減少に関して肯定的な結果が，プラセボ群との比較で 6 DU 群と 12 DU 群の双方について示された。これにより，本試験では，HDM アレルギー性鼻炎の成人患者において両実薬群のアレルゲン免疫療法における ALK HDM 錠の有効性が確認された。

- 統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果は，両実薬群（6DU 及び 12DU）に関して投与 14 週から観察され，試験期間全体を通して継続したが，これにより早期の作用発現及び年間を通じた治療効果が示唆された。

- 12 DU 群では，すべての重要な副次評価項目に関して統計学的に有意な効果が確認され，プラセボ群との比較で有効性評価期間における鼻炎 DSS，鼻炎 DMS，RQLQ 総合スコア，及び TCRCS に統計学的に有意な減少が示された。6 DU 群では，4 つの重要な副次評価項目のうち 2 つ（鼻炎 DSS 及び鼻炎 DMS）に関して統計学的に有意な効果が確認された。

- 本試験では, 検討した両用量（6DU 及び 12DU）においてアレルゲン免疫療法における ALK-HDM 錠の免疫学的効果が示された。免疫学的データからは用量反応性が示され，6 DU 群との比較で 12 DU 群において特異的 IgE 抗体及び特異的 IgG4 抗体の値が高かった。

- 安全性評価では，アレルゲン免疫療法における ALK-HDM 錠の両用量（6DU 及び 12DU）に関して，自宅での投与が可能となる安全性プロファイルが示された。評価した安全性パラメータの一部（有害事象を報告した被験者の割合及び有害事象による投与中止件数）に関して，用量反応性が認められた。

- 以上のことより，HDM アレルギー性鼻炎の成人患者において，アレルゲン免疫療法における ALK-HDM 錠の両用量（6 DU 及び 12 DU）に関する良好なベネフィット - リスクプロファイルが示された。

### 2.7.6.5.7 追加した付表

**付表 2.7.6.5-1 MT-06 試験における安全性解析対象集団の主な被験者背景**

| | | プラセボ (338 例) | 6 DU (336 例) | 12 DU (318 例) | 実薬合計 (654 例) | 合計 (992 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 166 (49%) | 165 (49%) | 163 (51%) | 328 (50%) | 494 (50%) |
| | 女性 | 172 (51%) | 171 (51%) | 155 (49%) | 326 (50%) | 498 (50%) |
| 年齢（歳） | Mean±SD | 32.2±10.9 | 32.5±11.2 | 32.1±10.6 | 32.3±10.9 | 32.3±10.9 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 172.3±10.0 | 172.0±9.4 | 173.4±9.5 | 172.7±9.5 | 172.5±9.6 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 73.6±15.7 | 73.8±16.0 | 75.0±16.6 | 74.4±16.3 | 74.1±16.1 |
| 民族起源 | コーカシア | 331 (98%) | 330 (98%) | 314 (99%) | 644 (98%) | 975 (98%) |
| | アジア | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 2 (<1%) | 3 (<1%) |
| | アフリカ | 1 (<1%) | 1 (<1%) | － | 1 (<1%) | 2 (<1%) |
| | ヒスパニック | 1 (<1%) | － | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 2 (<1%) |
| | その他 | 4 (1%) | 4 (1%) | 2 (<1%) | 6 (<1%) | 10 (<1%) |
| アレルゲン感作状況* | HDM 単独感作 | 106 (31%) | 98 (29%) | 109 (34%) | 207 (32%) | 313 (32%) |
| | 重複感作 | 232 (69%) | 238 (71%) | 209 (66%) | 447 (68%) | 679 (68%) |
| HDM アレルギー性喘息合併の有無 | 合併あり | 152 (45%) | 152 (45%) | 152 (48%) | 304 (46%) | 456 (46%) |
| HDM 喘息罹病期間（年） | Mean±SD | 9.3±10.7 | 9.3±9.2 | 8.1±8.1 | 8.7±8.7 | 8.9±9.4 |
| HDM 鼻炎罹病期間（年） | Mean±SD | 10.0±8.7 | 10.0±9.1 | 9.8±8.1 | 9.9±8.6 | 9.9±8.7 |

表中の数値（記述統計量は除く）は各項目に該当する例数を表し，括弧内の数値は各投与群の全例数に対する比率（%）を示す。
*：SPT による判定
引用元：CTD 5.3.5.1-2 の Synopsis の Demography of trial population，Table 2.1，Table 2.7

**付表 2.7.6.5-2 MT-06 試験において治験薬が投与された被験者数，期間，用量**

| | プラセボ | 6 DU | 12 DU |
|---|---|---|---|
| 被験者数（例） | 338 | 336 | 318 |
| 平均投与期間（日） | 342 | 342 | 338 |

引用元：CTD 5.3.5.1-2 の Panel 8-1

**付表 2.7.6.5-3 MT-06 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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率 (%) | 発現件数 | 発現例数 | 発現率 (%) |
| プラセボ（338 例） | 327 | 154 | 46 | 96 | 50 | 15 |
| 6 DU（336 例） | 678 | 212 | 63 | 401 | 161 | 48 |
| 12 DU（318 例） | 681 | 213 | 67 | 457 | 167 | 53 |
| 実薬合計（654 例） | 1359 | 425 | 65 | 858 | 328 | 50 |
| 合計（992 例） | 1686 | 579 | 58 | 954 | 378 | 38 |

引用元：CTD 5.3.5.1-2 の Panel 10-1

**付表 2.7.6.5-4　　MT-06 試験で発現した有害事象及び副作用の概略**

| | プラセボ（338 例） | | 6 DU（336 例） | | 12 DU（318 例） | | 実薬合計（654 例） | | 合計（992 例） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 有害事象 | 154 | 46 | 212 | 63 | 213 | 67 | 425 | 65 | 579 | 58 |
| 副作用 | 50 | 15 | 161 | 48 | 167 | 53 | 328 | 50 | 378 | 38 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 8 | 2 | 4 | 1 | 0 | 0 | 4 | <1 | 12 | 1 |
| 重篤な副作用 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与中止の原因となった有害事象 | 7 | 2 | 10 | 3 | 13 | 4 | 23 | 4 | 30 | 3 |
| 休薬の原因となった副作用 | 5 | 1 | 4 | 1 | 12 | 4 | 16 | 2 | 21 | 2 |

N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.1-2 の Panel 10-1，CTD 5.3.5.1-2 の 10.2 Serious adverse events，Table 4.7

**付表 2.7.6.5-5　　MT-06 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの有害事象**

| 有害事象名（PT） | プラセボ（338 例） | | | 6 DU（336 例） | | | 12 DU（318 例） | | | 実薬合計（654 例） | | | 合計（992 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 口腔そう痒症 | 8 | 8 | 2 | 83 | 64 | 19 | 89 | 66 | 21 | 172 | 130 | 20 | 180 | 138 | 14 |
| 咽喉刺激感 | 14 | 12 | 4 | 59 | 46 | 14 | 61 | 47 | 15 | 120 | 93 | 14 | 134 | 105 | 11 |
| 鼻咽頭炎 | 44 | 36 | 11 | 43 | 36 | 11 | 39 | 31 | 10 | 82 | 67 | 10 | 126 | 103 | 10 |
| 口腔浮腫 | 1 | 1 | <1 | 34 | 25 | 7 | 34 | 29 | 9 | 68 | 54 | 8 | 69 | 55 | 6 |
| 口の錯感覚 | 2 | 2 | <1 | 39 | 18 | 5 | 32 | 23 | 7 | 71 | 41 | 6 | 73 | 43 | 4 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.1.2 の Table 4.14

**付表 2.7.6.5-6　　MT-06 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用**

| 副作用名（PT） | プラセボ（338 例） | | | 6 DU（336 例） | | | 12 DU（318 例） | | | 実薬合計（654 例） | | | 合計（992 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 口腔そう痒症 | 8 | 8 | 2 | 83 | 64 | 19 | 89 | 66 | 21 | 172 | 130 | 20 | 180 | 138 | 14 |
| 咽喉刺激感 | 14 | 12 | 4 | 59 | 46 | 14 | 61 | 47 | 15 | 120 | 93 | 14 | 134 | 105 | 11 |
| 口腔浮腫 | 1 | 1 | <1 | 34 | 25 | 7 | 34 | 29 | 9 | 68 | 54 | 8 | 69 | 55 | 6 |
| 口の錯感覚 | 2 | 2 | <1 | 39 | 18 | 5 | 31 | 23 | 7 | 70 | 41 | 6 | 72 | 43 | 4 |
| 舌そう痒症 | 5 | 5 | 1 | 25 | 20 | 6 | 20 | 17 | 5 | 45 | 37 | 6 | 50 | 42 | 4 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.1-2 の Table 4.20

付表 2.7.6.5-7　　MT-06 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 | 治験薬の変更 | 因果関係 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 非ホジキンリンパ腫 | 高度 | 中止 | なし | 未回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | プラセボ | うつ病 | 高度 | 中止 | なし | 未回復 |
| [redacted] | 6[redacted]/男 | プラセボ | 心筋梗塞 | 高度 | 中止 | なし | 回復したが後遺症有り |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 下肢骨折 | 高度 | 中止 | なし | 回復 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | プラセボ | 網膜動脈閉塞 | 高度 | 休薬 | なし | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 食道損傷 | 高度 | 休薬 | なし | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | プラセボ | てんかん | 高度 | 休薬 | なし | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 四肢圧挫損傷 | 高度 | 変更せず | なし | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6DU | 頻脈 | 高度 | 中止 | なし | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6DU | 慢性扁桃炎 | 高度 | 休薬 | なし | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6DU | 限局性感染 | 中等度 | 休薬 | なし | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 胆石症 | 中等度 | 変更せず | なし | 回復 |

引用元：CTD 5.3.5.1-2 の Panel 10-8，13 章 Narratives of serious adverse events, discontinuations due to adverse events and other significant adverse events, Listing 4.02

付表 2.7.6.5-8 MT-06 試験で投与中止の原因となった有害事象の発現状況

| 有害事象名 (PT) | プラセボ (338 例) | | | 6 DU (336 例) | | | 12 DU (318 例) | | | 実薬合計 (654 例) | | | 合計 (992 例) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 合計 | 8 | 7 | 2 | 14 | 10 | 3 | 28 | 13 | 4 | 42 | 23 | 4 | 50 | 30 | 3 |
| 心筋梗塞 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| 頻脈 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 眼瞼浮腫 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 2 | 2 | <1 | 2 | 2 | <1 |
| 嚥下障害 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 歯肉浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 歯肉痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 口唇浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 口唇腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 悪心 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 口腔浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | <1 | 2 | 2 | <1 | 2 | 2 | <1 |
| 口腔内痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 口腔そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 2 | 2 | <1 | 2 | 2 | <1 |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 口内炎 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 2 | 2 | <1 | 3 | 3 | <1 |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 2 | 2 | <1 | 2 | 2 | <1 |
| 舌浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 副鼻腔炎 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| ウイルス感染 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| 下肢骨折 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| 非ホジキンリンパ腫 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| 失声症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| うつ病 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 |
| 喘息 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 発声障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | <1 | 1 | 1 | <1 | 3 | 3 | <1 | 3 | 3 | <1 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 鼻閉塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 鼻漏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 咽喉刺激感 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 2 | 2 | <1 | 2 | 2 | <1 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 発疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 | 1 | 1 | <1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率

引用元：CTD 5.3.5.1-2 の Table 4.19

付表 2.7.6.5-9　MT-06 試験で投与中止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 | 重篤度 |
|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 口内炎 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 喘息 | 高度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6 DU | 消化不良 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6 DU | 呼吸困難 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 嚥下障害 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6 DU | 口内炎 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 口唇腫脹 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 6[redacted]/男 | 6 DU | 上腹部痛 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 咽喉刺激感 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6 DU | 口腔そう痒症 | 軽度 | 非重篤 |
| | | | 舌腫脹 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6 DU | 口唇浮腫 | 軽度 | 非重篤 |
| | | | 口腔カンジダ症 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6 DU | 呼吸困難 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | 12 DU | 咽喉刺激感 | 高度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 口腔浮腫 | 高度 | 非重篤 |
| | | | 口腔内痛 | 高度 | 非重篤 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12 DU | 舌腫脹 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 口の錯感覚 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 呼吸困難 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 多汗症 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 12 DU | 発声障害 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 失声症 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12 DU | じん麻疹 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 悪心 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 発疹 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | そう痒症 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 12 DU | 口腔浮腫 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 舌浮腫 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 口腔そう痒症 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | アレルギー性鼻炎 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 歯肉浮腫 | 中等度 | 非重篤 |
| | | | 歯肉痛 | 中等度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12 DU | 鼻出血 | 軽度 | 非重篤 |
| | | | 頭痛 | 軽度 | 非重篤 |
| | | | 鼻閉塞 | 軽度 | 非重篤 |
| | | | 鼻漏 | 軽度 | 非重篤 |
| | | | 疲労 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12 DU | 味覚異常 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12 DU | 口内炎 | 軽度 | 非重篤 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12 DU | 傾眠 | 軽度 | 非重篤 |

引用元：CTD 5.3.5.1-2 の Panel 10-11，13 章 Narratives of serious adverse events, discontinuations due to adverse events and other significant adverse events

**付表 2.7.6.5-10 MT-06 試験で休薬の原因となった副作用の発現状況**

| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
|---|---|---|---|
| プラセボ（338 例） | 8 | 5 | 1 |
| 6 DU（336 例） | 5 | 4 | 1 |
| 12 DU（318 例） | 21 | 12 | 4 |
| 実薬合計（654 例） | 26 | 16 | 2 |
| 合計（992 例） | 34 | 21 | 2 |

引用元：CTD 5.3.5.1-2 の Table 4.7

**付表 2.7.6.5-11 MT-06 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（338 例） | 77 | 41 | 12 | 19 | 13 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| 6 DU（336 例） | 351 | 147 | 44 | 47 | 27 | 8 | 3 | 3 | <1 |
| 12 DU（318 例） | 364 | 149 | 47 | 87 | 37 | 12 | 6 | 5 | 2 |
| 実薬合計（654 例） | 715 | 296 | 45 | 134 | 64 | 10 | 9 | 8 | 1 |
| 合計（992 例） | 792 | 337 | 34 | 153 | 77 | 8 | 9 | 8 | <1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.1-2 の Table 4.7

**付表 2.7.6.5-12 MT-06 試験で発現した高度の副作用**

| 副作用名（PT） | 投与群 | 重篤性 |
|---|---|---|
| 喘息 | 6 DU | 非重篤 |
| 口唇腫脹 | 6 DU | 非重篤 |
| 咳嗽 | 6 DU | 非重篤 |
| 咽喉刺激感 | 12 DU | 非重篤 |
| 咽喉刺激感 | 12 DU | 非重篤 |
| 口腔そう痒症 | 12 DU | 非重篤 |
| 口唇浮腫 | 12 DU | 非重篤 |
| 口腔浮腫 | 12 DU | 非重篤 |
| 口腔内痛 | 12 DU | 非重篤 |

引用元：CTD 5.3.5.1-2 の Panel 10-9

**付表 2.7.6.5-13 MT-06 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用の発現率**

| 順位 | 実薬合計（654 例） | |
|---|---|---|
| | SOC 別副作用 | 発現率（%） |
| 1 | 胃腸障害 | 41 |
| 2 | 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 21 |
| 3 | 耳および迷路障害 | 5 |

引用元：CTD 5.3.5.1-2 の Table 4.8

### 2.7.6.6　TO-203 第 II/III 相臨床試験（試験番号：203-3-1）

HDM アレルギー性喘息は，今回の医薬品製造販売承認申請の適応症ではないため，有効性については記載を省略した。

実施国：日本

参考資料

報告書の添付場所：CTD 5.3.5.4-1

#### 2.7.6.6.1　治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

TO-203 第 II/III 相臨床試験

－HDM アレルギー性喘息患者を対象とした有効性及び安全性の検討－

(2) 目的

HDM アレルギー性喘息患者を対象として，[redacted]における喘息悪化の発現を主要評価項目とするプラセボを対照とした舌下投与による無作為化二重盲検比較試験を実施し，TO-203 舌下錠のプラセボに対する優越性の検証，用量反応関係及び安全性を検討する。

(3) 実施医療機関

[redacted] ほか　計 124 施設

(4) 治験責任医師

[redacted] ほか　計 131 名（7 施設の責任医師 7 名が治験期間中に変更）

(5) 治験期間

開始日（第 1 例目の同意取得日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

終了日（全症例の観察が終了した日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(6) 公表文献

なし

(7) 治験方法

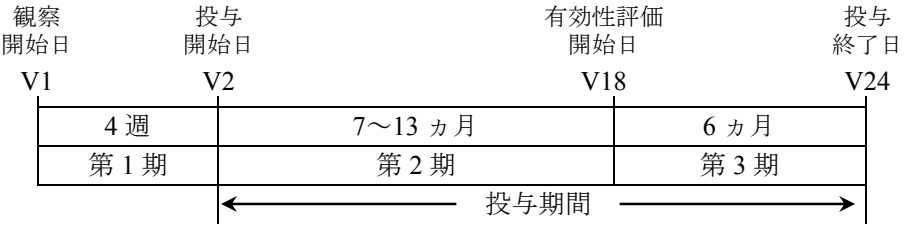
1) 治験デザイン

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

2) 治験方法の概略

<table>
<tr><td>投与群</td><td>3 群（プラセボ群，6 DU 群，12 DU 群）</td></tr>
<tr><td>投与量</td><td>
<table>
<tr><th>投与群<br>期間</th><th>プラセボ群</th><th>6 DU 群</th><th>12 DU 群</th></tr>
<tr><td>1 週目</td><td>プラセボ</td><td>2 DU</td><td>2 DU</td></tr>
<tr><td>2 週目</td><td>プラセボ</td><td>6 DU</td><td>6 DU</td></tr>
<tr><td>3 週目以降</td><td>プラセボ</td><td>6 DU</td><td>12 DU</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>最長 19 ヵ月間</td></tr>
<tr><td>使用製剤</td><td>TO-203 舌下錠 2 DU，6 DU，12 DU 又は TO-203 錠プラセボ</td></tr>
<tr><td>安全性の調査項目</td><td>(1) 自覚症状・他覚所見<br>(2) 生理検査（血圧，脈拍数）<br>(3) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）</td></tr>
<tr><td>その他の調査項目</td><td>(1) 妊娠検査<br>(2) 服薬状況</td></tr>
</table>

3) 治験スケジュールの概略




以下に該当する場合は投与を終了する。3. に該当した場合の投与期間は最長 19 ヵ月間となる。

1. 第 3 期開始時に ACQ > 1.5 の場合
2. 第 3 期に喘息悪化が認められた場合
3. 既定の投与期間が満了した場合

4) 被験者数

目標組み入れ症例数：900 例（各群 300 例）

組み入れ症例数（無作為化割付例数）：826 例

（プラセボ群 275 例，6 DU 群 274 例，12 DU 群 277 例）

5) 主な組み入れ基準

1. 対象被験者

HDM アレルギー性喘息患者（HDM アレルギー性鼻炎の合併の有無は問わない）

2. 選択基準

治験に係わる最初の検査を実施する前に被験者となるべき者（未成年者の場合は，被験者となるべき者及びその代諾者）より同意を文書で取得した。同意取得日から治験薬投与開始日までの間に実施する調査において，以下の基準を満たす患者を対象とした。

- 同意取得日の満年齢が 18 歳以上 65 歳未満の男性又は女性患者
- 同意取得日から観察開始日までに測定された HDM に対する特異的 IgE 抗体（*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の間, 又は同意取得日の前 1 年以内に実施された HDM アレルゲンスクラッチテスト又は HDM アレルゲンプリックテストが陽性の患者
- 観察開始日の前 6 ヵ月以上喘息症状のコントロールを目的として配合剤を含む吸入ステロイド薬（ICS）を使用している患者
- 治験薬投与開始時の ICS の 1 日投与量がフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 200～400 μg の範囲にある患者
- 治験薬投与開始日までに可逆性気道閉塞が認められた患者
  なお，同意取得時から治験薬投与開始日までに確認する場合には，以下の項目のうち 1 つを満たすこと
  - 短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬（SABA）投与後にスパイロメトリーによる 1 秒量（$FEV_1$）が 12%以上かつ絶対量で 200 mL 以上改善
  - SABA 投与後のピークフロー（PEF）の改善が 20%超
  - PEF の日内変動が 20%超
- 観察開始時の喘息コントロールレベルが ACQ スコアで平均 1.0 以上の患者（観察開始日前 7 日間に長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬（LABA）を使用している場合には平均 0.85 以上）
- 治験薬投与開始時の喘息コントロールレベルが ACQ スコアで平均 1.0～1.5 の患者
- 観察開始時の $FEV_1$ が予測値の 70%を超える患者
- 治験薬投与開始日の前 2 週間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，観察開始日及び治験薬投与開始日の妊娠検査が陰性の患者

3. 主な除外基準

- 定期的に曝露されている抗原（HDM を除く）により，通年的に喘息症状又は鼻炎症状を有する患者
- 観察開始日の前 5 年以内に，HDM アレルゲンを含有する治療薬（ハウスダスト等）を用いた免疫療法を 1 ヵ月以上実施した患者
- 観察開始日に，HDM アレルゲンを含有する治療薬以外の免疫療法を実施している患者
- 免疫療法で重篤な副作用の発現歴のある患者
- 観察開始日の前 3 ヵ月以内に喘息悪化により入院をした患者
- 免疫系に影響を及ぼす全身性疾患（自己免疫疾患，免疫複合体病，免疫不全症等）を合併している患者
- 本剤の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすと考えられる呼吸器疾患（COPD 等）を合併している患者
- TO-203 錠の服薬経験のある患者

6) 治験薬

| 製剤 | 含量 | ロット番号* |
|---|---|---|
| TO-203 錠 プラセボ<br>漸増期用及び維持期用 | － | 203P-AS-Z-2，203P-AS-Z-6，203P-AS-I，203P-AS-IS |
| TO-203 錠 2 DU 漸増期用 | 2 DU | 203A-AS-Z-2 |
| TO-203 錠 6 DU 漸増期用 | 6 DU | 203A-AS-Z-6-1 |
| TO-203 錠 6 DU 維持期用（1 回目割付） | 6 DU | 203A-AS-I-6-1，203A-AS-I-6-2 |
| TO-203 錠 12 DU 維持期用（1 回目割付） | 12 DU | 203A-AS-I-12-1，203A-AS-I-12-2 |
| TO-203 錠 6 DU 維持期用（2 回目割付） | 6 DU | 203A-AS-I-6-1S，203A-AS-I-6-4S |
| TO-203 錠 12 DU 維持期用（2 回目割付） | 12 DU | 203A-AS-I-12-2S，203A-AS-I-12-5S |

* : TO-203 錠プラセボの漸増期用及び維持期用は ALK 社から輸入した同一ロットのものであるが，1 週目，2 週目の漸増期用及び 1 回目，2 回目割り付けの維持期用に鳥居薬品で個々にロット番号を付した。

7) 安全性の評価基準

発現した有害事象について，有害事象の名称，発現日，治療の有無・治療法，治験薬の処方変更，重篤度，重症度，因果関係，転帰を調査した。調査期間は治験薬投与開始時より投与終了日（Visit 24）又は終了時*・中止時の観察終了時までとした。

* : 第 3 期開始時に ACQ > 1.5 の場合又は第 3 期に喘息悪化が認められた場合は投与を終了した。

有害事象には以下のものを含めた。なお，喘息症状の悪化が認められた場合の取り扱いとして，第 2 期においては通常の喘息症状の変動範囲内ではないと判断された場合，第 3 期においては重篤に該当すると判断された場合は有害事象とした。

- 自覚症状，他覚所見で新たな異常が発現した場合
- 臨床検査，生理検査等で臨床上問題となる変動が発現した場合
- 治験薬投与開始前から認められていた症状，臨床検査，生理検査での異常が増悪し，何らかの処置を行った場合，あるいはこれらの症状又は異常の増悪が医学的に悪化であると判断された場合

有害事象の分類

重篤度：「重篤」，「非重篤」の 2 段階

重症度：「軽度」，「中等度」，「高度」の 3 段階

因果関係：「関連あり」，「関連あるかもしれない」，「関連なし」の 3 段階

「関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された事象は「副作用」とした。

### 2.7.6.6.2　統計及び解析手法

(1) 安全性の解析

1) 統計学的解析

安全性評価項目について統計学的解析は実施しなかった。

2) 安全性解析対象集団

少なくとも 1 回以上治験薬が投与され安全性の評価を受けたすべての被験者

3) 有害事象の集計

症例報告書に記載された有害事象名は MedDRA/J V.[redacted] の下層語（lowest level term : LLT）に読み替えて表記した。集計・分析に際しては，基本語（preferred term : PT）又は器官別大分類（system organ class : SOC）を用いた。

治験薬と有害事象との因果関係は，3 段階（関連あり，関連あるかもしれない，関連なし）で評価を行い，「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と判定されたものを副作用とし，有害事象と同様な解析を行った。

有害事象は，被験者別，PT 別，SOC 別，又は発現頻度順に集計し評価した。また，有害事象の重症度を，軽度，中等度，高度の 3 段階に分類し，重症度別に有害事象を集計し評価した。さらに，本治験は舌下投与後に飲み込む方法で実施したため，投与部位である口腔内所見関連の有害事象についても集計し評価を行った。

有害事象の重篤度は，平成 22 年 7 月 29 日発出の「副作用等報告に関する Q&A についての改訂について」（厚生労働省医薬食品局審査管理課，同安全対策課）の基準に従い，重篤又は非重篤に分類した。重篤な有害事象は，被験者ごとに年齢，性別，有害事象名，因果関係，転帰などを一覧に示した。また，治験薬の投与中止の原因となった有害事象，休薬の原因となった副作用に加え，アナフィラキシー反応及び喘息を重要な有害事象と定義し，同様に一覧に示した。

同一被験者に同一事象が複数回発現した場合には，発現被験者数は 1 例と数えるものとし，重症度は観察されたうちで最も高い程度を，重篤度は重篤なものを，治験薬との因果関係は最も強い関連性のあるものを集計した。

有害事象発現までの日数は「有害事象発現日」－「治験薬投与開始日」＋1 とし，有害事象の持続期間は「有害事象消失日（転帰日）」－「有害事象発現日」＋1 とした。

有害事象及び副作用は，それぞれの項目について投与群別に集計し，TO-203 舌下錠の安全性について検討した。

4) 臨床検査及び生理検査

臨床検査及び生理検査における安全性の評価は，治験薬投与前及び投与後，それぞれ 1 回以上の検査が実施された被験者を対象に行った。臨床検査及び生理検査結果は，それぞれの項目について投与群別に集計し，TO-203 舌下錠の安全性について評価した。

### 2.7.6.6.3 安全性の評価

(1) 安全性解析対象例

無作為割り付けされた症例はいずれも少なくとも 1 回治験薬が投与され，安全性の評価が行われたため，無作為割り付けされたすべての症例が安全性解析対象集団となった。

なお，本治験では 1 例の同一被験者が 2 つの施設で登録され，重複症例となったことが判明した（2.7.6.6.3 項の (11)参照）。当該被験者は 2 つの治験薬（プラセボ及び 12 DU）の投与を受け，GCP 違反症例となったため安全性の解析対象から除外し，当該被験者に発現した有害事象については別途記載した。したがって，本治験における安全性解析対象症例数は，プラセボ群 274 例，6 DU 群 274 例，12 DU 群 276 例，合計 824 例となった（表 2.7.6.6-1）。

**表 2.7.6.6-1　　症例数の内訳**

| | プラセボ | 6 DU | 12 DU | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 無作為化症例数（割付症例数） | 275 | 274 | 277 | 826 |
| 第 3 期移行症例数 | 246 | 237 | 238 | 721 |
| 試験を完了した被験者* | 237 | 229 | 227 | 693 |
| 安全性解析対象除外症例数 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 安全性解析対象症例数 | 274 | 274 | 276 | 824 |

*：第 3 期において喘息悪化を発現し治験を終了した被験者，及び喘息の悪化なく治験を完遂した被験者
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.1-1

(2) 被験者背景

安全性解析対象集団の被験者背景において投与群間に特筆すべき違いは認められなかった（表 2.7.6.6-2）。

**表 2.7.6.6-2 安全性解析対象集団の主な被験者背景**

| 項目 | | プラセボ (274 例) | 6 DU (274 例) | 12 DU (276 例) | 実薬合計 (550 例) | 合計 (824 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男 | 149(54.4%) | 142(51.8%) | 130(47.1%) | 272(49.5%) | 421(51.1%) |
| | 女 | 125(45.6%) | 132(48.2%) | 146(52.9%) | 278(50.5%) | 403(48.9%) |
| 年齢（歳） | Mean±SD | 37.9±9.4 | 38.4±10.6 | 38.3±9.9 | 38.3±10.3 | 38.2±10.0 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 165.41±8.56 | 164.01±8.50 | 164.16±8.57 | 164.08±8.53 | 164.53±8.56 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 63.65±12.58 | 63.08±12.11 | 63.81±13.79 | 63.45±12.97 | 63.51±12.83 |
| 罹病期間（年） | Mean±SD | 17.5±13.5 | 17.3±13.0 | 17.4±13.3 | 17.4±13.1 | 17.4±13.3 |
| 発症年齢（歳） | Mean±SD | 19.5±15.2 | 20.1±15.4 | 19.9±15.5 | 20.0±15.4 | 19.8±15.4 |
| 免疫療法の施行歴 | 有 | 13(4.7%) | 11(4.0%) | 12(4.3%) | 23(4.2%) | 36(4.4%) |
| | 無 | 261(95.3%) | 263(96.0%) | 264(95.7%) | 527(95.8%) | 788(95.6%) |
| アレルギー疾患の既往歴及び合併症 | 有 | 233(85.0%) | 238(86.9%) | 240(87.0%) | 478(86.9%) | 711(86.3%) |
| | 無 | 41(15.0%) | 36(13.1%) | 36(13.0%) | 72(13.1%) | 113(13.7%) |
| 特異的 IgE 抗体（*Der far*） | Class 3 以下 | 103(37.6%) | 80(29.2%) | 90(32.6%) | 170(30.9%) | 273(33.1%) |
| | Class 4 | 88(32.1%) | 94(34.3%) | 96(34.8%) | 190(34.5%) | 278(33.7%) |
| | Class 5 | 41(15.0%) | 54(19.7%) | 48(17.4%) | 102(18.5%) | 143(17.4%) |
| | Class 6 | 42(15.3%) | 46(16.8%) | 42(15.2%) | 88(16.0%) | 130(15.8%) |
| 特異的 IgE 抗体（*Der pte*） | Class 3 以下 | 103(37.6%) | 86(31.4%) | 94(34.1%) | 180(32.7%) | 283(34.3%) |
| | Class 4 | 77(28.1%) | 83(30.3%) | 92(33.3%) | 175(31.8%) | 252(30.6%) |
| | Class 5 | 47(17.2%) | 56(20.4%) | 46(16.7%) | 102(18.5%) | 149(18.1%) |
| | Class 6 | 47(17.2%) | 49(17.9%) | 44(15.9%) | 93(16.9%) | 140(17.0%) |
| アレルゲン感作状況（Class 2 以上が陽性） | HDM 単独感作 | 47(17.2%) | 33(12.0%) | 31(11.2%) | 64(11.6%) | 111(13.5%) |
| | 重複 1，2 | 84(30.7%) | 88(32.1%) | 90(32.6%) | 178(32.4%) | 262(31.8%) |
| | 重複 3，4 | 61(22.3%) | 68(24.8%) | 66(23.9%) | 134(24.4%) | 195(23.7%) |
| | 重複 5，6 | 34(12.4%) | 38(13.9%) | 36(13.0%) | 74(13.5%) | 108(13.1%) |
| | 重複 7，8 | 22(8.0%) | 18(6.6%) | 29(10.5%) | 47(8.5%) | 69(8.4%) |
| | 重複 9 以上 | 26(9.5%) | 29(10.6%) | 24(8.7%) | 53(9.6%) | 79(9.6%) |
| Visit 2 時点に使用されていた ICS 1 日量（μg/日） | 200 | 71(25.9%) | 58(21.2%) | 68(24.6%) | 126(22.9%) | 197(23.9%) |
| | 300 | 2(0.7%) | 0(0.0%) | 1(0.4%) | 1(0.2%) | 3(0.4%) |
| | 400 | 201(73.4%) | 216(78.8%) | 207(75.0%) | 423(76.9%) | 624(75.7%) |
| アレルギー性鼻炎合併の有無 | 有（通年性のみ） | 54(19.7%) | 62(22.6%) | 56(20.3%) | 118(21.5%) | 172(20.9%) |
| | 有（季節性のみ） | 96(35.0%) | 84(30.7%) | 99(35.9%) | 183(33.3%) | 279(33.9%) |
| | 有（通年性及び季節性） | 64(23.4%) | 73(26.6%) | 69(25.0%) | 142(25.8%) | 206(25.0%) |
| | 無 | 60(21.9%) | 55(20.1%) | 52(18.8%) | 107(19.5%) | 167(20.3%) |
| Visit 2 における ACQ 合計点* | 7 | 100(36.5%) | 86(31.4%) | 81(29.3%) | 167(30.4%) | 267(32.4%) |
| | 8 | 60(21.9%) | 66(24.1%) | 67(24.3%) | 133(24.2%) | 193(23.4%) |
| | 9 | 45(16.4%) | 50(18.2%) | 53(19.2%) | 103(18.7%) | 148(18.0%) |
| | 10 | 69(25.2%) | 72(26.3%) | 75(27.2%) | 147(26.7%) | 216(26.2%) |

*：ACQ 7 項目の平均点である ACQ スコアは，ACQ 合計点を 7 で割ることにより算出される。

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.1-2

(3) 治験薬が投与された被験者数，期間，用量

本治験において治験薬が投与された被験者数，期間，用量を表 2.7.6.6-3 に示した。

**表 2.7.6.6-3　　治験薬が投与された被験者数，期間，用量（安全性解析対象集団）**

| 投与期間（週）[*1] | プラセボ（274 例） | | 6 DU（274 例）[*2] | | 12 DU（276 例）[*3] | | 実薬合計（550 例） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 割合（%） | 例数 | 割合（%） | 例数 | 割合（%） | 例数 | 割合（%） |
| 0< ≤2 | 2 | 0.7 | 2 | 0.7 | 4 | 1.4 | 6 | 1.1 |
| 2< ≤4 | 0 | 0.0 | 4 | 1.5 | 2 | 0.7 | 6 | 1.1 |
| 4< ≤8 | 2 | 0.7 | 4 | 1.5 | 4 | 1.4 | 8 | 1.5 |
| 8< ≤12 | 1 | 0.4 | 3 | 1.1 | 0 | 0.0 | 3 | 0.5 |
| 12< ≤24 | 2 | 0.7 | 6 | 2.2 | 8 | 2.9 | 14 | 2.5 |
| 24< ≤36 | 14 | 5.1 | 7 | 2.6 | 10 | 3.6 | 17 | 3.1 |
| 36< ≤48 | 37 | 13.5 | 32 | 11.7 | 46 | 16.7 | 78 | 14.2 |
| 48< ≤60 | 66 | 24.1 | 70 | 25.5 | 58 | 21.0 | 128 | 23.3 |
| 60< ≤72 | 116 | 42.3 | 105 | 38.3 | 102 | 37.0 | 207 | 37.6 |
| 72< | 34 | 12.4 | 41 | 15.0 | 42 | 15.2 | 83 | 15.1 |

*1 （最終投与日－投与開始日＋1）／7 により計算
*2 6 DU 群：1 週目は 2 DU，2 週目以降は 6 DU を投与
*3 12 DU 群：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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.2-1

(4) 有害事象の要約

有害事象を発現した被験者数の内訳を表 2.7.6.6-4 に示した。

本治験では, すべての被験者 824 例のうち, 有害事象が 766 例（93.0%）, 副作用が 429 例（52.1%）に認められた。

死亡例はなく，その他の重篤な有害事象が 28 例（3.4%）に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象（重篤な副作用）は 1 例（0.1%）に認められた。

他の重要な有害事象として，治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）が 29 例（3.5%），治験薬の休薬に至った副作用（重篤な有害事象を除く）が 20 例（2.4%），喘息が計 156 例（18.9%）に認められた。本治験ではアナフィラキシー反応は発現しなかった。

**表 2.7.6.6-4 有害事象を発現した被験者数の内訳**

| | プラセボ (274 例) | | 6 DU (274 例) | | 12 DU (276 例) | | 実薬合計 (550 例) | | 合計 (824 例) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 有害事象 | 243 | 88.7 | 257 | 93.8 | 266 | 96.4 | 523 | 95.1 | 766 | 93.0 |
| 副作用 | 72 | 26.3 | 172 | 62.8 | 185 | 67.0 | 357 | 64.9 | 429 | 52.1 |
| 死亡 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 重篤な有害事象 | 11 | 4.0 | 7 | 2.6 | 10 | 3.6 | 17 | 3.1 | 28 | 3.4 |
| 重篤な副作用 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.1 |
| 他の重要な有害事象（重篤な有害事象を除く） | 57 | 20.8 | 57 | 20.8 | 71 | 25.7 | 128 | 23.3 | 185 | 22.5 |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く） | 7 | 2.6 | 8 | 2.9 | 14 | 5.1 | 22 | 4.0 | 29 | 3.5 |
| 治験薬の休薬に至った副作用（重篤な副作用を除く） | 8 | 2.9 | 7 | 2.6 | 5 | 1.8 | 12 | 2.2 | 20 | 2.4 |
| アナフィラキシー反応 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 喘息* | 50 | 18.2 | 46 | 16.8 | 60 | 21.7 | 106 | 19.3 | 156 | 18.9 |

N：発現例数，%：発現率
*：第 2 期において発現した喘息悪化を喘息の有害事象とした。なお，喘息の発現例数には，治験薬の投与中止に至った有害事象としての喘息，及び治験薬の休薬に至った副作用としての喘息を発現した被験者も含めた。
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-1

(5) 有害事象及び副作用

1) 有害事象及び副作用の発現状況

本治験における有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.6-5 に示した。

本治験では，有害事象が，プラセボ群に 243 例（88.7%）1091 件，6 DU 群に 257 例（93.8%）1385 件，12 DU 群に 266 例（96.4%）1495 件，計 766 例（93.0%）3971 件認められた。また，因果関係の否定できない有害事象（副作用）が，プラセボ群に 72 例（26.3%）138 件，6 DU 群に 172 例（62.8%）371 件，12 DU 群に 185 例（67.0%）413 件，計 429 例（52.1%）922 件認められた。

有害事象発現率はプラセボ群（88.7%）に比べ 6 DU 群（93.8%）及び 12 DU 群（96.4%）でやや高く，また，有害事象発現件数で見た場合でも，プラセボ群（1091 件）に比べ，6 DU 群（1385 件）及び 12 DU 群（1495 件）でやや多かった。

一方，副作用発現率はプラセボ群（26.3%）に比べ，6 DU 群（62.8%）及び 12 DU 群（67.0%）で高く，また，副作用発現件数で見た場合でもプラセボ群（138 件）に比べ，6 DU 群（371 件）及び 12 DU 群（413 件）で多かった。

有害事象及び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 2.7.6.6-5 有害事象及び副作用の発現状況**

| | 有害事象 | | | 副作用 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| プラセボ（274 例） | 1091 | 243 | 88.7 | 138 | 72 | 26.3 |
| 6 DU（274 例） | 1385 | 257 | 93.8 | 371 | 172 | 62.8 |
| 12 DU（276 例） | 1495 | 266 | 96.4 | 413 | 185 | 67.0 |
| 実薬合計（550 例） | 2880 | 523 | 95.1 | 784 | 357 | 64.9 |
| 合計（824 例） | 3971 | 766 | 93.0 | 922 | 429 | 52.1 |

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-2

2) SOC 別有害事象及び副作用の発現状況

1. SOC 別有害事象の発現状況

実薬合計で 5%以上の発現率を示した SOC 別有害事象は，「感染症および寄生虫症」（72.4%，プラセボ：74.5%），「胃腸障害」（60.7%，プラセボ：25.9%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（48.5%，プラセボ：37.2%），「皮膚および皮下組織障害」（16.5%，プラセボ：16.1%），「耳および迷路障害」（9.8%，プラセボ：5.1%），「筋骨格系および結合組織障害」（9.6%，プラセボ：10.6%），「神経系障害」（9.3%，プラセボ：9.9%），「臨床検査」（9.1%，プラセボ：8.4%），「傷害，中毒および処置合併症」（8.2%，プラセボ：5.1%），「眼障害」（6.5%，プラセボ：6.2%）であった。

プラセボ群に比べ，実薬合計で発現率が 5%以上高かった SOC 別有害事象は，「胃腸障害」（差：34.8%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（差：11.3%）であった。一方，実薬合計に比べ，プラセボ群で発現率が 5%以上高かった SOC 別有害事象はなかった。

2. SOC 別副作用の発現状況

SOC 別副作用の発現状況を，実薬合計における発現率順に表 2.7.6.6-6 に示した。

実薬合計で 5%以上の発現率を示した SOC 別副作用は，「胃腸障害」（53.8%，プラセボ：11.3%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（22.4%，プラセボ：7.3%），「耳および迷路障害」（9.1%，プラセボ：1.5%）であった。これらの SOC 別副作用の発現率は，プラセボ群に比べ，いずれも 5%以上高かった（差：それぞれ 42.5%，15.1%，7.6%）。

SOC 別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 2.7.6.6-6　　SOC 別副作用の発現状況**

| 副作用名（SOC） | プラセボ（274 例） | | | 6 DU（274 例） | | | 12 DU（276 例） | | | 実薬合計（550 例） | | | 合計（824 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 胃腸障害 | 38 | 31 | 11.3 | 225 | 141 | 51.5 | 251 | 155 | 56.2 | 476 | 296 | 53.8 | 514 | 327 | 39.7 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 27 | 20 | 7.3 | 70 | 57 | 20.8 | 87 | 66 | 23.9 | 157 | 123 | 22.4 | 184 | 143 | 17.4 |
| 耳および迷路障害 | 4 | 4 | 1.5 | 23 | 21 | 7.7 | 31 | 29 | 10.5 | 54 | 50 | 9.1 | 58 | 54 | 6.6 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 19 | 14 | 5.1 | 17 | 15 | 5.5 | 12 | 9 | 3.3 | 29 | 24 | 4.4 | 48 | 38 | 4.6 |
| 臨床検査 | 17 | 7 | 2.6 | 11 | 6 | 2.2 | 10 | 8 | 2.9 | 21 | 14 | 2.5 | 38 | 21 | 2.5 |
| 神経系障害 | 12 | 8 | 2.9 | 8 | 6 | 2.2 | 4 | 4 | 1.4 | 12 | 10 | 1.8 | 24 | 18 | 2.2 |
| 眼障害 | 4 | 4 | 1.5 | 2 | 2 | 0.7 | 9 | 7 | 2.5 | 11 | 9 | 1.6 | 15 | 13 | 1.6 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 | 2 | 0.7 | 4 | 4 | 1.5 | 3 | 2 | 0.7 | 7 | 6 | 1.1 | 9 | 8 | 1.0 |
| 感染症および寄生虫症 | 6 | 4 | 1.5 | 5 | 3 | 1.1 | 1 | 1 | 0.4 | 6 | 4 | 0.7 | 12 | 8 | 1.0 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 2 | 2 | 0.4 | 2 | 2 | 0.2 |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 2 | 2 | 0.4 | 2 | 2 | 0.2 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 2 | 2 | 0.4 | 2 | 2 | 0.2 |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 血管障害 | 4 | 2 | 0.7 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 5 | 3 | 0.4 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 2 | 2 | 0.2 |
| 肝胆道系障害 | 3 | 3 | 1.1 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 3 | 0.4 |
| 腎および尿路障害 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
一人の被験者に，同一の SOC に属する異なる PT の副作用が発現した場合には，その SOC における発現例数は 1 として集計
一人の被験者に，異なる SOC に属する副作用が発現した場合には，それぞれの SOC について発現例数を 1 として集計
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-3

3. 発現率が高かった SOC 別有害事象及び SOC 別副作用の内訳

実薬合計において発現率が高かった上位 3 つの SOC 別有害事象及びその内訳（上位 3 つの PT）を表 2.7.6.6-7 に示した。

実薬投与群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別有害事象のうち，「感染症および寄生虫症」に属する有害事象は感冒に関連した事象であった。一方，「胃腸障害」に属する有害事象は，いずれも投与部位に関連した局所反応であった。また，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」としては喘息の発現率が最も高く，続いて上気道の炎症，咽喉刺激感であった。

**表 2.7.6.6-7　　発現率が高かった上位 3 つの SOC 別有害事象の内訳（上位 3 つの PT）**

| 有害事象名 | | 実薬合計（550 例） | | |
|---|---|---|---|---|
| **SOC** | **PT** | **発現件数** | **発現例数** | **発現率（%）** |
| 感染症および寄生虫症 | | 1095 | 398 | 72.4 |
| | 鼻咽頭炎 | 624 | 301 | 54.7 |
| | 咽頭炎 | 107 | 78 | 14.2 |
| | 気管支炎 | 107 | 71 | 12.9 |
| 胃腸障害 | | 641 | 334 | 60.7 |
| | 口腔内不快感 | 126 | 110 | 20.0 |
| | 口腔そう痒症 | 76 | 74 | 13.5 |
| | 口腔浮腫 | 80 | 71 | 12.9 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | 551 | 267 | 48.5 |
| | 喘息 | 201 | 106 | 19.3 |
| | 上気道の炎症 | 146 | 81 | 14.7 |
| | 咽喉刺激感 | 64 | 61 | 11.1 |

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-4

同様に，実薬合計において発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用及びその内訳（上位 3 つの PT）を表 2.7.6.6-8 に示した。

実薬合計で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用の多くは投与部位に関連した局所反応であった。「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に属する副作用としての喘息は 1.5%の被験者に認められた。また，本治験で 3 番目に発現率が高かった「耳および迷路障害」に属する副作用は，ほとんどが耳そう痒症であった。

**表 2.7.6.6-8　　発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用の内訳（上位 3 つの PT）**

| 副作用名 | | 実薬合計（550 例） | | |
|---|---|---|---|---|
| **SOC** | **PT** | **発現件数** | **発現例数** | **発現率（%）** |
| 胃腸障害 | | 476 | 296 | 53.8 |
| | 口腔内不快感 | 125 | 109 | 19.8 |
| | 口腔そう痒症 | 76 | 74 | 13.5 |
| | 口腔浮腫 | 80 | 71 | 12.9 |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | 157 | 123 | 22.4 |
| | 咽喉刺激感 | 64 | 61 | 11.1 |
| | 口腔咽頭不快感 | 57 | 50 | 9.1 |
| | 喘息 | 11 | 8 | 1.5 |
| 耳および迷路障害* | | 54 | 50 | 9.1 |
| | 耳そう痒症 | 47 | 44 | 8.0 |
| | — | — | — | — |
| | — | — | — | — |

* 耳そう痒症以外は発現率が低いため本表には記載しない。
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-5

3) 有害事象及び副作用の重症度別発現状況

有害事象及び副作用の重症度別発現状況を表 2.7.6.6-9 に示した。

**表 2.7.6.6-9　　有害事象及び副作用の重症度別発現状況**

| | 有害事象 | | | | | | | | | 副作用 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | | 軽度 | | | 中等度 | | | 高度 | | |
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| プラセボ（274 例） | 964 | 168 | 61.3 | 123 | 73 | 26.6 | 4 | 2 | 0.7 | 126 | 63 | 23.0 | 9 | 8 | 2.9 | 3 | 1 | 0.4 |
| 6 DU（274 例） | 1254 | 181 | 66.1 | 130 | 75 | 27.4 | 1 | 1 | 0.4 | 358 | 162 | 59.1 | 13 | 10 | 3.6 | 0 | 0 | 0.0 |
| 12 DU（276 例） | 1334 | 175 | 63.4 | 154 | 87 | 31.5 | 7 | 4 | 1.4 | 395 | 171 | 62.0 | 18 | 14 | 5.1 | 0 | 0 | 0.0 |
| 実薬合計（550 例） | 2588 | 356 | 64.7 | 284 | 162 | 29.5 | 8 | 5 | 0.9 | 753 | 333 | 60.5 | 31 | 24 | 4.4 | 0 | 0 | 0.0 |
| 合計（824 例） | 3552 | 524 | 63.6 | 407 | 235 | 28.5 | 12 | 7 | 0.8 | 879 | 396 | 48.1 | 40 | 32 | 3.9 | 3 | 1 | 0.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-6

1. 有害事象

高度の有害事象が，プラセボ群に 2 例（0.7%）4 件，6 DU 群に 1 例（0.4%）1 件，12 DU 群に 4 例（1.4%）7 件，計 7 例（0.8%）12 件発現した。その内訳を表 2.7.6.6-10 に示した。

高度の有害事象発現率はプラセボ群（0.7%）と実薬投与群（0.9%）で大きな差はなかった。また，高度の有害事象発現率は，6 DU 群（0.4%）に比べ，12 DU 群（1.4%）でやや高かった。

本治験で発現したすべての有害事象のうち 89.4%（3552 件/3971 件）が軽度であった（表 2.7.6.6-9）。

**表 2.7.6.6-10　　重症度が高度の有害事象の内訳**

| 有害事象名（PT） | プラセボ（274 例） | | | 6 DU（274 例） | | | 12 DU（276 例） | | | 実薬合計（550 例） | | | 合計（824 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 合計 | 4 | 2 | 0.7 | 1 | 1 | 0.4 | 7 | 4 | 1.4 | 8 | 5 | 0.9 | 12 | 7 | 0.8 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 0.4 | － | － | － | 2 | 2 | 0.7 | 2 | 2 | 0.4 | 3 | 3 | 0.4 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 0.4 | － | － | － | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 | 2 | 2 | 0.2 |
| 上腕骨骨折 | － | － | － | 1 | 1 | 0.4 | － | － | － | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 胃癌 | － | － | － | － | － | － | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 背部痛 | － | － | － | － | － | － | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 肝機能異常 | － | － | － | － | － | － | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 肝障害 | － | － | － | － | － | － | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 憩室炎 | 1 | 1 | 0.4 | － | － | － | － | － | － | － | － | － | 1 | 1 | 0.1 |
| 自己免疫性肝炎 | 1 | 1 | 0.4 | － | － | － | － | － | － | － | － | － | 1 | 1 | 0.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-7

2. 副作用

高度の副作用がプラセボ群に 1 例（0.4%）3 件発現した。本治験では，実薬投与群には高度の副作用は発現しなかった。高度の副作用の内訳を表 2.7.6.6-11 に示した。

同一被験者に認められたこれらの事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，自己免疫性肝炎であった。

本治験で発現したすべての副作用のうち 95.3%（879 件/922 件）が軽度であった（表 2.7.6.6-9）。

**表 2.7.6.6-11　　重症度が高度の副作用の内訳**

| 副作用名（SOC） | プラセボ（274 例） | | | 6 DU（274 例） | | | 12 DU（276 例） | | | 実薬合計（550 例） | | | 合計（824 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 合計 | 3 | 1 | 0.4 | － | － | － | － | － | － | － | － | － | 3 | 1 | 0.1 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 0.4 | － | － | － | － | － | － | － | － | － | 1 | 1 | 0.1 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | 0.4 | － | － | － | － | － | － | － | － | － | 1 | 1 | 0.1 |
| 自己免疫性肝炎 | 1 | 1 | 0.4 | － | － | － | － | － | － | － | － | － | 1 | 1 | 0.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-8

4) 有害事象及び副作用の発現時期

有害事象及び副作用の発現時期を検討するため，治験薬投与開始日から 2 週以内，2 週を超え 4 週以内, 4 週を超え 8 週以内, 8 週を超え 12 週以内, 以後は 12 週間隔で期間を区切り，有害事象及び副作用の発現時期を検討した。

1. 有害事象の発現時期

有害事象の期間別発現件数を表 2.7.6.6-12 に示した。

有害事象は，治験薬投与開始 2 週以内に全体の 16.7%（664 件/3971 件）が発現し，4 週以内では全体の 23.8%（944 件/3971 件）の有害事象が発現した。以後，単位期間当たりの有害事象発現件数は徐々に減少する傾向を示した。

有害事象の発現時期において，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.6.6-12　　有害事象の期間別発現件数**

| 投与群 | 有害事象発現件数 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≤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< ≤60 週 | 60 週< ≤72 週 | 72 週< | 全期間 |
| プラセボ（274 例） | 102 | 54 | 74 | 76 | 224 | 195 | 164 | 130 | 64 | 8 | 1091 |
| 6 DU（274 例） | 274 | 97 | 107 | 83 | 215 | 182 | 182 | 159 | 63 | 23 | 1385 |
| 12 DU（276 例） | 288 | 129 | 110 | 104 | 237 | 200 | 205 | 149 | 65 | 8 | 1495 |
| 実薬合計（550 例） | 562 | 226 | 217 | 187 | 452 | 382 | 387 | 308 | 128 | 31 | 2880 |
| 合計（824 例） | 664 | 280 | 291 | 263 | 676 | 577 | 551 | 438 | 192 | 39 | 3971 |

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-9

2. 副作用の発現時期

副作用の期間別発現件数を表 2.7.6.6-13 に示した。

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。以後，単位期間当たりの副作用発現件数は減少する傾向を示した。

副作用の発現時期において，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.6.6-13　　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< ≤60 週 | 60 週< ≤72 週 | 72 週< | 全期間 |
| プラセボ（274 例） | 49 | 10 | 11 | 7 | 24 | 10 | 12 | 7 | 8 | 0 | 138 |
| 6 DU（274 例） | 208 | 54 | 20 | 7 | 25 | 22 | 13 | 7 | 6 | 9 | 371 |
| 12 DU（276 例） | 223 | 67 | 30 | 15 | 35 | 13 | 11 | 16 | 3 | 0 | 413 |
| 実薬合計（550 例） | 431 | 121 | 50 | 22 | 60 | 35 | 24 | 23 | 9 | 9 | 784 |
| 合計（824 例） | 480 | 131 | 61 | 29 | 84 | 45 | 36 | 30 | 17 | 9 | 922 |

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-10

5) 比較的頻度の高い有害事象及び副作用

1. 比較的頻度の高い有害事象

本治験で発現した有害事象のうち，実薬合計における発現率が 2%以上の有害事象（比較的頻度の高い有害事象）を表 2.7.6.6-14 に示した。

比較的頻度の高い有害事象は 36 事象あった。

実薬合計で発現率が高かった上位 5 つの有害事象は，鼻咽頭炎（54.7%，プラセボ：56.9%），口腔内不快感（20.0%，プラセボ：4.4%），喘息（19.3%，プラセボ：18.2%），上気道の炎症（14.7%，プラセボ：14.2%），咽頭炎（14.2%，プラセボ：11.3%）であった。

プラセボ群に比べ，実薬合計で 2%以上高い発現率を示した有害事象は，口腔内不快感（差：15.6%），口腔浮腫（差：11.8%），口腔そう痒症（差：11.7%），咽喉刺激感（差：10.4%），口の錯感覚（差：8.4%），耳そう痒症（差：7.6%），口腔咽頭不快感（差：4.7%），咽頭炎（差：2.9%），胃炎（差：2.9%），腹部不快感（差：2.9%），口唇腫脹（差：2.7%），舌腫脹（差：2.5%），胃腸炎（差：2.3%），口唇そう痒症（差：2.0%）であった。これらの多くは投与部位に関連した局所反応であった。

一方，実薬合計に比べ，プラセボ群で 2%以上高い発現率を示した有害事象は，鼻咽頭炎（差：2.2%）であった。

比較的頻度の高い有害事象は，事象（PT）及び発現率において，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.6.6-14　　比較的頻度の高い有害事象（実薬合計で発現率 2%以上）**

| 有害事象名（PT） | プラセボ（274 例） | | | 6 DU（274 例） | | | 12 DU（276 例） | | | 実薬合計（550 例） | | | 合計（824 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 鼻咽頭炎 | 308 | 156 | 56.9 | 297 | 154 | 56.2 | 327 | 147 | 53.3 | 624 | 301 | 54.7 | 932 | 457 | 55.5 |
| 口腔内不快感 | 12 | 12 | 4.4 | 59 | 52 | 19.0 | 67 | 58 | 21.0 | 126 | 110 | 20.0 | 138 | 122 | 14.8 |
| 喘息 | 77 | 50 | 18.2 | 92 | 46 | 16.8 | 109 | 60 | 21.7 | 201 | 106 | 19.3 | 278 | 156 | 18.9 |
| 上気道の炎症 | 54 | 39 | 14.2 | 67 | 41 | 15.0 | 79 | 40 | 14.5 | 146 | 81 | 14.7 | 200 | 120 | 14.6 |
| 咽頭炎 | 48 | 31 | 11.3 | 56 | 43 | 15.7 | 51 | 35 | 12.7 | 107 | 78 | 14.2 | 155 | 109 | 13.2 |
| 口腔そう痒症 | 5 | 5 | 1.8 | 37 | 37 | 13.5 | 39 | 37 | 13.4 | 76 | 74 | 13.5 | 81 | 79 | 9.6 |
| 気管支炎 | 46 | 32 | 11.7 | 48 | 32 | 11.7 | 59 | 39 | 14.1 | 107 | 71 | 12.9 | 153 | 103 | 12.5 |
| 口腔浮腫 | 3 | 3 | 1.1 | 34 | 31 | 11.3 | 46 | 40 | 14.5 | 80 | 71 | 12.9 | 83 | 74 | 9.0 |
| 咽喉刺激感 | 2 | 2 | 0.7 | 29 | 28 | 10.2 | 35 | 33 | 12.0 | 64 | 61 | 11.1 | 66 | 63 | 7.6 |
| 口腔咽頭不快感 | 15 | 14 | 5.1 | 26 | 25 | 9.1 | 35 | 29 | 10.5 | 61 | 54 | 9.8 | 76 | 68 | 8.3 |
| 口の錯感覚 | 2 | 2 | 0.7 | 24 | 22 | 8.0 | 29 | 28 | 10.1 | 53 | 50 | 9.1 | 55 | 52 | 6.3 |
| 胃腸炎 | 19 | 17 | 6.2 | 19 | 18 | 6.6 | 32 | 29 | 10.5 | 51 | 47 | 8.5 | 70 | 64 | 7.8 |
| 耳そう痒症 | 1 | 1 | 0.4 | 21 | 19 | 6.9 | 26 | 25 | 9.1 | 47 | 44 | 8.0 | 48 | 45 | 5.5 |
| インフルエンザ | 26 | 26 | 9.5 | 20 | 19 | 6.9 | 25 | 25 | 9.1 | 45 | 44 | 8.0 | 71 | 70 | 8.5 |
| 頭痛 | 21 | 13 | 4.7 | 16 | 10 | 3.6 | 21 | 18 | 6.5 | 37 | 28 | 5.1 | 58 | 41 | 5.0 |
| 胃炎 | 5 | 5 | 1.8 | 12 | 12 | 4.4 | 15 | 14 | 5.1 | 27 | 26 | 4.7 | 32 | 31 | 3.8 |
| 湿疹 | 10 | 10 | 3.6 | 13 | 12 | 4.4 | 13 | 12 | 4.3 | 26 | 24 | 4.4 | 36 | 34 | 4.1 |
| 口内炎 | 19 | 16 | 5.8 | 16 | 13 | 4.7 | 22 | 10 | 3.6 | 38 | 23 | 4.2 | 57 | 39 | 4.7 |
| 蕁麻疹 | 8 | 8 | 2.9 | 21 | 18 | 6.6 | 5 | 5 | 1.8 | 26 | 23 | 4.2 | 34 | 31 | 3.8 |
| 背部痛 | 13 | 12 | 4.4 | 7 | 7 | 2.6 | 16 | 12 | 4.3 | 23 | 19 | 3.5 | 36 | 31 | 3.8 |
| 腹部不快感 | 2 | 1 | 0.4 | 12 | 8 | 2.9 | 10 | 10 | 3.6 | 22 | 18 | 3.3 | 24 | 19 | 2.3 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 10 | 10 | 3.6 | 8 | 8 | 2.9 | 10 | 10 | 3.6 | 18 | 18 | 3.3 | 28 | 28 | 3.4 |
| 急性副鼻腔炎 | 4 | 4 | 1.5 | 11 | 11 | 4.0 | 12 | 6 | 2.2 | 23 | 17 | 3.1 | 27 | 21 | 2.5 |
| 口唇腫脹 | 0 | 0 | 0.0 | 8 | 7 | 2.6 | 9 | 8 | 2.9 | 17 | 15 | 2.7 | 17 | 15 | 1.8 |
| 上腹部痛 | 6 | 6 | 2.2 | 9 | 8 | 2.9 | 7 | 7 | 2.5 | 16 | 15 | 2.7 | 22 | 21 | 2.5 |
| アレルギー性結膜炎 | 7 | 7 | 2.6 | 8 | 8 | 2.9 | 8 | 6 | 2.2 | 16 | 14 | 2.5 | 23 | 21 | 2.5 |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 0.0 | 5 | 5 | 1.8 | 10 | 9 | 3.3 | 15 | 14 | 2.5 | 15 | 14 | 1.7 |
| 口腔咽頭痛 | 14 | 9 | 3.3 | 10 | 6 | 2.2 | 9 | 7 | 2.5 | 19 | 13 | 2.4 | 33 | 22 | 2.7 |
| 齲歯 | 13 | 9 | 3.3 | 9 | 7 | 2.6 | 7 | 6 | 2.2 | 16 | 13 | 2.4 | 29 | 22 | 2.7 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 8 | 8 | 2.9 | 7 | 7 | 2.6 | 6 | 6 | 2.2 | 13 | 13 | 2.4 | 21 | 21 | 2.5 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 5 | 5 | 1.8 | 3 | 3 | 1.1 | 10 | 10 | 3.6 | 13 | 13 | 2.4 | 18 | 18 | 2.2 |
| 扁桃炎 | 6 | 3 | 1.1 | 6 | 6 | 2.2 | 8 | 6 | 2.2 | 14 | 12 | 2.2 | 20 | 15 | 1.8 |
| アレルギー性鼻炎 | 5 | 5 | 1.8 | 9 | 9 | 3.3 | 3 | 3 | 1.1 | 12 | 12 | 2.2 | 17 | 17 | 2.1 |
| アトピー性皮膚炎 | 9 | 5 | 1.8 | 8 | 6 | 2.2 | 5 | 5 | 1.8 | 13 | 11 | 2.0 | 22 | 16 | 1.9 |
| 発声障害 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 10 | 10 | 3.6 | 11 | 11 | 2.0 | 12 | 12 | 1.5 |
| 口唇そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 5 | 5 | 1.8 | 6 | 6 | 2.2 | 11 | 11 | 2.0 | 11 | 11 | 1.3 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-11

2. 比較的頻度の高い副作用

本治験で発現した副作用のうち，実薬合計における発現率が 2%以上の副作用（比較的頻度の高い副作用）を表 2.7.6.6-15 に示した。

比較的頻度の高い副作用は 12 事象あった。

実薬合計で発現率が高かった上位 5 つの副作用は，口腔内不快感（19.8%，プラセボ：4.0%），口腔そう痒症（13.5%，プラセボ：1.8%），口腔浮腫（12.9%，プラセボ：1.1%），咽喉刺激感（11.1%，プラセボ：0.7%），口腔咽頭不快感（9.1%，プラセボ：4.0%）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。

プラセボ群に比べ，実薬合計で 2%以上高い発現率を示した事象は，口腔内不快感（差：15.8%），口腔浮腫（差：11.8%），口腔そう痒症（差：11.7%），咽喉刺激感（差：10.4%），口の錯感覚（差：8.4%），耳そう痒症（差：7.6%），口腔咽頭不快感（差：5.1%），口唇腫脹（差：2.7%），舌腫脹（差：2.5%），腹部不快感（差：2.0%），口唇そう痒症（差：2.0%）であった。

一方，実薬合計に比べ，プラセボ群で 2%以上高い発現率を示した副作用はなかった。

比較的頻度の高い副作用は，事象（PT）及び発現率において，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

**表 2.7.6.6-15　　比較的頻度の高い副作用（実薬合計で発現率 2%以上）**

| 副作用名（PT） | プラセボ（274 例） | | | 6 DU（274 例） | | | 12 DU（276 例） | | | 実薬合計（550 例） | | | 合計（824 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 口腔内不快感 | 11 | 11 | 4.0 | 59 | 52 | 19.0 | 66 | 57 | 20.7 | 125 | 109 | 19.8 | 136 | 120 | 14.6 |
| 口腔そう痒症 | 5 | 5 | 1.8 | 37 | 37 | 13.5 | 39 | 37 | 13.4 | 76 | 74 | 13.5 | 81 | 79 | 9.6 |
| 口腔浮腫 | 3 | 3 | 1.1 | 34 | 31 | 11.3 | 46 | 40 | 14.5 | 80 | 71 | 12.9 | 83 | 74 | 9.0 |
| 咽喉刺激感 | 2 | 2 | 0.7 | 29 | 28 | 10.2 | 35 | 33 | 12.0 | 64 | 61 | 11.1 | 66 | 63 | 7.6 |
| 口腔咽頭不快感 | 11 | 11 | 4.0 | 23 | 22 | 8.0 | 34 | 28 | 10.1 | 57 | 50 | 9.1 | 68 | 61 | 7.4 |
| 口の錯感覚 | 2 | 2 | 0.7 | 24 | 22 | 8.0 | 29 | 28 | 10.1 | 53 | 50 | 9.1 | 55 | 52 | 6.3 |
| 耳そう痒症 | 1 | 1 | 0.4 | 21 | 19 | 6.9 | 26 | 25 | 9.1 | 47 | 44 | 8.0 | 48 | 45 | 5.5 |
| 口唇腫脹 | 0 | 0 | 0.0 | 8 | 7 | 2.6 | 9 | 8 | 2.9 | 17 | 15 | 2.7 | 17 | 15 | 1.8 |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 0.0 | 5 | 5 | 1.8 | 10 | 9 | 3.3 | 15 | 14 | 2.5 | 15 | 14 | 1.7 |
| 口内炎 | 10 | 7 | 2.6 | 8 | 6 | 2.2 | 6 | 5 | 1.8 | 14 | 11 | 2.0 | 24 | 18 | 2.2 |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 0.0 | 8 | 6 | 2.2 | 5 | 5 | 1.8 | 13 | 11 | 2.0 | 13 | 11 | 1.3 |
| 口唇そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 5 | 5 | 1.8 | 6 | 6 | 2.2 | 11 | 11 | 2.0 | 11 | 11 | 1.3 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-12

6) 口腔内所見関連副作用

1. 口腔内所見関連副作用の発現状況

本治験で発現した口腔内所見関連副作用の発現状況を，実薬合計での発現率順に表 2.7.6.6-16 に示した。

口腔内所見関連副作用で発現率が高かった上位 5 つの事象は，本治験で発現が高かった上位 5 つの副作用と同じであった（2.7.6.6.3 項の 5)参照）。

**表 2.7.6.6-16　　口腔内所見関連副作用の発現状況**

| 副作用名（PT） | プラセボ（274 例） | | | 6 DU（274 例） | | | 12 DU（276 例） | | | 実薬合計（550 例） | | | 合計（824 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 口腔内不快感 | 11 | 11 | 4.0 | 59 | 52 | 19.0 | 66 | 57 | 20.7 | 125 | 109 | 19.8 | 136 | 120 | 14.6 |
| 口腔そう痒症 | 5 | 5 | 1.8 | 37 | 37 | 13.5 | 39 | 37 | 13.4 | 76 | 74 | 13.5 | 81 | 79 | 9.6 |
| 口腔浮腫 | 3 | 3 | 1.1 | 34 | 31 | 11.3 | 46 | 40 | 14.5 | 80 | 71 | 12.9 | 83 | 74 | 9.0 |
| 咽喉刺激感 | 2 | 2 | 0.7 | 29 | 28 | 10.2 | 35 | 33 | 12.0 | 64 | 61 | 11.1 | 66 | 63 | 7.6 |
| 口腔咽頭不快感 | 11 | 11 | 4.0 | 23 | 22 | 8.0 | 34 | 28 | 10.1 | 57 | 50 | 9.1 | 68 | 61 | 7.4 |
| 口の錯感覚 | 2 | 2 | 0.7 | 24 | 22 | 8.0 | 29 | 28 | 10.1 | 53 | 50 | 9.1 | 55 | 52 | 6.3 |
| 耳そう痒症 | 1 | 1 | 0.4 | 21 | 19 | 6.9 | 26 | 25 | 9.1 | 47 | 44 | 8.0 | 48 | 45 | 5.5 |
| 口唇腫脹 | 0 | 0 | 0.0 | 8 | 7 | 2.6 | 9 | 8 | 2.9 | 17 | 15 | 2.7 | 17 | 15 | 1.8 |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 0.0 | 5 | 5 | 1.8 | 10 | 9 | 3.3 | 15 | 14 | 2.5 | 15 | 14 | 1.7 |
| 口内炎 | 10 | 7 | 2.6 | 8 | 6 | 2.2 | 6 | 5 | 1.8 | 14 | 11 | 2.0 | 24 | 18 | 2.2 |
| 口唇そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 5 | 5 | 1.8 | 6 | 6 | 2.2 | 11 | 11 | 2.0 | 11 | 11 | 1.3 |
| 舌炎 | 1 | 1 | 0.4 | 4 | 4 | 1.5 | 4 | 4 | 1.4 | 8 | 8 | 1.5 | 9 | 9 | 1.1 |
| 口腔粘膜水疱形成 | 0 | 0 | 0.0 | 7 | 6 | 2.2 | 1 | 1 | 0.4 | 8 | 7 | 1.3 | 8 | 7 | 0.8 |
| 口腔内痛 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 3 | 1.1 | 4 | 4 | 1.4 | 7 | 7 | 1.3 | 7 | 7 | 0.8 |
| 咽頭浮腫 | 1 | 1 | 0.4 | 4 | 4 | 1.5 | 2 | 2 | 0.7 | 6 | 6 | 1.1 | 7 | 7 | 0.8 |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0.0 | 4 | 2 | 0.7 | 2 | 2 | 0.7 | 6 | 4 | 0.7 | 6 | 4 | 0.5 |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.7 | 3 | 2 | 0.7 | 5 | 4 | 0.7 | 5 | 4 | 0.5 |
| 味覚異常 | 1 | 1 | 0.4 | 2 | 2 | 0.7 | 2 | 2 | 0.7 | 4 | 4 | 0.7 | 5 | 5 | 0.6 |
| 口唇浮腫 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 3 | 3 | 1.1 | 4 | 4 | 0.7 | 5 | 5 | 0.6 |
| 口腔粘膜紅斑 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 4 | 3 | 1.1 | 4 | 3 | 0.5 | 4 | 3 | 0.4 |
| 発声障害 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 2 | 2 | 0.7 | 3 | 3 | 0.5 | 4 | 4 | 0.5 |
| 舌浮腫 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.7 | 1 | 1 | 0.4 | 3 | 3 | 0.5 | 3 | 3 | 0.4 |
| 口腔咽頭痛 | 1 | 1 | 0.4 | 3 | 3 | 1.1 | 0 | 0 | 0.0 | 3 | 3 | 0.5 | 4 | 4 | 0.5 |
| 舌そう痒症 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.7 | 1 | 1 | 0.4 | 3 | 3 | 0.5 | 3 | 3 | 0.4 |
| 息詰まり感 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.7 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.4 | 2 | 2 | 0.2 |
| 舌障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 2 | 2 | 0.4 | 2 | 2 | 0.2 |
| 耳不快感 | 2 | 2 | 0.7 | 0 | 0 | 0.0 | 2 | 2 | 0.7 | 2 | 2 | 0.4 | 4 | 4 | 0.5 |
| 喉頭刺激感 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 2 | 2 | 0.4 | 3 | 3 | 0.4 |
| 舌痛 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 味覚減退 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 口唇痛 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 気管浮腫 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 耳管障害 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |
| 口腔粘膜びらん | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 | 1 | 1 | 0.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-13

2. 口腔内所見関連副作用の発現時期

口腔内所見関連副作用のうち, 実薬合計で 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）の期間別発現件数を表 2.7.6.6-17 に示した。

比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用は, 治験薬投与開始 2 週以内に全体の 63.5%（355 件/559 件）が発現し，4 週以内では全体の 78.7%（440 件/559 件）が発現した。

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

**表 2.7.6.6-17　実薬投与群における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の期間別発現件数**

| 副作用名（PT） | 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< ≤60 週 | | 60 週< ≤72 週 | | 72 週< | | 全期間 | |
| | 6 | 12 | 6 | 12 | 6 | 12 | 6 | 12 | 6 | 12 | 6 | 12 | 6 | 12 | 6 | 12 | 6 | 12 | 6 | 12 | 6 | 12 |
| 口腔内不快感 | 41 | 40 | 8 | 13 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 5 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 59 | 66 |
| 口腔そう痒症 | 30 | 33 | 4 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 37 | 39 |
| 口腔浮腫 | 15 | 19 | 8 | 10 | 4 | 6 | 0 | 2 | 2 | 5 | 2 | 3 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 34 | 46 |
| 咽喉刺激感 | 26 | 32 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 29 | 35 |
| 口腔咽頭不快感 | 17 | 17 | 5 | 6 | 1 | 3 | 0 | 2 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 | 34 |
| 口の錯感覚 | 18 | 17 | 3 | 5 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 24 | 29 |
| 耳そう痒症 | 17 | 18 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 21 | 26 |
| 口唇腫脹 | 0 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 9 |
| 舌腫脹 | 1 | 1 | 4 | 6 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 10 |
| 口内炎 | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 6 |
| 口唇そう痒症 | 4 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 6 |
| 実薬合計 | 355 | | 85 | | 27 | | 19 | | 31 | | 18 | | 12 | | 8 | | 4 | | 0 | | 559 | |

6：6DU，12：12 DU

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-14

3. 口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間及び持続期間

口腔内所見関連副作用のうち，実薬投与群で比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間及び持続期間を表 2.7.6.6-18 に示した。

比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間（中央値）は 0.0～35.0 日であった。その内訳は，口腔内不快感，口腔そう痒症，咽喉刺激感，口腔咽頭不快感，口の錯感覚，耳そう痒症，口唇そう痒症は 0.0～7.0 日であったが，他の事象は 14.0～35.0 日であった。

また，これらの副作用の持続期間（中央値）は 4.0～99.5 日であった。その内訳は，口唇腫脹，口内炎，口唇そう痒症は 4.0～8.0 日であったが，他の事象は 42.0～99.5 日であった。

**表 2.7.6.6-18 実薬投与群における比較的頻度の高い口腔内所見関連副作用の初回発現までの期間及び持続期間**

| 副作用名（PT） | 初回発現までの期間（日）*1 | | | 持続期間（日）*2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
| 口腔内不快感 | 2.0 | 0 | 456 | 50.0 | 1 | 484 |
| 口腔そう痒症 | 2.0 | 0 | 224 | 52.0 | 1 | 552 |
| 口腔浮腫 | 14.0 | 0 | 388 | 42.0 | 1 | 475 |
| 咽喉刺激感 | 0.0 | 0 | 426 | 63.0 | 1 | 526 |
| 口腔咽頭不快感 | 7.0 | 0 | 299 | 65.5 | 1 | 555 |
| 口の錯感覚 | 5.5 | 0 | 462 | 48.0 | 1 | 518 |
| 耳そう痒症 | 4.0 | 0 | 203 | 99.5 | 1 | 541 |
| 口唇腫脹 | 35.0 | 3 | 275 | 4.0 | 1 | 79 |
| 舌腫脹 | 14.5 | 7 | 76 | 65.0 | 14 | 525 |
| 口内炎 | 29.0 | 0 | 331 | 8.0 | 1 | 70 |
| 口唇そう痒症 | 1.0 | 0 | 412 | 8.0 | 1 | 534 |

*1 副作用発現日－投与開始日
*2 副作用転帰日－副作用発現日＋1，なお，同一の PT に初回発現までの期間が同じものが複数ある場合，持続期間が最長のものを採用した。
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-15

7) 層別解析

1. 副作用の男女別発現状況

比較的頻度の高い副作用（表 2.7.6.6-15 参照）の実薬投与群における男女別発現状況を発現率順に表 2.7.6.6-19 に示した。

女性に比べ，男性で 2%以上高い発現率を示した副作用はなかった。

一方，男性に比べ，女性で 2%以上高い発現率を示した副作用は，口腔浮腫（差：5.2%），口腔そう痒症（差：3.3%），耳そう痒症（差：2.0%）であった。

比較的頻度の高い副作用の実薬投与群における発現率は，女性でやや高値を示したが，男女間で大きな差はないと考えられた。

**表 2.7.6.6-19 比較的頻度の高い副作用の実薬投与群における男女別発現状況**

| 副作用名（PT） | 男性（272 例） | | | 女性（278 例） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| 口腔内不快感 | 63 | 56 | 20.6 | 62 | 53 | 19.1 |
| 口腔そう痒症 | 33 | 32 | 11.8 | 43 | 42 | 15.1 |
| 口腔浮腫 | 31 | 28 | 10.3 | 49 | 43 | 15.5 |
| 咽喉刺激感 | 29 | 29 | 10.7 | 35 | 32 | 11.5 |
| 口腔咽頭不快感 | 31 | 26 | 9.6 | 26 | 24 | 8.6 |
| 口の錯感覚 | 24 | 23 | 8.5 | 29 | 27 | 9.7 |
| 耳そう痒症 | 20 | 19 | 7.0 | 27 | 25 | 9.0 |
| 口唇腫脹 | 6 | 5 | 1.8 | 11 | 10 | 3.6 |
| 舌腫脹 | 9 | 8 | 2.9 | 6 | 6 | 2.2 |
| 口内炎 | 7 | 5 | 1.8 | 7 | 6 | 2.2 |
| 腹部不快感 | 5 | 5 | 1.8 | 8 | 6 | 2.2 |
| 口唇そう痒症 | 5 | 5 | 1.8 | 6 | 6 | 2.2 |

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-16

(6) 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) 死亡

本治験で死亡例はなかった。

2) 重篤な有害事象

本治験で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.6-20 に示した。

重篤な有害事象が，プラセボ群に 11 例（4.0%）13 件，6 DU 群に 7 例（2.6%）7 件，12 DU 群に 10 例（3.6%）13 件，計 28 例（3.4%）33 件発現した（表 2.7.6.6-4 参照）。重篤な有害事象発現率において 6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

本治験で発現した重篤な有害事象のうち，プラセボ群の 1 例に発現した 3 件（自己免疫性肝炎，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）以外は，いずれも治験薬との因果関係が否定された。

本治験で発現した重篤な有害事象の転帰はいずれも回復又は軽快であった。

重篤な有害事象発現率において 6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなかった。

## 表 2.7.6.6-20 重篤な有害事象の一覧

| 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] | 因果関係[*3] | 転帰日 (Day[*1]) | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 2[redacted]/女 | プラセボ | 自己免疫性肝炎 | 高度 | 324 | 該当せず | あるかも | 561 | 軽快[*4] |
| | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 高度 | 324 | 該当せず | あるかも | 561 | 軽快[*4] |
| | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 高度 | 324 | 該当せず | あるかも | 561 | 軽快[*4] |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 憩室炎 | 高度 | 55 | 変更せず | なし | 66 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 疼痛 | 中等度 | 13 | 変更せず | なし | 117 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | インフルエンザ | 中等度 | 132 | 休薬 | なし | 141 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 突発難聴 | 中等度 | 290 | 変更せず | なし | 300 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | プラセボ | 骨壊死 | 中等度 | 132 | 中止 | なし | 425 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 喘息 | 中等度 | 37 | 休薬 | なし | 42 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 骨盤内感染 | 中等度 | 333 | 変更せず | なし | 347 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 胃腸炎 | 中等度 | 92 | 休薬 | なし | 120 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 子宮平滑筋腫 | 中等度 | 85 | 変更せず | なし | 134 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 腸炎 | 軽度 | 152 | 変更せず | なし | 154 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6 DU | 上腕骨骨折 | 高度 | 44 | 休薬 | なし | 154 | 軽快 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6 DU | 腸炎 | 中等度 | 96 | 該当せず | なし | 100 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6 DU | 子宮頚部上皮異形成 | 中等度 | 348 | 変更せず | なし | 396 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6 DU | 流産 | 中等度 | 246 | 変更せず | なし | 254 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6 DU | 椎間板突出 | 中等度 | 267 | 中止 | なし | 455 | 軽快 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 細菌性肺炎 | 中等度 | 328 | 該当せず | なし | 336 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6 DU | 血圧低下 | 中等度 | 343 | 変更せず | なし | 343 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12 DU | 肝機能異常 | 高度 | 82 | 中止 | なし | 131 | 回復 |
| | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 高度 | 82 | 中止 | なし | 131 | 回復 |
| | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 高度 | 82 | 中止 | なし | 131 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 12 DU | 胃癌 | 高度 | 114 | 中止 | なし | 142 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 肝障害 | 高度 | 309 | 該当せず | なし | 345 | 回復 |
| | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 高度 | 309 | 該当せず | なし | 326 | 回復 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 12 DU | 背部痛 | 高度 | 283 | 変更せず | なし | 330 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12 DU | 裂肛 | 中等度 | 84 | 変更せず | なし | 434 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 流産 | 中等度 | 252 | 該当せず | なし | 265 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12 DU | 喘息 | 中等度 | 163 | 変更せず | なし | 176 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12 DU | 乳癌 | 中等度 | 392 | 中止 | なし | 450 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12 DU | 子宮頚部上皮異形成 | 中等度 | 379 | 変更せず | なし | 437 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12 DU | 関節鏡検査 | 中等度 | 162 | 変更せず | なし | 170 | 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 なし：関連なし，あるかも：関連あるかもしれない

*4 データベース固定後に追加報告で軽快となった。

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-1

3) 重要な有害事象

本治験では以下に該当する有害事象を重要な有害事象とした。

- 投与中止の原因となった有害事象（重篤な有害事象を除く）
- 休薬の原因となった副作用（重篤な有害事象を除く）
- アナフィラキシー反応
- 喘息*

*：第 2 期において発現した喘息悪化を喘息の有害事象とした。なお，喘息の発現例数には，治験薬の投与中止に至った有害事象としての喘息，及び治験薬の休薬に至った副作用としての喘息を発現した被験者も含めた。

1. 投与中止の原因となった有害事象

投与中止の原因となった有害事象（重篤な有害事象を除く）の一覧を表 2.7.6.6-21 に示した。

本治験では，投与中止の原因となった有害事象が，プラセボ群に 7 例（2.6%）11 件，6 DU 群に 8 例（2.9%）13 件，12 DU 群に 14 例（5.1%）28 件，計 29 例（3.5%）52 件発現した（表 2.7.6.6-4 参照）。これらのうち，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 3 例（1.1%）7 件，6 DU 群に 3 例（1.1%）5 件，12 DU 群に 6 例（2.2%）19 件，計 12 例（1.5%）31 件であった。

投与中止の原因となった副作用のうち，重症度が中等度の事象は，プラセボ群に 2 例（0.7%）3 件（喘息，肝機能異常，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加），6 DU 群に 2 例（0.7%）2 件（口腔内痛，メニエール病），12 DU 群に 4 例（1.4%）5 件（食道炎，嘔吐，腹痛，喘息 2 件），計 8 例（1.0%）10 件であった。実薬投与群において投与中止の原因となった副作用のうち，発現例数及び発現件数が最も多かった事象は口腔浮腫，口唇浮腫，喘息（いずれも 2 例 2 件）であった。

本治験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又は軽快であった。

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 6 DU 群に比べ 12 DU 群でやや高かった。

**表 2.7.6.6-21　　投与中止の原因となった有害事象の一覧**

| 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 | 喘息 | 中等度 | 62 | 63 | あるかも | 67 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 肝機能異常 | 中等度 | 455 | 460 | あるかも | 484 | 回復 |
| | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 中等度 | 455 | 460 | あるかも | 484 | 回復 |
| | | | γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | 455 | 460 | あるかも | 484 | 回復 |
| | | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | 455 | 460 | あるかも | 462 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | 168 | 302 | あるかも | 365 | 軽快 |
| | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | 168 | 302 | あるかも | 365 | 軽快 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 喘息 | 中等度 | 269 | 273 | なし | 288 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 喘息 | 中等度 | 358 | 365 | なし | 374 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 喘息 | 中等度 | 204 | 208 | なし | 232 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | プラセボ | 肋骨骨折 | 中等度 | 428 | 428 | なし | 464 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 口腔内痛 | 中等度 | 11 | 15 | あり | 12 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | メニエール病 | 中等度 | 173 | 183 | あるかも | 218 | 軽快 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 6DU | 咽頭浮腫 | 軽度 | 15 | 29 | あり | 23 | 回復 |
| | | | 舌腫脹 | 軽度 | 15 | 29 | あり | 64 | 回復 |
| | | | 口の感覚鈍麻 | 軽度 | 15 | 29 | あり | 99 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6DU | 貧血 | 中等度 | 326 | 342 | なし | 426 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6DU | 喘息 | 軽度 | 17 | 21 | なし | 29 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | アトピー性皮膚炎 | 軽度 | 213 | 215 | なし | 240 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 鼻閉 | 軽度 | 98 | 139 | なし | 153 | 軽快 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 6DU | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | 274 | 277 | なし | 309 | 回復 |
| | | | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | 274 | 277 | なし | 309 | 回復 |
| | | | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 軽度 | 274 | 277 | なし | 281 | 回復 |
| | | | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 軽度 | 274 | 277 | なし | 309 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 食道炎 | 中等度 | 18 | 39 | あり | 35 | 回復 |
| [redacted] | 6[redacted]/女 | 12DU | 嘔吐 | 中等度 | 85 | 110 | あり | 110 | 回復 |
| | | | 腹痛 | 中等度 | 85 | 110 | あり | 110 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12DU | 喘息 | 中等度 | 22 | 25 | あり | 32 | 回復 |
| [redacted] | 6[redacted]/女 | 12DU | 喘息 | 中等度 | 280 | 281 | あるかも | 295 | 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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-2

表 2.7.6.6-21 投与中止の原因となった有害事象の一覧 （続き）

| 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] | 2[redacted]/女 | 12DU | 顔面浮腫 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 鼻閉 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 11 | 回復 |
| | | | 咽喉刺激感 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 口唇そう痒症 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 耳そう痒症 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 口腔浮腫 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 口の錯感覚 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | くしゃみ | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 鼻漏 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 11 | 回復 |
| | | | 眼瞼浮腫 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| | | | 口唇浮腫 | 軽度 | 3 | 11 | あり | 10 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 呼吸困難 | 軽度 | 21 | 21 | あるかも | 29 | 回復 |
| | | | 口唇浮腫 | 軽度 | 21 | 21 | あるかも | 29 | 回復 |
| | | | 口腔浮腫 | 軽度 | 21 | 21 | あるかも | 29 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12DU | 喘息 | 中等度 | 80 | 115 | なし | 145 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12DU | 喘息 | 中等度 | 257 | 272 | なし | 275 | 回復 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 12DU | 喘息 | 中等度 | 239 | 255 | なし | 267 | 回復 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 12DU | 喘息 | 中等度 | 32 | 36 | なし | 43 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 12DU | 潰瘍性大腸炎 | 中等度 | 1 | 237 | なし | 281 | 軽快 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 気管支炎 | 中等度 | 401 | 406 | なし | 412 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12DU | 甲状腺機能亢進症 | 軽度 | 8 | 8 | なし | 15 | 軽快 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12DU | γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 軽度 | 89 | 90 | なし | 131 | 回復 |
| | | | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 軽度 | 89 | 90 | なし | 112 | 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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-2

2. 休薬の原因となった副作用

休薬の原因となった副作用（重篤な有害事象を除く）の一覧を表 2.7.6.6-22 に示した。

休薬の原因となった副作用が，プラセボ群に 8 例（2.9%）13 件，6 DU 群に 7 例（2.6%）9 件，12 DU 群に 5 例（1.8%）11 件，計 20 例（2.4%）33 件発現した（表 2.7.6.6-4 参照）。

実薬投与群において休薬の原因となった副作用のうち，6 DU 群の 2 例（0.7%）2 件（胃炎，喘息），12 DU 群の 2 例（0.7%）4 件（口腔咽頭不快感，口腔内不快感，口唇腫脹，口腔浮腫）は重症度が中等度であったが，その他はいずれも軽度であった。実薬投与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最も多かった事象は口腔内不快感（4 例 4 件）であった。

本治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。

休薬の原因となった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 2.7.6.6-22　　休薬の原因となった副作用の一覧**

| 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] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 口唇浮腫 | 軽度 | 98 | 2 | あり | 99 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 悪心 | 軽度 | 3 | 1 | あるかも | 10 | 回復 |
| | | | 胃炎 | 軽度 | 3 | 1 | あるかも | 10 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 蕁麻疹 | 軽度 | 120 | 7 | あるかも | 127 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 頭痛 | 軽度 | 17 | 7 | あるかも | 43 | 回復 |
| | | | 副鼻腔炎 | 軽度 | 102 | 5 | あるかも | 108 | 回復 |
| | | | 頭痛 | 軽度 | 209 | 1, 1 | あるかも | 220 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 口内炎 | 軽度 | 27 | 7 | あるかも | 35 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 頻尿 | 軽度 | 3 | 1 | あるかも | 4 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 口内炎 | 軽度 | 144 | 2 | あるかも | 145 | 回復 |
| | | | 口内炎 | 軽度 | 198 | 4 | あるかも | 201 | 回復 |
| | | | 口内炎 | 軽度 | 419 | 2 | あるかも | 420 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 口内炎 | 軽度 | 325 | 5 | あるかも | 329 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 6DU | 胃炎 | 中等度 | 39 | 7 | あるかも | 84 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6DU | 喘息 | 中等度 | 159 | 8 | あるかも | 191 | 回復 |
| | | | 気管支炎 | 軽度 | 159 | 8 | あるかも | 191 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6DU | 口内炎 | 軽度 | 16 | 3 | あり | 64 | 回復 |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 6DU | 口腔そう痒症 | 軽度 | 1 | 37 | あり | 176 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 咽喉刺激感 | 軽度 | 2 | 1 | あり | 87 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6DU | 口唇腫脹 | 軽度 | 276 | 2 | あり | 276 | 回復 |
| | | | 口腔内不快感 | 軽度 | 276 | 2 | あり | 276 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 6DU | 口腔浮腫 | 軽度 | 383 | 5 | あるかも | 389 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 口腔咽頭不快感 | 中等度 | 71 | 15 | あるかも | 86 | 回復 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12DU | 口腔内不快感 | 中等度 | 2 | 1 | あるかも | 50 | 回復 |
| | | | 口唇腫脹 | 中等度 | 4 | 1 | あるかも | 50 | 回復 |
| | | | 口腔浮腫 | 中等度 | 6 | 1 | あるかも | 50 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 12DU | 口腔内不快感 | 軽度 | 10 | 2 | あり | 75 | 回復 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 12DU | 口内炎 | 軽度 | 230 | 11 | あるかも | 242 | 回復 |
| | | | 口腔内不快感 | 軽度 | 261 | 2, 2 | あるかも | 276 | 回復 |
| | | | 口内炎 | 軽度 | 297 | 3 | あるかも | 299 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 貧血 | 軽度 | 168 | 14, 14 | あるかも | 420 | 回復 |
| | | | ヘモグロビン減少 | 軽度 | 168 | 14, 14 | あるかも | 420 | 回復 |
| | | | ヘマトクリット減少 | 軽度 | 168 | 14, 14 | あるかも | 420 | 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
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-3

3. アナフィラキシー反応

本治験ではアナフィラキシー反応は発現しなかった。

4. 喘息

喘息（重篤な有害事象を除く）の一覧を付表 2.7.6.6-1 に示した。なお，本治験では，第 2 期において発現した喘息悪化を喘息の有害事象とした。

喘息がプラセボ群に 50 例（18.2%）77 件，6 DU 群に 46 例（16.8%）92 件，12 DU 群に 60 例（21.7%）109 件，計 156 例（18.9%）278 件発現した（表 2.7.6.6-4 参照）。

これらのうち，投与中止の原因となった喘息は，プラセボ群の 4 例（1.5%）4 件，6 DU 群の 1 例（0.4%）1 件，12 DU 群の 6 例（2.2%）6 件，計 11 例（1.3%）11 件，また，休薬の原因となった喘息は，プラセボ群の 2 例（0.7%）2 件，6 DU 群の 1 例（0.4%）1 件，12 DU 群の 3 例（1.1%）3 件，計 6 例（0.7%）6 件であった。

また，本治験で発現した喘息のうち，治験薬との因果関係が否定されなかった副作用としての喘息は，プラセボ群の 5 例（1.8%）7 件，6 DU 群の 3 例（1.1%）5 件，12 DU 群の 5 例（1.8%）6 件，計 13 例（1.6%）18 件であった。これらのうち投与中止の原因となったものは，プラセボ群の 1 例（0.4%）1 件，12 DU 群の 2 例（0.7%）2 件，計 3 例（0.4%）3 件，また，休薬の原因となったものは，6 DU 群の 1 例（0.4%）1 件のみであった。

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は，プラセボ群と実薬投与群との間で差はなく，また，6 DU 群と 12 DU 群との間にも差はなかった。

本治験で発現した喘息の転帰はいずれも回復であった。

(7) 臨床検査値の評価

1) 臨床検査値の推移

血液学的検査及び血液生化学的検査の推移において，特筆すべき変化は認められなかった（CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.4.2.1，14.3.4.2.2 参照）。

2) 臨床検査値異常

本治験で治験依頼者が規定した臨床検査項目の異常値の基準を CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.4.1.1 に示した。また，本基準に抵触した検査値を臨床検査値異常として取り扱った。

本治験における臨床検査値異常の発現状況について，実薬合計で 2%以上の発現率を示した事象を発現率順に表 2.7.6.6-23 に示した。

臨床検査値異常が，プラセボ群に 25.9%，6 DU 群に 30.3%，12 DU 群に 33.0%，実薬合計に 31.6%，計 29.7%の被験者に認められた。プラセボ群と比較して発現率が 2%以上高かった検査項目は好酸球増加（12.2%，プラセボ：8.8%），異型リンパ球増加（4.4%，プラセボ：2.2%）であった。

**表 2.7.6.6-23 臨床検査値異常の発現状況**

| 検査項目 | プラセボ (274 例) | | | 6 DU (274 例) | | | 12 DU (276 例) | | | 実薬合計 (550 例) | | | 合計 (824 例) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 全体* | 150 | 71 | 25.9 | 145 | 83 | 30.3 | 158 | 91 | 33.0 | 303 | 174 | 31.6 | 453 | 245 | 29.7 |
| 好酸球増加 | 37 | 24 | 8.8 | 48 | 35 | 12.8 | 43 | 32 | 11.6 | 91 | 67 | 12.2 | 128 | 91 | 11.0 |
| ALT(GPT)増加 | 32 | 14 | 5.1 | 20 | 13 | 4.7 | 32 | 17 | 6.2 | 52 | 30 | 5.5 | 84 | 44 | 5.3 |
| リンパ球減少 | 12 | 12 | 4.4 | 10 | 10 | 3.6 | 15 | 15 | 5.4 | 25 | 25 | 4.5 | 37 | 37 | 4.5 |
| γ-GTP 増加 | 24 | 16 | 5.8 | 12 | 8 | 2.9 | 29 | 16 | 5.8 | 41 | 24 | 4.4 | 65 | 40 | 4.9 |
| 異型リンパ球増加 | 6 | 6 | 2.2 | 12 | 12 | 4.4 | 13 | 12 | 4.3 | 25 | 24 | 4.4 | 31 | 30 | 3.6 |
| 白血球数増加 | 7 | 7 | 2.6 | 6 | 6 | 2.2 | 6 | 6 | 2.2 | 12 | 12 | 2.2 | 19 | 19 | 2.3 |
| AST(GOT)増加 | 12 | 5 | 1.8 | 11 | 8 | 2.9 | 7 | 4 | 1.4 | 18 | 12 | 2.2 | 30 | 17 | 2.1 |

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率

*：本表には記載していない，実薬投与群の発現率が 2%以下の臨床検査値異常をすべて含めた全体の値を示す。

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.5-1

本治験で認められた臨床検査値異常のうち，副作用として取り上げられた事象を表 2.7.6.6-24 に示した。

臨床検査値異常に関連した副作用の発現率は，投与群間で差はなかった。好酸球数増加は，プラセボ群に比べ実薬投与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。その他の臨床検査値異常に関連した副作用で特筆すべきものはなかった。

**表 2.7.6.6-24 臨床検査値異常を示した副作用**

| 副作用名（PT） | プラセボ群 (274 例) | | | 6 DU 群 (274 例) | | | 12 DU 群 (276 例) | | | 実薬合計 (550 例) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E | N | % | E | N | % | E | N | % | E | N | % |
| 全体 | 17 | 7 | 2.6 | 11 | 6 | 2.2 | 10 | 8 | 2.9 | 21 | 14 | 2.5 |
| 好酸球数増加 | 2 | 2 | 0.7 | 3 | 2 | 0.7 | 4 | 4 | 1.4 | 7 | 6 | 1.1 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 | 4 | 1.5 | 2 | 2 | 0.7 | 2 | 2 | 0.7 | 4 | 4 | 0.7 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 | 4 | 1.5 | 2 | 2 | 0.7 | 1 | 1 | 0.4 | 3 | 3 | 0.5 |
| γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 | 2 | 0.7 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.4 | 2 | 2 | 0.4 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 |
| ヘマトクリット減少 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 |
| ヘモグロビン減少 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 1 | 1 | 0.2 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 |
| 肝酵素異常 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 1 | 1 | 0.2 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 血中尿素増加 | 1 | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 |
| 赤血球数減少 | 1 | 1 | 0.4 | 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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.5-2

3) 臨床検査値の XY プロット

血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれの検査項目においても，投与開始日と投与最終時点との間に特筆すべき変化は認められなかった。（CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.4.3.1，14.3.4.3.2 参照）。

(8) バイタルサイン

血圧及び脈拍数の推移において，いずれの項目においても特筆すべき変動は認められなかった。

(9) 規定の用量を上回る量の治験薬が投与された被験者

本治験で規定の用量を上回る量の治験薬を服用した被験者は 6 例であった。これらのうち，3 例がプラセボ群，1 例が 6 DU 群，2 例が 12 DU 群であった。

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（CTD 5.3.5.4-1 の表 12.7-1 参照）。

(10) 治験期間中に妊娠した症例

治験期間中に妊娠した症例の一覧を表 2.7.6.6-25 に示した。

治験期間中，被験者 4 例の妊娠が判明し，被験者 4 例のパートナーの妊娠が判明した。被験者本人が妊娠した症例の内訳は，プラセボ群 2 例，6 DU 群 1 例，12 DU 群 1 例であった。

被験者本人が妊娠した 4 例のうち 3 例（各群 1 例）が流産となったが，いずれも治験薬との因果関係が否定された。流産となった被験者のその後の容体に問題は認められなかった。

パートナーが妊娠した男性被験者はいずれも治験を継続，終了した。1 例の被験者のパートナーは早産であったが，いずれのパートナーも正常な新生児を出産した。

表 2.7.6.6-25　　治験期間中に妊娠した症例の一覧

| 被験者識別コード | 投与群 | 年齢/性別 | 妊娠確認日 (Day*)<br>投与終了日 (Day*) | 治験薬の変更 | 転帰<br>転帰日 (Day*) | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | プラセボ | 4[redacted]/女 | 379<br>378 | 中止 | 満期産<br>587 | 正常な新生児を出産 |
| [redacted] | プラセボ | 3[redacted]/女 | 233<br>232 | 中止 | 自然流産<br>256 | 妊娠初期の自然流産（胎児週齢：5 週）。被験者の体調に特筆すべき異常はなかった。治験責任医師は，治験薬を服用していたものの，初期妊娠の流産のため胎児の染色体異常など，胎児側に原因があった可能性が高く，また，流産の頻度（早期流産 13～14%，後期流産 1～2%）も考慮すれば，治験薬との因果関係はないと判断した。 |
| [redacted] | プラセボ | 2[redacted]/男 | 137<br>― | 変更なし | 満期産<br>359 | 被験者パートナーの妊娠。正常な新生児（男児）を出産。被験者は治験を継続，終了。 |
| [redacted] | プラセボ | 2[redacted]/男 | 290<br>― | 変更なし | 早産<br>487 | 被験者パートナーの妊娠。正常な新生児（男児）を出産。予定日より 4 週間ほど早く（36 週 3 日）出産したが，他院での検査の結果，特に問題はなかった。母子ともに健康。被験者は治験を継続，終了。 |
| [redacted] | 6 DU | 3[redacted]/女 | 254<br>253 | 中止 | 自然流産<br>246 | 妊娠 5 週目で自然流産。被験者の容体は良好。当該被験者には帝王切開の既往歴があった。治験責任医師は，妊娠初期の不安定な段階であること，治験薬の成分であるダニは日常的に暴露されうることから治験薬の関与は考えにくく，治験薬との因果関係はないと判断した。 |
| [redacted] | 6 DU | 3[redacted]/男 | 281<br>― | 変更なし | 満期産<br>488 | 被験者パートナーの妊娠。正常な新生児（男児）を出産。母子ともに健康。被験者は治験を継続，終了。 |
| [redacted] | 6 DU | 2[redacted]/男 | 169<br>― | 変更なし | 満期産<br>322 | 被験者パートナーの妊娠。正常な新生児（男児）を出産。母子ともに健康。被験者は治験を継続，終了。 |
| [redacted] | 12 DU | 3[redacted]/女 | 227<br>217 | 中止 | 自然流産<br>252 | 流産のため入院となった重篤な有害事象。胎児週齢 10 週で手術が施行され，同日退院。退院 12 日後に回復。治験責任医師は，流産が妊娠後すぐに発現した事象ではないこと，及び治験薬が身体に直接的な作用を及ぼすとは考えられない HDM 舌下錠であることから，治験薬との因果関係はないと判断した。 |

* 治験薬投与開始日を Day 1 として起算

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.8-1

(11) 安全性の評価対象から除外した GCP 違反症例

本治験では 1 例の同一被験者が 2 つの施設で登録され，重複症例となったため，安全性の評価対象から除外した。当該被験者には，プラセボ及び実薬 12 DU が投与され，有害事象が発現した（表 2.7.6.6-26）。

これらの有害事象はいずれも因果関係が否定されず副作用とされたが，重症度は軽度で，治療を必要とすることなく回復した。

当該被験者に発現した有害事象は，本治験における安全性の結論に影響を与えるものではなかった。

**表 2.7.6.6-26　　重複症例となった被験者に発現した有害事象**

| 被験者識別コード | 年齢/性別 | 投与群 | 有害事象名（PT） | 重篤度 | 重症度 | 発現日 (Day[*1]) | 治験薬の変更[*2] | 因果関係[*3] | 転帰日 (Day[*1]) | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | そう痒症 | 非重篤 | 軽度 | 1 | 変更せず | あり | 36 | 回復 |
| | | | 口腔内不快感 | 非重篤 | 軽度 | 1 | 変更せず | あり | 3 | 回復 |
| | | | 口腔そう痒症 | 非重篤 | 軽度 | 57 | 変更せず | あり | 95 | 回復 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12DU | 口の感覚鈍麻 | 非重篤 | 軽度 | 1 | 変更せず | あり | 50 | 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
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.9-1

### 2.7.6.6.4 考察と全般的結論

TO-203 錠のプラセボ，6 DU 又は 12 DU を HDM アレルギー性喘息患者に，1 日 1 回，最長 19 ヵ月間舌下に投与し，安全性に関して以下の結果と結論を得た。

(1) 解析対象例数

無作為割り付け及び投与開始：826 例（プラセボ群：275 例，6 DU 群：274 例，12 DU 群：277 例）

安全性解析対象：824 例（プラセボ群：274 例，6 DU 群：274 例，12 DU 群：276 例）

(2) 安全性

本治験で死亡例はなかった。TO-203 実薬投与群には，重篤な副作用，重症度が高度の副作用は認められず，特段の留意を必要とする副作用は示唆されなかった。TO-203 舌下錠を HDM アレルギー性喘息患者に投与するに当たっては，投与部位に関連した局所反応の発現に留意する必要があると考えられた。

海外において 14～74 歳の HDM アレルギー性喘息患者を対象として，ALK HDM 錠を約 12 ヵ月間投与した MT-02 試験（プラセボ：143 例，1 DU：146 例，3 DU：159 例，6 DU：156 例）では，重篤な副作用が 1 DU 群に 1 例 1 件（高度の片頭痛），3 DU 群に 1 例 1 件（高度の浮動性めまい）発現した。また，海外で 17～83 歳の HDM アレルギー性喘息患者を対象として，ALK HDM 錠を最長 18 ヵ月間投与した MT-04 試験（プラセボ：277 例，6 DU：275 例，12 DU：282 例）では，重篤な副作用が 6 DU 群に 2 例 2 件（軽度の関節痛，中等度の喉頭浮腫），12 DU 群に 1 例 1 件（中等度の喘息）発現した。

これらのうち，MT-02 試験の 1 DU 群に発現した片頭痛は，重症度が高度であったが脳の CT

検査結果に異常を認めず，本事象の転帰は回復であった。また，MT-02 試験の 3 DU 群に発現した高度の浮動性めまいについては，実施された診断結果は正常であり，当該被験者は投与を完了した。本事象の転帰も回復であった。その他の事象はいずれも中等度又は軽度であった。

ALK HDM 錠を用いた海外試験で発現した副作用の多くは，国内試験（本治験）で発現した副作用と同様に，投与部位に関連した局所反応であった。なお，アナフィラキシー反応は，国内試験（本治験）及び海外試験（MT-04 試験，MT-02 試験）のいずれにおいても認められなかった。

以上より，TO-203 舌下錠の 6 DU 及び 12 DU は，ともに安全に使用できる投与量と考えられた。

(3) 全般的結論

- 実薬投与群には，重篤な副作用，重症度が高度の副作用は発現しなかった。
- TO-203 舌下錠投与時には，投与部位に関連した局所反応の発現に留意する必要があると考えられた。
- 副作用発現率は，6 DU 群と 12 DU 群との間に大きな差はなく，これらはともに安全に使用できる投与量と考えられた。
- 副作用発現率において男女差はないと考えられた。
- TO-203 舌下錠の安全性が確認された。

### 2.7.6.6.5　引用する図表

本文中に含めなかった引用する図表を本項に収載した。

## 付表 2.7.6.6-1 喘息の一覧

| 被験者識別コード | 年齢/性別 | 投与群 | 重症度 | 発現日 (Day*1) | 治験薬の変更*2 | 因果関係*3 | 転帰日 (Day*1) | 転帰 | 因果関係否定の理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 中等度 | 192 | 変更せず | あるかも | 253 | 回復 | － |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 中等度 | 37 | 休薬 | なし | 42 | 回復 | 台風の影響が大きい |
| | | | 中等度 | 62 | 投与中止 | あるかも | 67 | 回復 | － |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 中等度 | 33 | 変更せず | なし | 42 | 回復 | 感冒に伴うもの |
| | | | 軽度 | 92 | 変更せず | あるかも | 92 | 回復 | － |
| | | | 軽度 | 128 | 変更せず | あるかも | 128 | 回復 | － |
| | | | 中等度 | 204 | 変更せず | あるかも | 214 | 回復 | － |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 軽度 | 10 | 変更せず | あるかも | 11 | 回復 | － |
| | | | 中等度 | 70 | 変更せず | なし | 86 | 回復 | 気温の低下のため |
| | | | 中等度 | 126 | 休薬 | なし | 148 | 回復 | 気温の低下のため |
| | | | 中等度 | 177 | 変更せず | なし | 191 | 回復 | 朝晩の気温差のため |
| | | | 中等度 | 204 | 投与中止 | なし | 232 | 回復 | 転居時の部屋の片づけ |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 軽度 | 112 | 変更せず | あるかも | 164 | 回復 | － |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 中等度 | 227 | 変更せず | なし | 230 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 中等度 | 65 | 変更せず | なし | 68 | 回復 | 気候の変動による偶発症 |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 中等度 | 48 | 変更せず | なし | 54 | 回復 | 気候の変動による偶発症 |
| | | | 中等度 | 74 | 変更せず | なし | 75 | 回復 | 気候の変動による偶発症 |
| | | | 中等度 | 101 | 変更せず | なし | 102 | 回復 | 気候の変動による偶発症 |
| | | | 中等度 | 278 | 変更せず | なし | 281 | 回復 | 気候の変動による偶発症 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 中等度 | 57 | 変更せず | なし | 78 | 回復 | 感冒，花粉症によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 中等度 | 31 | 変更せず | なし | 34 | 回復 | 感冒によるもの |
| | | | 中等度 | 255 | 変更せず | なし | 258 | 回復 | 感冒によるもの |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 中等度 | 272 | 変更せず | なし | 279 | 回復 | 上気道炎による誘発 |
| | | | 中等度 | 358 | 投与中止 | なし | 374 | 回復 | 感冒による誘発 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | プラセボ | 中等度 | 300 | 変更せず | なし | 307 | 回復 | 上気道の炎症によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 中等度 | 189 | 変更せず | なし | 201 | 回復 | 季節的な要因によるもの |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | プラセボ | 中等度 | 174 | 変更せず | なし | 198 | 回復 | 気温の変化によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 軽度 | 41 | 変更せず | なし | 50 | 回復 | 気候変動によるもの |
| | | | 中等度 | 140 | 変更せず | なし | 147 | 回復 | 気温の変化による |
| | | | 軽度 | 22 | 変更せず | なし | 36 | 回復 | 上気道の炎症によるもの |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 55 | 変更せず | なし | 64 | 回復 | 急性上気道感染症によるもの |
| | | | 中等度 | 269 | 投与中止 | なし | 288 | 回復 | 上気道の炎症によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 103 | 変更せず | なし | 139 | 回復 | 気温低下のため |
| | | | 中等度 | 254 | 変更せず | なし | 262 | 回復 | 下気道感染によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 中等度 | 160 | 変更せず | なし | 172 | 回復 | 気管支炎によるもの |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | プラセボ | 中等度 | 183 | 変更せず | なし | 200 | 回復 | 感冒によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 中等度 | 188 | 変更せず | なし | 302 | 回復 | 黄砂及び杉花粉によるもの |

*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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-4

付表 2.7.6.6-1　喘息の一覧 （続き）

| 被験者識別コード | 年齢/性別 | 投与群 | 重症度 | 発現日 (Day[*1]) | 治験薬の変更[*2] | 因果関係[*3] | 転帰日 (Day[*1]) | 転帰 | 因果関係否定の理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 中等度 | 219 | 変更せず | なし | 221 | 回復 | 感冒によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 中等度 | 147 | 変更せず | なし | 148 | 回復 | 感冒によるもの |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | プラセボ | 中等度 | 84 | 変更せず | なし | 89 | 回復 | 感冒によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 中等度 | 197 | 変更せず | なし | 247 | 回復 | 天候の変化によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 軽度 | 101 | 変更せず | なし | 106 | 回復 | 気候の変化が原因と考えられるため |
| | | | 中等度 | 117 | 変更せず | なし | 274 | 回復 | 感冒と気候の変化が原因と考えられる |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 中等度 | 43 | 変更せず | なし | 55 | 回復 | 気管支炎によるもの |
| | | | 中等度 | 131 | 変更せず | なし | 133 | 回復 | 感冒によるもの |
| [redacted] | 1[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 171 | 変更せず | なし | 178 | 回復 | 気候の変化のため |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 軽度 | 16 | 変更せず | なし | 58 | 回復 | 気管支炎によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 軽度 | 17 | 変更せず | なし | 28 | 回復 | 感冒に伴い発症したため |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 329 | 変更せず | なし | 341 | 回復 | 原疾患によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 106 | 変更せず | なし | 112 | 回復 | 感冒によるもの |
| [redacted] | 6[redacted]/女 | プラセボ | 軽度 | 35 | 変更せず | なし | 67 | 回復 | 気温の変化によるもの |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | プラセボ | 軽度 | 271 | 変更せず | なし | 274 | 回復 | 急性咽頭炎からの悪化 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 軽度 | 36 | 変更せず | なし | 71 | 回復 | 気候の変化 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 軽度 | 64 | 変更せず | なし | 68 | 回復 | 気候変動によるもの |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 62 | 変更せず | なし | 206 | 回復 | 季節的なもの |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 105 | 変更せず | なし | 112 | 回復 | 感冒によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 軽度 | 150 | 変更せず | なし | 157 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 45 | 変更せず | なし | 56 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| | | | 軽度 | 123 | 変更せず | なし | 128 | 回復 | 季節性によるもの |
| | | | 軽度 | 174 | 変更せず | なし | 193 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| | | | 軽度 | 138 | 変更せず | なし | 151 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 28 | 変更せず | なし | 35 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| | | | 軽度 | 55 | 変更せず | なし | 71 | 回復 | 肺炎によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 337 | 変更せず | なし | 338 | 回復 | エアコンの使用による室温の寒暖さが大きいことによる。 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 112 | 変更せず | なし | 117 | 回復 | 上気道炎に伴うもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | プラセボ | 軽度 | 25 | 変更せず | なし | 30 | 回復 | 急性上気道炎によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 8 | 変更せず | なし | 15 | 回復 | 急性気管支炎に伴うもの |
| | | | 軽度 | 58 | 変更せず | なし | 58 | 回復 | 急性気管支炎に伴うもの |
| [redacted] | 5[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 211 | 変更せず | なし | 230 | 回復 | 急性上気道炎によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 122 | 変更せず | なし | 129 | 回復 | 気管支炎によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 212 | 変更せず | なし | 222 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |

*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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-4

付表 2.7.6.6-1　喘息の一覧 （続き）

| 被験者識別コード | 年齢/性別 | 投与群 | 重症度 | 発現日 (Day[*1]) | 治験薬の変更[*2] | 因果関係[*3] | 転帰日 (Day[*1]) | 転帰 | 因果関係否定の理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 2[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 169 | 変更せず | なし | 173 | 回復 | 気圧の変化に関連 |
| | | | 軽度 | 193 | 変更せず | なし | 195 | 回復 | 気圧の変化によるもの |
| | | | 軽度 | 275 | 変更せず | なし | 283 | 回復 | 気圧の変化によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | プラセボ | 軽度 | 99 | 変更せず | なし | 99 | 回復 | 季節要因 |
| | | | 軽度 | 291 | 変更せず | なし | 291 | 回復 | 寝冷えによるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | プラセボ | 軽度 | 101 | 変更せず | なし | 134 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6DU | 中等度 | 159 | 休薬 | あるかも | 191 | 回復 | － |
| | | | 中等度 | 370 | 変更せず | あるかも | 411 | 回復 | － |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6DU | 中等度 | 7 | 変更せず | あるかも | 116 | 回復 | － |
| | | | 軽度 | 155 | 変更せず | あるかも | 170 | 回復 | － |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 223 | 変更せず | あるかも | 234 | 回復 | － |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 34 | 変更せず | なし | 63 | 回復 | 感冒による影響のため |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6DU | 軽度 | 18 | 変更せず | なし | 18 | 回復 | 気候の変化 |
| | | | 軽度 | 28 | 変更せず | なし | 28 | 回復 | 天候の変化 |
| | | | 中等度 | 161 | 変更せず | なし | 169 | 回復 | 天候・気圧変化 |
| | | | 軽度 | 216 | 変更せず | なし | 222 | 回復 | 季節的アレルゲン接触による |
| | | | 軽度 | 243 | 変更せず | なし | 244 | 回復 | 季節的アレルゲン接触 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 49 | 変更せず | なし | 58 | 回復 | 感冒に伴い発症したため |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6DU | 中等度 | 44 | 変更せず | なし | 57 | 回復 | 感冒のため |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 257 | 変更せず | なし | 276 | 回復 | 季節的なもの |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 47 | 変更せず | なし | 88 | 回復 | 感冒によるもの |
| | | | 軽度 | 176 | 変更せず | なし | 187 | 回復 | 気圧の変化によるもの |
| | | | 軽度 | 202 | 変更せず | なし | 210 | 回復 | 感冒によるもの |
| | | | 軽度 | 212 | 変更せず | なし | 213 | 回復 | 感冒によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6DU | 中等度 | 21 | 変更せず | なし | 28 | 回復 | 気候の変化 |
| | | | 軽度 | 77 | 変更せず | なし | 78 | 回復 | 疲労 |
| | | | 軽度 | 81 | 変更せず | なし | 95 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| | | | 軽度 | 126 | 変更せず | なし | 158 | 回復 | 気候の変化 |
| | | | 軽度 | 179 | 変更せず | なし | 187 | 回復 | 気候の変化 |
| | | | 軽度 | 203 | 変更せず | なし | 204 | 回復 | 気候の変化 |
| | | | 軽度 | 214 | 変更せず | なし | 224 | 回復 | 気候の変化 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 100 | 変更せず | なし | 100 | 回復 | 感冒によって喘息が悪化したため |
| | | | 中等度 | 238 | 変更せず | なし | 239 | 回復 | 季節の変化によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 85 | 変更せず | なし | 87 | 回復 | 不安定な気候によるもの |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 162 | 変更せず | なし | 171 | 回復 | 肺炎によるもの |

*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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-4

付表 **2.7.6.6-1** 喘息の一覧 （続き）

| 被験者識別コード | 年齢/性別 | 投与群 | 重症度 | 発現日 (Day[*1]) | 治験薬の変更[*2] | 因果関係[*3] | 転帰日 (Day[*1]) | 転帰 | 因果関係否定の理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 21 | 変更せず | なし | 36 | 回復 | 鼻咽頭炎の悪化によるもの |
| | | | 軽度 | 180 | 変更せず | なし | 274 | 回復 | 鼻咽頭炎を契機としたもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 46 | 変更せず | なし | 64 | 回復 | 感冒に伴う喘息悪化であるため |
| | | | 軽度 | 285 | 変更せず | なし | 289 | 回復 | 感冒に伴う悪化 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 125 | 変更せず | なし | 131 | 回復 | 合併症であるアレルギー性鼻炎によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 44 | 変更せず | なし | 47 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| | | | 軽度 | 120 | 変更せず | なし | 121 | 回復 | 季節性によるもの |
| | | | 中等度 | 166 | 変更せず | なし | 177 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| [redacted] | 6[redacted]/男 | 6DU | 中等度 | 14 | 変更せず | なし | 14 | 回復 | 季節的なもの |
| | | | 軽度 | 40 | 変更せず | なし | 46 | 回復 | 治験に伴う治療変更により，喘息のコントロールが困難になったと考える |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 81 | 変更せず | なし | 109 | 回復 | 季節的なもの |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 230 | 変更せず | なし | 240 | 回復 | 感染症による影響 |
| | | | 中等度 | 356 | 変更せず | なし | 377 | 回復 | 急性気管支炎の影響 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 270 | 変更せず | なし | 272 | 回復 | 温度差によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 92 | 変更せず | なし | 97 | 回復 | 気温低下によるもの |
| | | | 中等度 | 146 | 変更せず | なし | 150 | 回復 | 環境の変化によるもの |
| | | | 中等度 | 217 | 変更せず | なし | 222 | 回復 | 感冒によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 中等度 | 105 | 変更せず | なし | 110 | 回復 | インフルエンザによるもの |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6DU | 中等度 | 78 | 変更せず | なし | 87 | 回復 | 感冒によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 269 | 変更せず | なし | 280 | 回復 | 感冒に起因する |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 6DU | 軽度 | 131 | 変更せず | なし | 132 | 回復 | 気候の変化のため |
| | | | 軽度 | 198 | 変更せず | なし | 204 | 回復 | 季節的アレルゲン吸入による |
| | | | 軽度 | 183 | 変更せず | なし | 184 | 回復 | 季節的なアレルゲン吸入による |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 81 | 変更せず | なし | 91 | 回復 | 感冒に起因する |
| | | | 軽度 | 201 | 変更せず | なし | 220 | 回復 | 肺炎に起因する |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 6DU | 軽度 | 169 | 変更せず | なし | 179 | 回復 | 季節の変動により |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 150 | 変更せず | なし | 161 | 回復 | 上気道炎によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 6DU | 軽度 | 234 | 変更せず | なし | 252 | 回復 | エアコンのそうじによるもの |
| | | | 軽度 | 297 | 変更せず | なし | 299 | 回復 | 低気圧の影響 |
| | | | 軽度 | 327 | 変更せず | なし | 330 | 回復 | 感冒のため |
| | | | 軽度 | 344 | 変更せず | なし | 355 | 回復 | エアコンのそうじによるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 6DU | 軽度 | 237 | 変更せず | なし | 253 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |

*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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-4

付表 **2.7.6.6-1** 喘息の一覧 （続き）

| 被験者識別コード | 年齢/性別 | 投与群 | 重症度 | 発現日 (Day[*1]) | 治験薬の変更[*2] | 因果関係[*3] | 転帰日 (Day[*1]) | 転帰 | 因果関係否定の理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 5[redacted]/男 | 6DU | 軽度 | 1 | 変更せず | なし | 9 | 回復 | 季節の変化によるもの |
| | | | 軽度 | 47 | 変更せず | なし | 67 | 回復 | 季節による変化によるもの |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6DU | 軽度 | 90 | 変更せず | なし | 95 | 回復 | 咽頭炎によるもの |
| [redacted] | 1[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 247 | 変更せず | なし | 258 | 回復 | 冷房や疲労による発作誘発 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 45 | 変更せず | なし | 48 | 回復 | 急性咽頭炎，急性気管支炎によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 72 | 変更せず | なし | 76 | 回復 | 冷気 |
| | | | 軽度 | 170 | 変更せず | なし | 189 | 回復 | 気管支炎によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 41 | 変更せず | なし | 41 | 回復 | ストレスによるもの |
| | | | 軽度 | 57 | 変更せず | なし | 75 | 回復 | 気候の変化によるもの |
| | | | 軽度 | 190 | 変更せず | なし | 191 | 回復 | 寒さによるもの |
| | | | 軽度 | 266 | 変更せず | なし | 279 | 回復 | 花粉によるもの |
| | | | 軽度 | 364 | 変更せず | なし | 367 | 回復 | エアコンの使用のため |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 7 | 変更せず | なし | 8 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| | | | 軽度 | 61 | 変更せず | なし | 68 | 回復 | 季節性によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 308 | 変更せず | なし | 311 | 回復 | ストレスのため |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 257 | 変更せず | なし | 265 | 回復 | 上気道炎合併 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 5 | 変更せず | なし | 23 | 回復 | 感冒に伴うもの |
| | | | 軽度 | 130 | 変更せず | なし | 155 | 回復 | 季節，気温の変化に伴うもの |
| | | | 軽度 | 163 | 変更せず | なし | 190 | 回復 | 気候，季節性のもの |
| | | | 軽度 | 230 | 変更せず | なし | 240 | 回復 | 粉塵の多い場所にいたため |
| | | | 軽度 | 250 | 変更せず | なし | 260 | 回復 | 気候の変動に伴うもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 110 | 変更せず | なし | 110 | 回復 | 季節的なもの |
| | | | 軽度 | 148 | 変更せず | なし | 149 | 回復 | 季節の変わり目 |
| | | | 軽度 | 215 | 変更せず | なし | 215 | 回復 | 感冒による |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 135 | 変更せず | なし | 148 | 回復 | 過労によるもの |
| | | | 軽度 | 201 | 変更せず | なし | 228 | 回復 | 過労によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 67 | 変更せず | なし | 112 | 回復 | 急性上気道炎の影響 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 6DU | 軽度 | 17 | 投与中止 | なし | 29 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 6DU | 軽度 | 16 | 変更せず | なし | 49 | 回復 | 寒暖差によるもの |
| | | | 軽度 | 79 | 変更せず | なし | 84 | 回復 | 季節要因 |
| | | | 軽度 | 129 | 変更せず | なし | 143 | 回復 | 季節要因 |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12DU | 中等度 | 22 | 投与中止 | あり | 32 | 回復 | － |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 4 | 変更せず | なし | 4 | 回復 | 低気圧の影響によるもの |
| | | | 中等度 | 30 | 変更せず | あるかも | 84 | 回復 | － |
| | | | 中等度 | 134 | 変更せず | なし | 142 | 回復 | インフルエンザの影響 |
| | | | 中等度 | 229 | 変更せず | なし | 229 | 回復 | 気候による増悪 |

*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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-4

付表 2.7.6.6-1 喘息の一覧 （続き）

| 被験者識別コード | 年齢/性別 | 投与群 | 重症度 | 発現日 (Day*1) | 治験薬の変更*2 | 因果関係*3 | 転帰日 (Day*1) | 転帰 | 因果関係否定の理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 6[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 280 | 投与中止 | あるかも | 295 | 回復 | － |
| | | | 軽度 | 347 | 非該当 | なし | 378 | 回復 | 被験者自己判断にて喘息治療薬を使用しなかったため |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12DU | 軽度 | 138 | 変更せず | あるかも | 138 | 回復 | － |
| | | | 軽度 | 273 | 変更せず | あるかも | 274 | 回復 | － |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12DU | 軽度 | 7 | 変更せず | なし | 17 | 回復 | 季節性の変化，ICS をフルタイドに変更したため |
| | | | 軽度 | 86 | 変更せず | あるかも | 111 | 回復 | － |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 77 | 変更せず | なし | 88 | 回復 | 気候の変化 |
| | | | 中等度 | 131 | 変更せず | なし | 134 | 回復 | 年末の大掃除によるもの |
| | | | 中等度 | 274 | 変更せず | なし | 284 | 回復 | 季節の変わり目によるアレルギー症状からの誘発 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 77 | 変更せず | なし | 79 | 回復 | インフルエンザ感染 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12DU | 中等度 | 135 | 変更せず | なし | 144 | 回復 | 感冒によるため |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 108 | 変更せず | なし | 134 | 回復 | 年末の大掃除の為 |
| | | | 中等度 | 198 | 変更せず | なし | 212 | 回復 | 仕事で無理した為 |
| | | | 中等度 | 231 | 変更せず | なし | 266 | 回復 | 気候変動の為 |
| | | | 中等度 | 293 | 変更せず | なし | 305 | 回復 | 台風の影響の為 |
| | | | 中等度 | 311 | 変更せず | なし | 367 | 回復 | 気候の変動の為 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 2 | 変更せず | なし | 11 | 回復 | 季節の変わりめ及び気圧の変化のため |
| | | | 中等度 | 244 | 休薬 | なし | 258 | 回復 | 気圧の変化のため |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12DU | 中等度 | 80 | 投与中止 | なし | 145 | 回復 | 気候変動のため |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12DU | 中等度 | 271 | 変更せず | なし | 282 | 回復 | 季節性の因子 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 12 | 変更せず | なし | 57 | 回復 | 気候の変化による |
| | | | 軽度 | 181 | 変更せず | なし | 182 | 回復 | 気候の変化による |
| | | | 中等度 | 239 | 投与中止 | なし | 267 | 回復 | 上気道の炎症によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 272 | 変更せず | なし | 288 | 回復 | 感冒によるもの |
| [redacted] | 5[redacted]/男 | 12DU | 中等度 | 257 | 変更せず | なし | 260 | 回復 | 気候の変動にる偶発症 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 172 | 変更せず | なし | 176 | 回復 | 気候の変化のため |
| | | | 中等度 | 184 | 変更せず | なし | 197 | 回復 | 気候の変化のため |
| | | | 中等度 | 215 | 変更せず | なし | 225 | 回復 | 気候の変化のため |
| | | | 中等度 | 234 | 変更せず | なし | 253 | 回復 | 気候の変化のため |
| | | | 中等度 | 279 | 変更せず | なし | 288 | 回復 | 気候の変化のため |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 29 | 休薬 | なし | 33 | 回復 | 急性上気道炎により惹起された |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 153 | 変更せず | なし | 161 | 回復 | 感冒による |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 175 | 変更せず | なし | 201 | 回復 | 不安定な気候によるもの |

*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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-4

付表 2.7.6.6-1　喘息の一覧 （続き）

| 被験者識別コード | 年齢/性別 | 投与群 | 重症度 | 発現日 (Day[*1]) | 治験薬の変更[*2] | 因果関係[*3] | 転帰日 (Day[*1]) | 転帰 | 因果関係否定の理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12DU | 中等度 | 15 | 変更せず | なし | 17 | 回復 | 不安定な気候によるもの |
| | | | 中等度 | 74 | 変更せず | なし | 77 | 回復 | 不安定な気候によるもの |
| | | | 中等度 | 129 | 変更せず | なし | 132 | 回復 | 寒さの影響 |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12DU | 中等度 | 81 | 変更せず | なし | 81 | 回復 | 急性咽頭炎からの悪化 |
| | | | 軽度 | 118 | 変更せず | なし | 124 | 回復 | 急性咽頭炎によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 12DU | 中等度 | 188 | 変更せず | なし | 194 | 回復 | 気候の変化に伴うもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 281 | 変更せず | なし | 291 | 回復 | 上気道炎を契機に出現，発症 |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 330 | 変更せず | なし | 343 | 回復 | 室温と外気温の温度差によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 1 | 変更せず | なし | 9 | 回復 | 掃除の実施及びエアコンの使用開始によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 299 | 変更せず | なし | 300 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 132 | 変更せず | なし | 146 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 32 | 投与中止 | なし | 43 | 回復 | 気管支炎に伴う増悪 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 42 | 変更せず | なし | 58 | 回復 | 季節の変わり目のため |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12DU | 中等度 | 153 | 変更せず | なし | 163 | 回復 | 急性咽頭炎を併発したため |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 16 | 変更せず | なし | 20 | 回復 | 気候の変化による |
| | | | 中等度 | 36 | 変更せず | なし | 37 | 回復 | 気候の変化による |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 57 | 変更せず | なし | 78 | 回復 | 寒さの影響 |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 22 | 変更せず | なし | 32 | 回復 | 季節性によるもの |
| | | | 中等度 | 35 | 変更せず | なし | 39 | 回復 | 季節性によるもの |
| | | | 中等度 | 44 | 変更せず | なし | 58 | 回復 | 季節性によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12DU | 中等度 | 223 | 変更せず | なし | 234 | 回復 | 感冒によるもの |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12DU | 中等度 | 122 | 変更せず | なし | 126 | 回復 | 気温の変化によるもの |
| | | | 中等度 | 143 | 変更せず | なし | 148 | 回復 | 気温の変化によるもの |
| | | | 中等度 | 174 | 変更せず | なし | 177 | 回復 | 気温の変化によるもの |
| | | | 中等度 | 246 | 変更せず | なし | 250 | 回復 | 急性扁桃炎及び急性気管支炎によるもの |
| | | | 中等度 | 255 | 変更せず | なし | 265 | 回復 | 急性扁桃炎及び急性気管支炎によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 15 | 変更せず | なし | 54 | 回復 | 気道感染を反復したため |
| | | | 中等度 | 163 | 変更せず | なし | 176 | 回復 | 気管支炎を誘因とするもの |
| | | | 中等度 | 274 | 変更せず | なし | 275 | 回復 | 感冒に誘発されたもの |
| | | | 中等度 | 291 | 変更せず | なし | 297 | 回復 | 感冒に誘発されたもの |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12DU | 中等度 | 137 | 変更せず | なし | 139 | 回復 | 気管支炎によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/男 | 12DU | 中等度 | 165 | 変更せず | なし | 172 | 回復 | 季節の変わり目で古い毛布を使用したため |
| | | | 中等度 | 257 | 投与中止 | なし | 275 | 回復 | アルコール摂取，感冒によるもの |

*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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-4

付表 **2.7.6.6-1** 喘息の一覧 （続き）

| 被験者識別コード | 年齢/性別 | 投与群 | 重症度 | 発現日 (Day[*1]) | 治験薬の変更[*2] | 因果関係[*3] | 転帰日 (Day[*1]) | 転帰 | 因果関係否定の理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12DU | 中等度 | 79 | 変更せず | なし | 85 | 回復 | 発熱によるもの |
| | | | 中等度 | 227 | 変更せず | なし | 229 | 回復 | 増悪の要因として疲労が考えられる |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 126 | 変更せず | なし | 148 | 回復 | 季節の変化によるもの |
| | | | 軽度 | 181 | 変更せず | なし | 181 | 回復 | 季節の変化によるもの |
| | | | 軽度 | 197 | 変更せず | なし | 217 | 回復 | 季節の変化によるもの |
| [redacted]0 | 4[redacted]/男 | 12DU | 軽度 | 69 | 変更せず | なし | 84 | 回復 | 気候の変化及び気圧の変化のため |
| | | | 軽度 | 166 | 変更せず | なし | 167 | 回復 | 気圧の変化のため |
| | | | 軽度 | 265 | 変更せず | なし | 268 | 回復 | 季節的なアレルゲン接触による |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 144 | 変更せず | なし | 145 | 回復 | 季節的アレルゲン接触による |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12DU | 軽度 | 47 | 変更せず | なし | 55 | 回復 | 急な気温低下により引き起こされたもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 128 | 変更せず | なし | 142 | 回復 | 副鼻腔炎によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 282 | 変更せず | なし | 287 | 回復 | 急性咽頭気管支炎によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 137 | 変更せず | なし | 148 | 回復 | 急性気管支炎に伴うもの |
| [redacted] | 5[redacted]/男 | 12DU | 軽度 | 118 | 変更せず | なし | 131 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 113 | 変更せず | なし | 116 | 回復 | 気候変動によるもの |
| [redacted] | 6[redacted]/男 | 12DU | 軽度 | 169 | 変更せず | なし | 182 | 回復 | 鼻咽頭炎及びエアコンによるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 64 | 変更せず | なし | 68 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| | | | 軽度 | 80 | 変更せず | なし | 84 | 回復 | 季節性によるもの |
| | | | 軽度 | 214 | 変更せず | なし | 234 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| | | | 軽度 | 287 | 変更せず | なし | 289 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| | | | 軽度 | 311 | 変更せず | なし | 325 | 回復 | 鼻咽頭炎によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 141 | 変更せず | なし | 151 | 回復 | 季節性変化によるもの |
| | | | 軽度 | 60 | 変更せず | なし | 64 | 回復 | 感冒からの誘発 |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 246 | 変更せず | なし | 251 | 回復 | 環境因子によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 12 | 変更せず | なし | 17 | 回復 | 気温変化によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 100 | 変更せず | なし | 112 | 回復 | 急性上気道炎感染後の発作 |
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 75 | 変更せず | なし | 134 | 回復 | 急性上気道炎によるもの |
| | | | 軽度 | 233 | 変更せず | なし | 234 | 回復 | 天候の悪化によるもの |
| | | | 軽度 | 257 | 変更せず | なし | 257 | 回復 | 季節性のもの |
| | | | 軽度 | 286 | 変更せず | なし | 286 | 回復 | 季節性のもの |
| | | | 軽度 | 308 | 変更せず | なし | 308 | 回復 | 疲労によるもの |
| [redacted] | 3[redacted]/男 | 12DU | 軽度 | 175 | 変更せず | なし | 180 | 回復 | 急性気管支炎に伴うもの |
| [redacted] | 2[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 116 | 変更せず | なし | 120 | 回復 | 急性気管支炎に伴うもの |
| | | | 軽度 | 255 | 変更せず | なし | 261 | 回復 | 急性気管支炎に伴うもの |

*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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-4

付表 **2.7.6.6-1** 喘息の一覧 （続き）

| 被験者識別コード | 年齢/性別 | 投与群 | 重症度 | 発現日 (Day*1) | 治験薬の変更*2 | 因果関係*3 | 転帰日 (Day*1) | 転帰 | 因果関係否定の理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 4[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 129 | 変更せず | なし | 140 | 回復 | 咽頭炎によるもの |
| | | | 軽度 | 323 | 変更せず | なし | 326 | 回復 | 鼻咽頭炎に起因するもの |
| [redacted] | 5[redacted]/女 | 12DU | 軽度 | 9 | 変更せず | なし | 22 | 回復 | 寒暖差によるもの |
| [redacted] | 2[redacted]/男 | 12DU | 軽度 | 107 | 休薬 | なし | 139 | 回復 | 急性上気道炎によるもの |

*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：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-4

### 2.7.6.7 ALK HDM 錠第 III 相臨床試験（試験番号：MT-04）

HDM アレルギー性喘息は，今回の医薬品製造販売承認申請の適応症ではないため，有効性については記載を省略した。

実施国：ヨーロッパ 13 ヵ国

参考資料

報告書の添付場所：CTD 5.3.5.4-2

#### 2.7.6.7.1 治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

HDM アレルギー性喘息患者を対象にアレルゲン免疫療法における ALK HDM 錠の有効性を検討した第 III 相臨床試験。

(2) 目的

1) 主要目的：

ALK HDM 錠（6 DU 及び 12 DU）の 1 日 1 回投与に関して，HDM アレルギー性喘息患者を対象としてプラセボと比較した場合の有効性を喘息悪化のリスク減少によって評価すること。

2) 副次目的：

喘息症状，対症薬物療法，肺機能，喘息コントロール，喘息に関する QOL，免疫学的評価，薬剤経済学，及び安全性に対する ALK HDM 錠の影響を評価すること。

(3) 治験実施医療機関

13 ヵ国（オーストリア，ドイツ，デンマーク，スペイン，フランス，英国，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）の 109 施設

(4) 治験責任医師

署名責任を有する治験責任医師：[redacted]（ドイツ）

国内治験調整医師：[redacted]（オーストリア）[redacted]（ドイツ）[redacted]（デンマーク）[redacted]（スペイン）[redacted]（フランス）[redacted]（英国）[redacted]（クロアチア）[redacted]（リトアニア）[redacted]（ラトビア）[redacted]（オランダ）[redacted]（ポーランド）[redacted]（セルビア）[redacted]（スロバキア）

(5) 治験期間

最初の被験者の初回来院日 - 2011 年 8 月 11 日

最後の被験者の最終来院日 - 2013 年 4 月 24 日

(6) 公表文献

なし

(7) 治験方法

1) 治験デザイン

吸入ステロイド薬（ICS）で十分にはコントロールされていない HDM アレルギー性喘息患

者を対象として欧州で実施された，無作為化並行群間二重盲検プラセボ対照国際多施設共同試験

2) 予定症例数及び解析対象症例数

本試験では 800 例の被験者を組み入れる予定であった。1262 例の被験者に対してスクリーニングを実施し，428 例がスクリーニング不適格となった。その理由として多かったのは，HDM 特異的 IgE テスト陰性，可逆性気道閉塞に関する記録の欠如，無作為化前の被験者からの中止の申し出/来院途絶，HDM に対する SPT で陰性，及び $FEV_1$ が予測値の 70%未満であることであった。したがって，834 例の被験者をプラセボ群，6 DU 群，又は 12 DU 群に無作為に割り付けた（1：1：1）。被験者の内訳を以下に示す（表 2.7.6.7-1）。

**表 2.7.6.7-1　　被験者の内訳**

| 投与群 | プラセボ（277 例） | | 6 DU（275 例） | | 12 DU（282 例） | | 実薬合計（557 例） | | 合計（834 例） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| スクリーニング実施 | － | | － | | － | | － | | 1262 | |
| スクリーニング不適格 | － | | － | | － | | － | | 428 | |
| 試験完了者 | 237 | 86 | 229 | 83 | 227 | 80 | 456 | 82 | 693 | 83 |
| **試験中止** | | | | | | | | | | |
| - 全試験期間中 | 68 | 25 | 72 | 26 | 77 | 27 | 149 | 27 | 217 | 26 |
| **試験中止の理由** | | | | | | | | | | |
| - 有害事象 | 8 | 3 | 12 | 4 | 25 | 9 | 37 | 7 | 45 | 5 |
| - 有効性の欠如 | 2 | <1 | 1 | <1 | 1 | <1 | 2 | <1 | 4 | <1 |
| - 来院途絶 | 5 | 2 | 6 | 2 | 3 | 1 | 9 | 2 | 14 | 2 |
| - 治験実施計画書遵守違反 | 8 | 3 | 6 | 2 | 7 | 2 | 13 | 2 | 21 | 3 |
| - 妊娠 | 6 | 2 | 1 | <1 | 1 | <1 | 2 | <1 | 8 | <1 |
| - 被験者から中止の申し出 | 13 | 5 | 16 | 6 | 15 | 5 | 31 | 6 | 44 | 5 |
| - その他 | 26 | 9 | 30 | 11 | 25 | 9 | 55 | 10 | 81 | 10 |

3) 主要な選択基準

- 18 歳以上。
- 試験参加の少なくとも 1 年以上前から，HDM アレルギー性喘息の病歴があること。
- 喘息症状のコントロールに関する GINA ガイドラインのステップ 2～4 に従い，適量の吸入ステロイド薬（ICS）（配合剤を含む）を過去 1 年間に 6 ヵ月以上使用していること。
- 切り替え後の ICS 投与量が，無作為化の時点でブデソニド 400～1200 μg の範囲内であること。
- 可逆性気道閉塞の記録があること。
- スクリーニング時の喘息コントロール質問票（ACQ）のスコアが 1.0 以上であること。
- Visit 3（無作為化）の時点での ACQ スコアが 1.0～1.5 であること。
- Visit 3（無作為化）の時点での電子患者日記の入力率が 80%以上であること。
- $FEV_1$ が予測値の 70%以上であること。

- 中等度～高度の HDM アレルギー性鼻炎の少なくとも 1 年以上の病歴があること。
- *Der far* 及び *Der pte* 又はそのいずれかに対する皮膚プリックテスト反応が陽性であること。
- *Der far* 及び *Der pte* 又はそのいずれかに対する特異的 IgE 抗体値が陽性（0.70 kU/L 超）であること。
- 被験者が日常的に曝露し感作されるアレルゲン（HDM 以外）に起因する持続型アレルギー性喘息又はアレルギー性鼻炎の病歴がないこと。
- ICS 減量期に対応する時期の季節性アレルゲンによる間欠型アレルギー性喘息又はアレルギー性鼻炎の病歴がないこと。
- 過去 5 年間に，HDM アレルゲンを用いた 1 ヵ月超の免疫療法の実施歴がないこと。
- 慢性副鼻腔炎（3 ヵ月超）の病歴がないこと。
- スクリーニング来院前の 3 ヵ月間に，喘息悪化による 12 時間超の入院がないこと。
- 併用禁止薬のリストにある薬剤を現在又は過去に使用していないこと。
- 無作為化の時点で，上気道感染症や他の関連する感染過程の症状がない，又はこれに対する治療を受けていないこと。
- 無作為化の時点で，潰瘍を伴う口腔扁平苔癬や高度の口腔真菌症など，高度の症状を示す炎症状態が口腔内に存在しないこと。
- 臨床上問題となる慢性疾患がないこと。

4) 治験薬，用量及び投与方法，ロット番号

本試験では 2 種類の用量の治験薬を使用し，1 日 1 錠を舌下投与した。

- ALK HDM 錠 6 DU，ロット番号：1215869，1276446，1213919
- ALK HDM 錠 12 DU，ロット番号：1213922，1276447，1213925

5) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

対照薬はプラセボとし，1 日 1 錠を舌下投与した。

- プラセボ，ロット番号：1212718，1298465

6) 投与期間

平均値：412 日

中央値：441 日

Q5%～Q95%：91～526 日

7) 評価基準

1. 安全性

有害事象，安全性に関する臨床検査，バイタルサイン，及び身体的所見

### 2.7.6.7.2 統計手法

以下の解析対象集団を使用した。

- 全解析対象集団 - スクリーニング不適格例を含む，試験に参加した全被験者。全解析対象集団は，スクリーニング不適格例及び無作為化前の有害事象に関するリスト作成の目的で使用される。
- 安全性解析対象集団 - 無作為化されたすべての被験者。

### 2.7.6.7.3　試験対象母集団の人口統計学的特性

すべてのベースライン特性は，投与群間で同じ分布を示した。

主要なベースラインの人口統計学的特性の概要を以下に示す（表 2.7.6.7-2）。

表 2.7.6.7-2　主要なベースラインの人口統計学的特性の概要

| 投与群 | プラセボ (277 例) | 6 DU (275 例) | 12 DU (282 例) | 合計 (834 例) |
|---|---|---|---|---|
| 病歴，例数（%） | | | | |
| HDM アレルギー性喘息 | 277 （100） | 275 （100） | 282 （100） | 834 （100） |
| HDM アレルギー性鼻炎 | 277 （100） | 275 （100） | 282 （100） | 834 （100） |
| 感作状況，例数（%） | | | | |
| HDM 単独感作 | 102 （37） | 90 （33） | 91 （32） | 283 （34） |
| 重複感作 | 175 （63） | 185 （67） | 191 （68） | 551 （66） |
| GINA の喘息コントロールレベル，例数（%） | | | | |
| 部分的コントロール | 200 （72） | 202 （73） | 200 （71） | 602 （72） |
| コントロール不良 | 77 （28） | 73 （27） | 82 （29） | 232 （28） |
| 性別，例数（%） | | | | |
| 男性 | 151 （55） | 133 （48） | 147 （52） | 431 （52） |
| 女性 | 126 （45） | 142 （52） | 135 （48） | 403 （48） |
| 民族起源，例数（%） | | | | |
| コーカシア | 273 （99） | 272 （99） | 277 （98） | 822 （99） |
| アジア | 1 （<1） | 1 （<1） | 2 （<1） | 4 （<1） |
| アフリカ | 1 （<1） | 1 （<1） | 2 （<1） | 4 （<1） |
| ヒスパニック | 2 （<1） | – | 1 （<1） | 3 （<1） |
| その他 | – | 1 （<1） | – | 1 （<1） |
| 喫煙歴，例数（%） | | | | |
| 非喫煙者 | 214 （77） | 198 （72） | 214 （76） | 626 （75） |
| 喫煙経験者 | 36 （13） | 50 （18） | 38 （13） | 124 （15） |
| 喫煙者 | 27 （10） | 27 （10） | 30 （11） | 84 （10） |
| 年齢（歳） | | | | |
| Mean（SD） | 33.0 (12.2) | 33.6 (11.3) | 33.7 (11.6) | 33.4 (11.7) |
| Median | 30 | 32 | 32 | 31 |
| Min － Max | 18.0 － 83.0 | 18.0 － 75.0 | 17.0 － 74.0 | 17.0 － 83.0 |
| アレルギー性喘息罹病期間（年） | | | | |
| Mean（SD） | 13.3 (10.6) | 12.5 (11.6) | 12.9 (11.5) | 12.9 (11.2) |
| Median | 11 | 10.1 | 10.2 | 11 |
| Min － Max | 1.0 － 70.0 | 0.7* － 61.0 | 1.0 － 61.7 | 0.7 － 70.0 |
| 無作為化時の $FEV_1$（L） | | | | |
| Mean（SD） | 3.52 (0.89) | 3.33 (0.79) | 3.33 (0.82) | 3.39 (0.84) |
| Median | 3.41 | 3.23 | 3.24 | 3.29 |
| Min － Max | 1.62 － 6.35 | 1.81 － 5.92 | 1.67 － 5.57 | 1.62 － 6.35 |
| 無作為化時における予測値に対する $FEV_1$ の割合 | | | | |
| Mean（SD） | 94.34 (13.79) | 92.32 (12.66) | 91.39 (12.91) | 92.67 (13.17) |
| Median | 92.8 | 90.6 | 90.9 | 91.05 |
| Min － Max | 68.00 － 134.40 | 63.40 － 127.00 | 69.50 － 131.60 | 63.40 － 134.40 |
| 無作為化時における処方された ICS の 1 日当たりの総投与量（μg/日） | | | | |
| Mean（SD） | 580 (246) | 582 (246) | 602 (264) | 588 (252) |
| Median | 400 | 400 | 400 | 400 |
| Min － Max | 400 － 1200 | 200 － 1200 | 200 － 1200 | 200 － 1200 |
| 無作為化時の ACQ スコア | | | | |
| Mean（SD） | 1.22 (0.18) | 1.24 (0.17) | 1.23 (0.17) | 1.23 (0.17) |
| Median | 1.17 | 1.29 | 1.29 | 1.29 |
| Min － Max | 0.86 － 2.00 | 0.86 － 1.71 | 0.71 － 1.57 | 0.71 － 2.00 |

*：1 例が「小児期からの」喘息を報告したが，喘息治療開始日（無作為化の 0.7 年前）を示したのみであったため，1 年以上の喘息罹病期間を有するという基準に違反してはいなかった。

無作為化時の「GINA の喘息コントロールレベル」の推定値から，全体として被験者の 72%が部分的コントロール，28%がコントロール不良であり，投与群間で同じ分布を示したことが示唆

された。

#### 2.7.6.7.4 安全性の結果

安全性評価では，6 DU 群及び 12 DU 群の双方に関して良好な安全性プロファイルが示された。副作用による中止例数に用量依存性が認められた。

安全性に関する結論の概要を以下に簡潔に示す。

- 試験対象母集団全体の 72%の被験者で 2084 件の有害事象が認められ，有害事象が認められた被験者数は実薬群においてより多かった（プラセボ群では 63%，6 DU 群では 74%，12 DU 群では 79%）。
- 有害事象全体では，その多くは（1417 件，68%）治験薬と関連なしと判断された（プラセボ群では 86%，6 DU 群では 67%，12 DU 群では 58%）。
- 副作用全体では，その大部分の重症度が軽度（80%）又は中等度（19%）であった。この傾向は 3 群間で同様であった。
- 試験期間中，45 例（5%）に 57 件の高度の有害事象が報告された。高度の有害事象は，プラセボ群で 14 例 17 件，6 DU 群で 11 例 15 件，12 DU 群で 20 例 25 件に認められた。
- 高度の有害事象のうち 12 件（11 例）は，副作用と判断された［プラセボ群では 3 例（1%）3 件，6 DU 群では 2 例（1%未満）2 件，12 DU 群では 6 例（2%）7 件］。
- 副作用の中で最も多く報告されたのは，口腔そう痒症，咽喉刺激感，口腔浮腫などの口腔及び咽喉の局所反応であった。これらは，主に治験薬投与 1 日目又は 2 日目の治験薬投与後 1～2 分以内に発現した。
- 試験期間中, 28 例に重篤な有害事象が認められた。このうち 11 例がプラセボ群, 10 例が 6 DU 群，7 例が 12 DU 群であった。
- 5 件の重篤な有害事象が副作用と判断された。内訳はプラセボ群のびらん性食道炎 1 件［未知，重篤な副作用（Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions，SUSAR）と判断，盲検解除］，プラセボ群の肝細胞損傷 1 件（SUSAR と判断，盲検解除），6 DU 群の喉頭浮腫 1 件，6 DU 群の関節痛 1 件（SUSAR と判断，盲検解除後に報告），及び 12 DU 群の喘息 1 件であった。
- 30 例（4%）が 57 件の副作用により試験を中止した。このうち 4 例（1%）がプラセボ群，9 例（3%）が 6 DU 群，17 例（6%）が 12 DU 群であった。
- 本試験で死亡例は発生しなかった。
- 気道障害を引き起こす局所アレルギー反応の報告はなかった。
- アナフィラキシー反応（アナフィラキシーショックを含む）又はアドレナリンによる治療を必要とする有害事象の報告はなかった。

臨床検査評価，身体的所見，又はバイタルサインに関して，治療の結果としての変化は認められなかった。

#### 2.7.6.7.5　結論

MT-04 試験の安全性評価では，ALK HDM 錠の両実薬群（6DU 及び 12DU）において良好な安全性プロファイルが示された。副作用では用量反応性が認められたが，これらの事象の大部分は 12 DU 群においても重症度は軽度と判断され，投与中止に至る例はまれであった。高度の有害事象及び副作用は（いずれの用量においても）わずかであり，これらは単発の事象であり，標準的な治療でコントロール可能であった。アドレナリンによる治療を必要とした事象はなく，気道障害を引き起こした事象もなかった。本試験を通して，特定の治療と重篤又は高度の有害事象との関連やその傾向は明らかではなかった。

以上のことより，本試験では，吸入ステロイド薬（ICS）で十分にはコントロールされていない HDM アレルギー性喘息の成人患者における両実薬群（6 DU 及び 12 DU）で全般的に良好な安全性プロファイルが示された。

### 2.7.6.7.6 追加した付表

**付表 2.7.6.7-1 MT-04 試験における安全性解析対象集団の主な被験者背景**

| | | プラセボ (277 例) | 6 DU (275 例) | 12 DU (282 例) | 実薬合計 (557 例) | 合計 (834 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 151 (55%) | 133 (48%) | 147 (52%) | 280 (50%) | 431 (52%) |
| | 女性 | 126 (45%) | 142 (52%) | 135 (48%) | 277 (50%) | 403 (48%) |
| 年齢（歳） | Mean±SD | 33.0±12.2 | 33.6±11.3 | 33.7±11.6 | 33.6±11.4 | 33.4±11.7 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 172.8±10.5 | 171.2±9.5 | 171.6±9.4 | 171.4±9.4 | 171.9±9.8 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 76.3±16.7 | 76.5±16.4 | 75.9±16.3 | 76.2±16.3 | 76.2±16.4 |
| 民族起源 | コーカシア | 273 (99%) | 272 (99%) | 277 (98%) | 549 (99%) | 822 (99%) |
| | アジア | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 2 (<1%) | 3 (<1%) | 4 (<1%) |
| | アフリカ | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 2 (<1%) | 3 (<1%) | 4 (<1%) |
| | ヒスパニック | 2 (<1%) | － | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 3 (<1%) |
| | その他 | － | 1 (<1%) | － | 1 (<1%) | 1 (<1%) |
| アレルゲン感作状況* | HDM 単独感作 | 102 (37%) | 90 (33%) | 91 (32%) | 181 (32%) | 283 (34%) |
| | 重複感作 | 175(63%) | 185 (67%) | 191 (68%) | 376 (68%) | 551 (66%) |
| HDM アレルギー性鼻炎合併の有無 | 合併あり | 277 (100%) | 275 (100%) | 282 (100%) | 557 (100%) | 834 (100%) |
| HDM 喘息罹病期間（年） | Mean±SD | 13.3±10.6 | 12.5±11.6 | 12.9±11.5 | 12.7 (11.5) | 12.9±11.2 |
| HDM 鼻炎罹病期間（年） | Mean±SD | 14.1±10.8 | 12.8±11.2 | 12.8±10.8 | 12.8 (11.0) | 13.3±10.9 |

表中の数値（記述統計量は除く）は各項目に該当する例数を表し，括弧内の数値は各投与群の全例数に対する比率（%）を示す。
*：SPT による判定
引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Panel 7-4，Panel 7-7，Panel 7-9，Table 1.2，Table 1.3，Table 1.10，Table 1.12，Table 1.13

**付表 2.7.6.7-2 MT-04 試験において治験薬が投与された被験者数，期間，用量**

| | プラセボ | 6 DU | 12 DU |
|---|---|---|---|
| 被験者数（例） | 277 | 275 | 282 |
| 平均投与期間（日） | 425 | 405 | 407 |

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Panel 8-1

**付表 2.7.6.7-3 MT-04 試験で発現した有害事象及び副作用の概略**

| | プラセボ (277 例) | | 実薬合計 (557 例) | |
|---|---|---|---|---|
| | 発現例数 | 発現率（%） | 発現例数 | 発現率（%） |
| 有害事象 | 174 | 63 | 425 | 76 |
| 副作用 | 48 | 17 | 237 | 43 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 11 | 4 | 17 | 3 |
| 重篤な副作用 | 2 | < 1 | 3 | < 1 |
| 投与中止の原因となった有害事象 | 8 | 3 | 37 | 7 |
| 休薬の原因となった副作用 | 4 | 1 | 24 | 4 |

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Panel 10-1，Panel 10-2，Table 6.1，Table 6.7

**付表 2.7.6.7-4　　MT-04 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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| プラセボ（277 例） | 508 | 174 | 63 | 69 | 48 | 17 |
| 6 DU（275 例） | 747 | 203 | 74 | 247 | 107 | 39 |
| 12 DU（282 例） | 829 | 222 | 79 | 351 | 130 | 46 |
| 実薬合計（557 例） | 1576 | 425 | 76 | 598 | 237 | 43 |
| 合計（834 例） | 2084 | 599 | 72 | 667 | 285 | 34 |

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Panel 10-1，Table 6.1，Table 6.7

**付表 2.7.6.7-5　　MT-04 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの有害事象**

| 順位 | MT-04（557 例） | |
|---|---|---|
| | 有害事象名（PT） | 発現率（%） |
| 1 | 鼻咽頭炎 | 22 |
| 2 | 口腔そう痒症 | 17 |
| 3 | 口腔浮腫 | 9 |
| 4 | 咽喉刺激感 | 9 |
| 5 | 咽頭炎 | 8 |

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Table 6.15

**付表 2.7.6.7-6　　MT-04 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用**

| 順位 | MT-04（557 例） | |
|---|---|---|
| | 副作用名（PT） | 発現率（%） |
| 1 | 口腔そう痒症 | 17 |
| 2 | 口腔浮腫 | 9 |
| 3 | 咽喉刺激感 | 9 |
| 4 | 口の錯感覚 | 5 |
| 5 | 舌そう痒症 | 4 |

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Table 6.8

**付表 2.7.6.7-7 MT-04 試験の実薬群に発現した重篤な有害事象**

| 有害事象名（PT） | 実薬合計（557 例） | | |
|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| リンパ節炎 | 1 | 1 | <1 |
| 突発難聴 | 1 | 1 | <1 |
| 円錐角膜 | 1 | 1 | <1 |
| 胃炎 | 1 | 1 | <1 |
| 虫垂炎 | 2 | 2 | <1 |
| 脳神経感染 | 1 | 1 | <1 |
| 憩室炎 | 1 | 1 | <1 |
| インフルエンザ | 1 | 1 | <1 |
| 皮膚化学熱傷 | 1 | 1 | <1 |
| 脳振盪 | 1 | 1 | <1 |
| 半月板障害* | 1 | 1 | <1 |
| 関節痛 | 2 | 2 | <1 |
| 筋骨格痛 | 1 | 1 | <1 |
| 腎仙痛 | 1 | 1 | <1 |
| 喘息 | 2 | 2 | <1 |
| 喉頭浮腫 | 1 | 1 | <1 |
| 肺塞栓症 | 1 | 1 | <1 |

*本事象は発現当時の最新バージョンであった MedDRA（Ver.[redacted]）により meniscus injury（PT）として報告されたが，MedDRA/J（Ver.[redacted]）では LLT となっていたため，その上位の PT である meniscus lesion（半月板障害）を当てはめた。
引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Table 6.6

**付表 2.7.6.7-8 MT-04 試験で投与中止の原因となった有害事象の発現状況**

| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
|---|---|---|---|
| プラセボ（277 例） | 10 | 8 | 3 |
| 6 DU（275 例） | 23 | 12 | 4 |
| 12 DU（282 例） | 46 | 25 | 9 |
| 実薬合計（557 例） | 69 | 37 | 7 |
| 合計（834 例） | 79 | 45 | 5 |

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Panel 10-1，Table 6.1

**付表 2.7.6.7-9 MT-04 試験で休薬の原因となった副作用の発現状況**

| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
|---|---|---|---|
| プラセボ（277 例） | 4 | 4 | 1 |
| 6 DU（275 例） | 12 | 10 | 4 |
| 12 DU（282 例） | 24 | 14 | 5 |
| 実薬合計（557 例） | 36 | 24 | 4 |
| 合計（834 例） | 40 | 28 | 3 |

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Table 6.7

**付表 2.7.6.7-10 MT-04 試験における副作用の重症度別発現率**

| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
|---|---|---|---|
| プラセボ（277 例） | 13 | 4 | 1 |
| 6 DU（275 例） | 36 | 8 | <1 |
| 12 DU（282 例） | 40 | 11 | 2 |
| 実薬合計（557 例） | 38 | 10 | 1 |
| 合計（834 例） | 30 | 8 | 1 |

表中の数値は発現率（%）を表す。
引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Panel 10-2，Table 6.7

**付表 2.7.6.7-11 MT-04 試験で発現した高度の副作用**

| 副作用名（PT） | 投与群 | 重篤性 |
|---|---|---|
| びらん性食道炎 | プラセボ | 重篤 |
| 肝細胞損傷 | プラセボ | 重篤 |
| 喘息 | プラセボ | 非重篤 |
| 疲労 | 6 DU | 非重篤 |
| 気管炎 | 6 DU | 非重篤 |
| 嚥下障害 | 12 DU | 非重篤 |
| 口腔浮腫 | 12 DU | 非重篤 |
| 口腔そう痒症 | 12 DU | 非重篤 |
| 顎下腺腫大 | 12 DU | 非重篤 |
| 舌浮腫 | 12 DU | 非重篤 |
| 喘息 | 12 DU | 非重篤 |
| アレルギー性鼻炎 | 12 DU | 非重篤 |

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Panel 10-7，Table 6.11

**付表 2.7.6.7-12 MT-04 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別有害事象の発現率**

| 順位 | 実薬合計（557 例） | |
|---|---|---|
| | SOC 別有害事象 | 発現率（%） |
| 1 | 感染症および寄生虫症 | 54 |
| 2 | 胃腸障害 | 38 |
| 3 | 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 26 |

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Table 6.2

**付表 2.7.6.7-13 MT-04 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用の発現率**

| 順位 | 実薬合計（557 例） | |
|---|---|---|
| | SOC 別副作用 | 発現率（%） |
| 1 | 胃腸障害 | 34 |
| 2 | 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 14 |
| 3 | 感染症および寄生虫症 | 4 |

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Table 6.8

付表 2.7.6.7-14　MT-04 試験の実薬群で臨床検査値異常を示した副作用

| 副作用名（PT） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
|---|---|---|---|
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | 1 | <1 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 2 | <1 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 | 2 | <1 |
| 努力呼気量減少 | 1 | 1 | <1 |

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の Table 6.8
SOC 名が Investigations の副作用を表示した。

付表 2.7.6.7-15　MT-04 試験で発現した重篤な副作用の発現の経過（要旨）

| 被験者識別番号 | 副作用名（PT） | 投与群 | 発現の経過（要旨） |
|---|---|---|---|
| [redacted] | 関節痛 | 6 DU | 本事象は，発現当初は因果関係が否定できる非重篤な末梢性浮腫として報告されたが，データベース固定後に悪化し，治験終了後に因果関係の否定できない重篤な有害事象と判断された。非重篤な末梢性浮腫発現後は治験薬の投与が継続され，当該被験者は治験を完了した。本事象（関節痛）の転帰は未回復であった。 |
| [redacted] | 喉頭浮腫 | 6 DU | 本事象は治験薬投与開始約 6 ヵ月後に発現した。本事象の重症度は中等度で，治験薬が休薬となった。4 日間の休薬を経て投与が再開され，当該被験者は治験を完了した。本事象の転帰は回復であった。 |
| [redacted] | 喘息 | 12 DU | 本事象は治験薬投与開始当日に発現した。本事象の重症度は中等度で，治験薬の投与が中止となった。当該被験者は退院後，完全に回復した。治験担当医師は，もう一つの原因としてウイルス感染の可能性を指摘した。 |

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の 10.2 及び 13.1.2

### 2.7.6.8 ALK HDM 錠第 II/III 相臨床試験（試験番号：MT-02）

HDM アレルギー性喘息は今回の医薬品製造販売承認申請の適応症ではないため，有効性については記載を省略した。

実施国：ヨーロッパ 8 ヵ国

参考資料

報告書の添付場所：CTD 5.3.5.4-3

#### 2.7.6.8.1 治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

HDM アレルギー患者を対象として 3 用量の ALK HDM 錠の有効性及び安全性を評価する第 II/III 相臨床試験

(2) 目的

1) 主要目的：

HDM アレルギー患者を対象として，3 用量の ALK HDM 錠を 1 日 1 回投与し，特異的免疫療法の有効性をプラセボと比較して評価する。評価は[redacted]を基準とした。

2) 副次目的：

HDM アレルギー患者を対象として，3 用量の ALK HDM 錠の有効性及び安全性をプラセボ群と比較して評価する。

安全性の評価は，有害事象，バイタルサイン，血液学的検査及び血液生化学検査に基づいて行った。

(3) 治験実施医療機関

デンマーク，フランス，ドイツ，イタリア，ポーランド，スペイン，スウェーデン及び英国の 81 施設

(4) 治験責任医師

1) 署名責任を有する治験責任医師：

[redacted] Denmark

2) 治験調整医師：

フランス：[redacted]ドイツ：[redacted]イタリア：[redacted]ポーランド：[redacted]スペイン：[redacted]スウェーデン：[redacted]英国：[redacted]

(5) 治験期間

最初の被験者の初回来院日－2006 年 8 月 18 日

最後の被験者の最終来院日－2008 年 4 月 23 日

(6) 公表文献

1) Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind,

placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 568-75.

2) de Blay F, Kuna P, Prieto L, Ginko T, Seitzberg D, Riis B, et al. SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma -Post hoc results from a randomized trial. Respiratory Medicine 2014 (in press)

(7) 治験方法

1) 治験デザイン

3 用量の実薬を投与する無作為化，並行群間，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験

2) 治験方法の概略

計 800 例を 3 用量の実薬群のいずれか又はプラセボ群に 1 : 1 : 1 : 1 に無作為に割り付けることとした。

3) 予定症例数及び解析対象症例数

800 例を登録し，ALK HDM 錠 1，3，6 DU 群又はプラセボ群に 1 : 1 : 1 : 1 に無作為に割り付けることとした。計 1063 例に対してスクリーニングを行い，うち 459 例はスクリーニング不適格例であった。残った 604 例を無作為に割付し，これが FAS となった。このうち，532 例（88%）が治験を完了した。中止率は，3 DU 群（16%）がその他の投与群（10～12%）に比べてわずかに高かった（表 2.7.6.8-1）。

**表 2.7.6.8-1　　予定症例数及び解析対象症例数**

| | プラセボ | | 1 DU | | 3 DU | | 6 DU | | 実薬合計 | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % | 例数 | % |
| **スクリーニング対象例** | – | | | | | | | | | | 1063 | – |
| **FAS** | 143 | 100 | 146 | 100 | 159 | 100 | 156 | 100 | 461 | 100 | 604 | 100 |
| **完了** | 126 | 88 | 132 | 90 | 134 | 84 | 140 | 90 | 406 | 88 | 532 | 88 |
| **中止** | 17 | 12 | 14 | 10 | 25 | 16 | 16 | 10 | 55 | 12 | 72 | 12 |
| 被験者から中止の申し出 | 3 | 2 | 3 | 2 | 6 | 4 | 3 | 2 | 12 | 3 | 15 | 2 |
| 妊娠 | 2 | 1 | 1 | <1 | 2 | 1 | – | – | 3 | <1 | 5 | <1 |
| 来院途絶 | 5 | 3 | 2 | 1 | 4 | 3 | 3 | 2 | 9 | 2 | 14 | 2 |
| 遵守違反 | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 5 | 3 | 11 | 2 | 14 | 2 |
| 有害事象 | 1 | <1 | 2 | 1 | 8 | 5 | 4 | 3 | 14 | 3 | 15 | 2 |
| その他 | 3 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | <1 | 6 | 1 | 9 | 1 |

%：FAS を 100%としたときの各項目の割合

4) 診断及び主要な選択基準

1. 主な選択基準

- 14 歳以上の男女である。
- HDM による軽度から中等度の持続性喘息（GINA ガイドラインでステップ 2 及び 3）及び軽度から重度のアレルギー性鼻炎（ARIA ガイドライン）の病歴が 1 年以上である。
- SPT が陽性（膨疹径 3 mm 以上）かつ *Der far* 又は *Der pte* に対する特異的 IgE 抗体が陽性（IgE Class 2 以上）である。
- 過去 1 年以内に 6 ヵ月以上，軽度又は中等度の持続性喘息症状を GINA ガイドラインに従ってコントロールするために適量の ICS を使用した。
- 無作為割付時に，800 μg/日以下のブデソニド吸入で喘息がコントロールされている。

- 可逆性気道閉塞の既往歴がある（次のいずれかに該当する）。
  －短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬の投与により，$FEV_1$ の絶対値が 12%以上又は 200 mL 以上改善する。
  －短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬の投与後 15～20 分の PEF の改善が 15%を超える。
  －気管支拡張薬を投与すると，PEF の日内変動が 20%を超える（投与しない場合は 10%）。
  －6 分間の持続的運動後の PEF 低下が 15%を超える。
- 自由意思による同意。

2. 主な除外基準

- 適切な薬物療法で $FEV_1$ が予測値の 70%未満である。
- 登録前 2 年以内に重度の喘息（GINA のステップ 4）の既往歴がある。
- 日常的に曝露され感作されるアレルゲン（HDM を除く）による通年性アレルギー性喘息又はアレルギー性鼻炎の既往歴がある。
- 治験薬投与前の ICS 漸減期又は維持期に季節性アレルゲンが症状の原因となっており，かつ季節性アレルギー性喘息又はアレルギー性鼻炎の既往歴がある。
- 慢性副鼻腔炎の既往歴がある。
- 現在，上気道感染，急性副鼻腔炎，急性中耳炎，その他関連する感染症の症状があるか治療を受けている。
- 臨床上問題となる身体的所見がある。
- 無作為割付前 5 年以内に，HDM アレルゲンによる免疫療法を受けた。
- 無作為割付前 6 ヵ月以内に，他のアレルゲンによる免疫療法を受けた。
- アナフィラキシーショック又は血管浮腫の既往歴がある。
- 免疫抑制療法を受けている。

5) 治験薬，用量及び投与方法，ロット番号

- ALK HDM 錠－10 錠入りブリスターシート
- 1 日 1 回舌下投与用経口凍結乾燥製剤
- ロット番号：462020，462021 及び 641170（1 DU）
- ロット番号：462024，462025 及び 641171（3 DU）
- ロット番号：462026，462028，462947 及び 641172（6 DU）

6) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

- プラセボ錠－10 錠入りブリスターシート
- 1 日 1 回舌下投与用経口凍結乾燥製剤
- ロット番号：517222 及び 641169

7) 評価基準

1. 安全性

有害事象（重篤な有害事象を含む），投与中止及び喘息悪化に至った有害事象，$FEV_1$，安全性に関する臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図及び身体的所見。

### 2.7.6.8.2 統計手法

以下の解析対象集団を用いた。

安全性解析対象集団は，無作為に割付されたすべての被験者で FAS と同一である。

### 2.7.6.8.3 人口統計学的特性及び治験対象集団の特性

無作為割付した 604 例中，男性は 318 例（53%），女性は 286 例（47%）であった。無作為割付時に 14～17 歳であった被験者は計 39 例（6%）であった。被験者は大部分がコーカシア（98%）で，本試験に参加した被験者の国別の分布は以下のとおりであった。[redacted] 67 例（11%），[redacted] 64 例（11%），[redacted] 128 例（21%），[redacted] 43 例（7%），[redacted] 246 例（41%），[redacted] 19 例（3%），[redacted] 10 例（2%），[redacted] 27 例（4%）。

性別，民族起源，国籍及び年齢の分布は各投与群間で均等であった。ベースラインの身体特性はいずれも正常範囲内であり，全体として投与群間の差は認められなかった。大部分の被験者（83%）では，HDM 以外のアレルゲンに対する皮膚プリックテストも陽性であった。感作の傾向及びアレルギー歴は各投与群で同様であった。

治験対象集団の主な特性を以下に要約する（表 2.7.6.8-2）。

表 2.7.6.8-2　　治験対象集団の主な特性

| | プラセボ（143 例） | 1 DU（146 例） | 3 DU（159 例） | 6 DU（156 例） | 実薬合計（461 例） | 合計（604 例） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **年齢（全体）** | 143 | 146 | 159 | 156 | 461 | 604 |
| Mean（SD） | 31.4 (12.1) | 31.7 (12.0) | 31.6 (12.4) | 31.6 (12.9) | 31.6 (12.4) | 31.6 (12.3) |
| Median | 29.0 | 27.5 | 29.0 | 28.0 | 28.0 | 29.0 |
| Q25% – Q75% | 22.0 – 40.0 | 22.0 – 41.0 | 21.0 – 40.0 | 21.0 – 40.0 | 21.0 – 40.0 | 21.0 – 40.0 |
| Q5% – Q95% | 17.0 – 52.0 | 18.0 – 54.0 | 16.0 – 55.0 | 17.0 – 56.0 | 16.0 – 55.0 | 16.0 – 54.0 |
| Min – Max | 14.0 – 74.0 | 14.0 – 59.0 | 14.0 – 72.0 | 15.0 – 69.0 | 14.0 – 72.0 | 14.0 – 74.0 |
| 18 歳未満の被験者，例数（%） | 11(8%) | 7(5%) | 12(8%) | 9(6%) | 28(6%) | 39(6%) |
| **民族起源（全体）** | 143 | 146 | 159 | 156 | 461 | 604 |
| コーカシア，例数（%） | 141 (99%) | 145 (99%) | 156 (98%) | 151 (97%) | 452 (98%) | 593 (98%) |
| アジア，例数（%） | – | – | – | 3(2%) | 3 (<1%) | 3 (<1%) |
| その他，例数（%） | 2(1%) | 1 (<1%) | 3(2%) | 2(1%) | 6(1%) | 8(1%) |
| **感作状況（全体）** | 143 | 146 | 159 | 156 | 461 | 604 |
| 単独感作*，例数（%） | 25 (17%) | 18 (12%) | 26 (16%) | 31 (20%) | 75 (16%) | 100 (17%) |
| 重複感作，例数（%） | 118 (83%) | 128 (88%) | 133 (84%) | 125 (80%) | 386 (84%) | 504 (83%) |
| **HDM アレルギー性喘息罹病期間（年）** | 142 | 146 | 159 | 156 | 461 | 603 |
| Mean（SD） | 14.9 (12.6) | 14.2 (10.7) | 14.2 (10.9) | 14.5 (10.7) | 14.3 (10.7) | 14.4 (11.2) |
| Median | 12.0 | 12.0 | 12.0 | 13.0 | 12.0 | 12.0 |
| Q25% – Q75% | 5.0 – 21.0 | 6.0 – 19.0 | 5.0 – 19.0 | 5.0 – 21.0 | 5.0 – 19.0 | 5.0 – 20.0 |
| Q5% – Q95% | 3.0 – 36.0 | 3.0 – 37.0 | 3.0 – 38.0 | 3.0 – 34.0 | 3.0 – 34.0 | 3.0 – 36.0 |
| Min – Max | 2.0 – 74.0 | 3.0 – 53.0 | 2.0 – 54.0 | 2.0 – 56.0 | 2.0 – 56.0 | 2.0 – 74.0 |
| **HDM アレルギー性鼻炎罹病期間（年）** | 142 | 146 | 158 | 155 | 459 | 601 |
| Mean（SD） | 15.4 (12.4) | 14.4 (10.9) | 14.3 (10.2) | 15.3 (10.7) | 14.7 (10.6) | 14.8 (11.1) |
| Median | 12.0 | 11.5 | 12.0 | 13.0 | 12.0 | 12.0 |
| Q25% – Q75% | 6.0 – 20.0 | 6.0 – 19.0 | 6.0 – 19.0 | 6.0 – 22.0 | 6.0 – 20.0 | 6.0 – 20.0 |
| Q5% – Q95% | 3.0 – 38.0 | 3.0 – 39.0 | 3.0 – 35.0 | 3.0 – 38.0 | 3.0 – 38.0 | 3.0 – 38.0 |
| Min – Max | 3.0 – 74.0 | 3.0 – 50.0 | 2.0 – 54.0 | 2.0 – 56.0 | 2.0 – 56.0 | 2.0 – 74.0 |

* Visit 1 に実施した SPT で評価した，*Der far* 又は *Der pte* 以外のアレルゲンに感作されていないことを指す。

### 2.7.6.8.4 安全性の結果

発現した有害事象を以下に要約し，表 2.7.6.8-3 に示した。

**表 2.7.6.8-3　　有害事象の要約（FAS）**

| | プラセボ | | 1 DU | | 3 DU | | 6 DU | | 実薬合計 | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (143 例) | | (146 例) | | (159 例) | | (156 例) | | (461 例) | | (604 例) | |
| | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E |
| すべての有害事象 | 77 (54%) | 198 | 81 (55%) | 217 | 106 (67%) | 364 | 103 (66%) | 334 | 290 (63%) | 915 | 367 (61%) | 1113 |
| **因果関係** | | | | | | | | | | | | |
| 関連あり（Probable） | 9 (6%) | 14 | 27 (18%) | 47 | 48 (30%) | 113 | 47 (30%) | 94 | 122 (26%) | 254 | 131 (22%) | 268 |
| 関連あるかもしれない（Possible） | 12 (8%) | 18 | 9 (6%) | 12 | 23 (14%) | 29 | 21 (13%) | 39 | 53 (11%) | 80 | 65 (11%) | 98 |
| 関連なし（Unlikely） | 71 (50%) | 166 | 70 (48%) | 158 | 82 (52%) | 222 | 81 (52%) | 201 | 233 (51%) | 581 | 304 (50%) | 747 |
| **最悪事象別** [1] | | | | | | | | | | | | |
| 関連あり（Probable） | 9 (6%) | – | 27 (18%) | – | 48 (30%) | – | 47 (30%) | – | 122 (26%) | – | 131 (22%) | – |
| 関連あるかもしれない（Possible） | 11 (8%) | – | 4 (3%) | – | 12 (8%) | – | 16 (10%) | – | 32 (7%) | – | 43 (7%) | – |
| 関連なし（Unlikely） | 57 (40%) | – | 50 (34%) | – | 46 (29%) | – | 40 (26%) | – | 136 (30%) | – | 193 (32%) | – |
| **重症度** | | | | | | | | | | | | |
| 軽度 | 65 (45%) | 122 | 63 (43%) | 131 | 84 (53%) | 247 | 85 (54%) | 212 | 232 (50%) | 590 | 297 (49%) | 712 |
| 中等度 | 35 (24%) | 68 | 39 (27%) | 78 | 51 (32%) | 104 | 49 (31%) | 118 | 139 (30%) | 300 | 174 (29%) | 368 |
| 高度 | 5 (3%) | 8 | 6 (4%) | 8 | 9 (6%) | 13 | 3 (2%) | 4 | 18 (4%) | 25 | 23 (4%) | 33 |
| **最悪事象別** [1] | | | | | | | | | | | | |
| 軽度 | 41 (29%) | – | 39 (27%) | – | 53 (33%) | – | 53 (34%) | – | 145 (31%) | – | 186 (31%) | – |
| 中等度 | 31 (22%) | – | 36 (25%) | – | 44 (28%) | – | 47 (30%) | – | 127 (28%) | – | 158 (26%) | – |
| 高度 | 5 (3%) | – | 6 (4%) | – | 9 (6%) | – | 3 (2%) | – | 18 (4%) | – | 23 (4%) | – |

N：被験者数，%：投与群中の事象が発現した被験者の割合，E：件数

[1]因果関係／重症度の度合いで被験者を 1 回のみカウントした。

翻訳の補足）同一被験者に有害事象が複数回発現した場合には，発現被験者数は 1 例と数えるものとし，重症度は観察されたうちで最も高い程度を，治験薬との因果関係は最も強い関連性のあるものを集計した。

表 2.7.6.8-3　　有害事象の要約（FAS）（続き）

| | プラセボ | | 1 DU | | 3 DU | | 6 DU | | 実薬合計 | | 合計 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | (143 例) | | (146 例) | | (159 例) | | (156 例) | | (461 例) | | (604 例) | |
| | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E | N (%) | E |
| **重篤度** | | | | | | | | | | | | |
| 非重篤 | 76 (53%) | 193 | 80 (55%) | 210 | 105 (66%) | 361 | 102 (65%) | 327 | 287 (62%) | 898 | 363 (60%) | 1091 |
| 重篤 | 4 (3%) | 5 | 6 (4%) | 7 | 3 (2%) | 3 | 6 (4%) | 7 | 15 (3%) | 17 | 19 (3%) | 22 |
| **治験薬に対する変更** | | | | | | | | | | | | |
| 変更せず | 73 (51%) | 187 | 78 (53%) | 198 | 98 (62%) | 320 | 99 (63%) | 319 | 275 (60%) | 837 | 348 (58%) | 1024 |
| 休薬 | 5 (3%) | 7 | 4 (3%) | 10 | 16 (10%) | 30 | 6 (4%) | 7 | 26 (6%) | 47 | 31 (5%) | 54 |
| 中止 | 1 (<1%) | 4 | 5 (3%) | 8 | 9 (6%) | 11 | 5 (3%) | 5 | 19 (4%) | 24 | 20 (3%) | 28 |
| 減量 | – | | 1 (<1%) | 1 | 2 (1%) | 3 | 1 (<1%) | 3 | 4 (<1%) | 7 | 4 (<1%) | 7 |
| **転帰** | | | | | | | | | | | | |
| 未回復 | 8 (6%) | 10 | 3 (2%) | 3 | 10 (6%) | 12 | 5 (3%) | 5 | 18 (4%) | 20 | 26 (4%) | 30 |
| 回復 | 75 (52%) | 182 | 78 (53%) | 210 | 102 (64%) | 343 | 102 (65%) | 318 | 282 (61%) | 871 | 357 (59%) | 1053 |
| 軽快 | 3 (2%) | 3 | – | | 3 (2%) | 3 | 7 (4%) | 10 | 10 (2%) | 13 | 13 (2%) | 16 |
| 不明 | 2 (1%) | 3 | 2 (1%) | 4 | 4 (3%) | 6 | 1 (<1%) | 1 | 7 (2%) | 11 | 9 (1%) | 14 |

N：被験者数，%：投与群中の事象が発現した被験者の割合，E：件数

### 2.7.6.8.5 結論

MT-02 試験の安全性評価項目において，投与された 3 用量すべてで ALK HDM 錠の安全性が確認された。一部のパラメータでは用量反応性が示唆されたが，大部分のパラメータは 3 DU 群と 6 DU 群とで同様であった。

要約すると，FAS に関して以下が認められた。

- 投与部位に主に軽度～中等度の局所反応
- 29 例（5%）において計 37 件の重篤な有害事象
  - －治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象：19 例（3%）において 22 件
  - －重篤な副作用：2 例（2%）において 2 件－片頭痛（1 DU）及び浮動性めまい（3 DU）
  - －重篤な有害事象の大部分は，入院を要する重篤な有害事象の基準に該当した。
- 有害事象のために治験を中止した被験者：
  - －プラセボ群：1 例（1%未満）
  - －1 DU 群：2 例（1%）
  - －3 DU 群：8 例（5%）
  - －6 DU 群：4 例（3%）
- 妊娠：治験の中止に至ったもの 5 例及び投与完了後 2 例
- バイタルサイン，臨床検査，身体的所見，標準 12 誘導心電図
  - －治験薬投与に関連する異常所見はなし
- 投与群間で喘息悪化の発現頻度に差は認められなかった。

### 2.7.6.8.6 追加した付表

**付表 2.7.6.8-1　　MT-02 試験における安全性解析対象集団の主な被験者背景**

| | | プラセボ (143 例) | 1 DU (146 例) | 3 DU (159 例) | 6 DU (156 例) | 実薬合計 (461 例) | 合計 (604 例) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 男性 | 76 (53%) | 75 (51%) | 84 (53%) | 83 (53%) | 242 (52%) | 318 (53%) |
| | 女性 | 67 (47%) | 71 (49%) | 75 (47%) | 73 (47%) | 219 (48%) | 286 (47%) |
| 年齢（歳） | Mean±SD | 31.4±12.1 | 31.7±12.0 | 31.6±12.4 | 31.6±12.9 | 31.6±12.4 | 31.6±12.3 |
| 身長（cm） | Mean±SD | 172±9.02 | 172±10.1 | 171±9.46 | 172±8.92 | 172±9.51 | 172±9.39 |
| 体重（kg） | Mean±SD | 74.0±15.5 | 74.7±14.9 | 73.1±17.5 | 75.2±16.6 | 74.3±16.4 | 74.2±16.2 |
| 民族起源 | コーカシア | 141 (99%) | 145 (99%) | 156 (98%) | 151 (97%) | 452 (98%) | 593 (98%) |
| | アジア | － | － | － | 3 (2%) | 3 (<1%) | 3 (<1%) |
| | その他 | 2 (1%) | 1 (<1%) | 3 (2%) | 2 (1%) | 6 (1%) | 8 (1%) |
| アレルゲン感作状況* | HDM 単独感作 | 25 (17%) | 18 (12%) | 26 (16%) | 31 (20%) | 75 (16%) | 100 (17%) |
| | 重複感作 | 118 (83%) | 128 (88%) | 133 (84%) | 125 (80%) | 386 (84%) | 504 (83%) |
| HDM アレルギー性鼻炎合併の有無 | 合併あり | 142 (99%) | 146 (100%) | 158 (99%) | 155 (99%) | 459 (100%) | 601 (100%) |
| HDM 喘息罹病期間（年） | Mean±SD | 14.9±12.6 | 14.2±10.7 | 14.2±10.9 | 14.5±10.7 | 14.3±10.7 | 14.4±11.2 |
| HDM 鼻炎罹病期間（年） | Mean±SD | 15.4±12.4 | 14.4±10.9 | 14.3±10.2 | 15.3±10.7 | 14.7±10.6 | 14.8±11.1 |

表中の数値（記述統計量は除く）は各項目に該当する例数を表し，括弧内の数値は各投与群の全例数に対する比率（%）を示す。
*：SPT による判定
引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Panel 7-6，Panel 7-7，Panel 7-9，Table 1.03.a，Table 1.04.a，Table 1.05.a，Table 1.08.a，Table 1.09.a

**付表 2.7.6.8-2　　MT-02 試験において治験薬が投与された被験者数，期間，用量**

| | プラセボ | 1 DU | 3 DU | 6 DU |
|---|---|---|---|---|
| 被験者数（例） | 143 | 146 | 159 | 156 |
| 平均投与期間（日） | 371 | 376 | 364 | 381 |

引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Table 2.37.a

**付表 2.7.6.8-3　　MT-02 試験で発現した有害事象及び副作用の概略**

| | プラセボ (143 例) | | 実薬合計 (461 例) | |
|---|---|---|---|---|
| | 発現例数 | 発現率（%） | 発現例数 | 発現率（%） |
| 有害事象 | 77 | 54 | 290 | 63 |
| 副作用 | 20 | 14 | 154 | 33 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 4 | 3 | 15 | 3 |
| 重篤な副作用 | 0 | 0 | 2 | < 1 |
| 投与中止の原因となった有害事象 | 1 | < 1 | 19 | 4 |
| 休薬の原因となった副作用 | 2 | 1 | 12 | 3 |

引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Panel 10-1，Panel 10-2，Table 6.01.a，Table 6.07.a，Table 6.12.a，Table 6.13.a

**付表 2.7.6.8-4　　MT-02 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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| プラセボ（143 例） | 198 | 77 | 54 | 32 | 20 | 14 |
| 1 DU（146 例） | 217 | 81 | 55 | 59 | 31 | 21 |
| 3 DU（159 例） | 364 | 106 | 67 | 142 | 60 | 38 |
| 6 DU（156 例） | 334 | 103 | 66 | 133 | 63 | 40 |
| 実薬合計（461 例） | 915 | 290 | 63 | 334 | 154 | 33 |
| 合計（604 例） | 1113 | 367 | 61 | 366 | 174 | 29 |

引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Table6.01.a，Table 6.07.a，Table 6.12.a

**付表 2.7.6.8-5　　MT-02 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの有害事象**

| 順位 | MT-02（461 例） | |
|---|---|---|
| | 有害事象名（PT） | 発現率（%） |
| 1 | 口腔そう痒症 | 17 |
| 2 | 鼻咽頭炎 | 16 |
| 3 | 喘息 | 9 |
| 4 | 上気道感染 | 7 |
| 5 | 咽頭炎 | 5 |

引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Table 6.17.a

**付表 2.7.6.8-6　　MT-02 試験の実薬群で発現率が高かった上位 5 つの副作用**

| 順位 | MT-02（461 例） | |
|---|---|---|
| | 副作用名（PT） | 発現率（%） |
| 1 | 口腔そう痒症 | 17 |
| 2 | 咽喉刺激感 | 4 |
| 3 | 口腔浮腫 | 4 |
| 4 | 耳そう痒症 | 4 |
| 5 | 口の錯感覚 | 3 |

引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Table 6.18.a

**付表 2.7.6.8-7　　MT-02 試験の実薬群に発現した重篤な有害事象**

| 有害事象名（PT） | 実薬合計（461 例） | | |
|---|---|---|---|
| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
| 腹痛 | 1 | 1 | <1 |
| 胆石症 | 1 | 1 | <1 |
| 細菌感染 | 1 | 1 | <1 |
| 蜂巣炎 | 1 | 1 | <1 |
| 慢性扁桃炎 | 1 | 1 | <1 |
| 胃腸炎 | 1 | 1 | <1 |
| 扁桃炎 | 1 | 1 | <1 |
| 脊椎骨折 | 1 | 1 | <1 |
| 骨障害 | 1 | 1 | <1 |
| 浮動性めまい | 1 | 1 | <1 |
| てんかん | 1 | 1 | <1 |
| 片頭痛 | 1 | 1 | <1 |
| 坐骨神経痛 | 1 | 1 | <1 |
| 妊娠 | 1 | 1 | <1 |
| うつ病 | 1 | 1 | <1 |
| 精巣捻転 | 1 | 1 | <1 |
| アデノイド切除 | 1 | 1 | <1 |

引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Table 6.08.a

**付表 2.7.6.8-8　　MT-02 試験で投与中止の原因となった有害事象の発現状況**

| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
|---|---|---|---|
| プラセボ（143 例） | 4 | 1 | <1 |
| 1 DU（146 例） | 8 | 5 | 3 |
| 3 DU（159 例） | 11 | 9 | 6 |
| 6 DU（156 例） | 5 | 5 | 3 |
| 実薬合計（461 例） | 24 | 19 | 4 |
| 合計（604 例） | 28 | 20 | 3 |

引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Panel 10-1，Table 6.01.a

**付表 2.7.6.8-9　　MT-02 試験で休薬の原因となった副作用の発現状況**

| | 発現件数 | 発現例数 | 発現率（%） |
|---|---|---|---|
| プラセボ（143 例） | 2 | 2 | 1 |
| 1 DU（146 例） | 3 | 2 | 1 |
| 3 DU（159 例） | 18 | 9 | 6 |
| 6 DU（156 例） | 1 | 1 | <1 |
| 実薬合計（461 例） | 22 | 12 | 3 |
| 合計（604 例） | 24 | 14 | 2 |

引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Panel 10-2

**付表 2.7.6.8-10 MT-02 試験における副作用の重症度別発現率**

| | 軽度 | 中等度 | 高度 |
|---|---|---|---|
| プラセボ（143 例） | 12 | 3 | 0 |
| 1 DU（146 例） | 21 | 3 | 1 |
| 3 DU（159 例） | 30 | 11 | 1 |
| 6 DU（156 例） | 36 | 9 | <1 |
| 実薬合計（461 例） | 29 | 8 | 1 |
| 合計（604 例） | 25 | 7 | <1 |

表中の数値は発現率（%）を表す。
引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Table 6.14.a，Table 6.15.a，Table 6.16.a

**付表 2.7.6.8-11 MT-02 試験で発現した高度の副作用**

| 副作用名（PT） | 投与群 | 重篤性 |
|---|---|---|
| 片頭痛 | 1 DU | 重篤 |
| 顔面浮腫 | 1 DU | 非重篤 |
| 浮動性めまい | 3 DU | 重篤 |
| 胸部不快感 | 3 DU | 非重篤 |
| そう痒症 | 6 DU | 非重篤 |

引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Panel 10-4

**付表 2.7.6.8-12 MT-02 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別有害事象の発現率**

| 順位 | 実薬合計（461 例） | |
|---|---|---|
| | SOC 別有害事象 | 発現率（%） |
| 1 | 感染症および寄生虫症 | 40 |
| 2 | 胃腸障害 | 27 |
| 3 | 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 20 |

%：実薬群における発現率
引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Table 6.07.a

**付表 2.7.6.8-13 MT-02 試験の実薬群で発現率が高かった上位 3 つの SOC 別副作用の発現率**

| 順位 | 実薬合計（461 例） | |
|---|---|---|
| | SOC 別副作用 | 発現率（%） |
| 1 | 胃腸障害 | 24 |
| 2 | 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 8 |
| 3 | 神経系障害 | 5 |

%：実薬群における発現率
引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Table 6.12.a

付表 **2.7.6.8-14** **MT-02 試験の実薬群における副作用の年齢別発現状況**

| 因果関係 | **18 歳未満（28 例）** | | | **18 歳以上（433 例）** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **発現件数** | **発現例数** | **発現率（%）** | **発現件数** | **発現例数** | **発現率（%）** |
| Probable | 17 | 8 | 29 | 237 | 114 | 26 |
| Possible | 13 | 5 | 18 | 67 | 48 | 11 |

引用元：CTD 5.3.5.4-3 の Table 6.01.b，Table 6.01.c

付表 **2.7.6.8-15** **MT-02 試験で発現した重篤な副作用の発現の経過（要旨）**

| **被験者識別番号** | **副作用名（PT）** | **投与群** | **発現の経過（要旨）** |
|---|---|---|---|
| [redacted] | 片頭痛 | 1 DU | 本事象は治験薬投与開始 2 日後に発現した。本事象の重症度は高度で入院となったが，同日退院した。脳の CT 検査結果に異常はなかった。治験担当医師は治験の継続を勧めたがスポンサーの意向で投与が中止となった。本事象の転帰は回復であった。なお，本事象は予測できない重篤な副作用とされた。 |
| [redacted] | 浮動性めまい | 3 DU | 本事象は治験薬投与開始 8 ヵ月後に発現した。本事象の重症度は高度で入院となった。当該被験者は退院後に同じ症状が発現して再度入院となった。実施した診断結果は正常であった。当該被験者は治験を完了した。本事象の転帰は回復であった（データベース固定後に回復を確認）。 |

引用元：CTD 5.3.5.4-3 の 10.2 及び 10.3