第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

鳥居薬品株式会社

2.5 の略号及び用語の定義一覧

略号		
95% CI	95% confidence interval	95%信頼区間
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IFN-γ	Interferon-γ	インターフェロンγ
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG4	Immunoglobulin G4	免疫グロブリン G4
IL	Interleukin	インターロイキン
JAU	Japanese allergy units	日本アレルギー学会アレルゲン検討委員会で規定したアレルゲン活性単位
JRQLQ	Japanese rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票
MAOI	Monoamine oxidase inhibitor	モノアミン酸化酵素阻害薬
MBq	Megabecquerel	メガベクレル
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に合致した解析対象集団
PT	Preferred term	MedDRA/J の基本語
QOL	Quality of life	生活の質
SCIT	Subcutaneous immunotherapy	皮下注射によるアレルゲン免疫療法
SLIT	Sublingual immunotherapy	舌下投与によるアレルゲン免疫療法
SOC	System organ class	MedDRA/J の器官別大分類
TNFα	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
TNOMS	Total nasal ocular medication score	総合鼻眼薬物スコア
TNOSMS	Total nasal ocular symptom medication score	総合鼻眼症状薬物スコア
TNOSS	Total nasal ocular symptom score	総合鼻眼症状スコア
TNSMS	Total nasal symptom medication score	総合鼻症状薬物スコア
TNSS	Total nasal symptom score	総合鼻症状スコア
TOSMS	Total ocular symptom medication score	総合眼症状薬物スコア
TOSS	Total ocular symptom score	総合眼症状スコア

用語の定義	
TO-206	TO-206 の原薬及び製剤の開発コード
TO-206 原薬	スギ花粉から[redacted]を使用して抽出した液の[redacted]
TO-206 錠	TO-206 原薬から凍結乾燥法により製造された速溶性の SLIT 用錠剤で，添加物としてゼラチン，マンニトール及び pH 調節剤を含む。 206-1-1 試験では 4 種類の製剤（500，2,000，5,000 又は 10,000 JAU を含有）を使用。 206-2-1 試験では 3 種類の製剤（2,000，5,000 又は 10,000 JAU を含有）を使用。
TO-194SL	シダトレン® 3 品目の原薬及び製剤の開発コード
TO-194SL 製剤	シダトレン®と同一の製剤。194-3-1 試験及び 194-4-1 試験における使用製剤名として記載。
シダトレン®	鳥居薬品株式会社が製造販売する SLIT 用製剤で，シダトレン®スギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル，同 2,000 JAU/mL ボトル及び同 2,000 JAU/mL パックの 3 品目がある。
ミティキュア®	鳥居薬品株式会社が製造販売する SLIT 用製剤で，ミティキュア®ダニ舌下錠 3,300 JAU，同 10,000 JAU の 2 品目がある。
[^{125}I]Cry j 1	^{125}I で標識した Cry j 1
Cry j 1	スギ花粉中に存在する主要アレルゲンの一つである糖たん白質
Cry j 2	スギ花粉中に存在する主要アレルゲンの一つであるたん白質
Severe symptom day	鼻症状で 4+若しくは眼症状で 3+が 1 つでもある日
Well day	鼻症状及び眼症状がすべて 1+ 以下で，レスキュー薬を使用しなかった日

評価期間の定義		
症状ピーク期	1 週間の総合鼻症状薬物スコア（TNSMS）の積算値を 1 日毎にスライドさせて算出し，最も TNSMS の積算値が高かった 1 週間	
期間 A	症状ピーク期＋前後 1 週間（合計 3 週間/ヒノキ花粉の影響を避けるため，3 月 31 日を超えた場合でも終了日は 3 月 31 日とする）	
期間 A’	194-4-1 試験でのみ設定した期間であり，206-2-1 試験の期間 A と同一の期間。	
期間 B	スギ花粉 本格飛散期間	スギ花粉が 1 日 30 個/cm^2 以上飛んだ最初の日から 1 日 30 個/cm^2 以上飛んだ最後の日まで。
期間 C	スギ花粉 全飛散期間	1 月 1 日より初めて 2 日間連続して 1 日 1 個/cm^2 以上のスギ花粉を観測した最初の日からスギ花粉飛散終了期に 3 日間連続して 1 日 0 個/cm^2 が続いた最初の日の前日まで。スギ花粉飛散終了日が 4 月 30 日を超えた場合においても，有効性評価データの収集期間が 4 月 30 日までのため，期間 C の評価終了日は 4 月 30 日とする。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 TO-206 錠の薬理学的分類

TO-206 錠は，スギ花粉症に対する舌下投与によるアレルゲン免疫療法（Sublingual immunotherapy：SLIT）薬である。

当社は，SLIT 用液剤であるシダトレン®スギ花粉舌下液（以下，シダトレン®）を，2014 年 10 月より販売している。

今回申請する TO-206 錠は，日本スギ（*Cryptomeria japonica* D. Don）の花粉を原料とした凍結乾燥錠であり，シダトレン®と同様に主要アレルゲン Cry j 1 及び Cry j 2 を含む。

2.5.1.2 スギ花粉症の臨床的／病態生理学的側面

スギ花粉症は，典型的な I 型アレルギー症状を呈する疾患であり，スギ花粉飛散期には，くしゃみ，鼻汁，鼻閉といった鼻症状や眼のかゆみ，涙目といった眼症状などを引き起こし，患者の QOL や労働生産性を著しく低下させることが知られており，その有病率は，日本国民の 20%を超えていると推測されている[1), 2)]。小児におけるスギ花粉症の有病率も増加していることから，将来的には更に増加することが懸念されており，労働生産性の低下や医療費の増大等，社会的影響の側面からもその対処が急がれている。

スギ花粉症の治療は，アレルゲンの除去･回避，薬物療法，手術療法及びアレルゲン免疫療法などにより行われるが，アレルゲンの除去･回避はスギ花粉の完全な除去が不可能であること，薬物療法は対症療法にとどまり毎年の花粉症症状の発現を防ぐことはできないこと，手術療法は再発の可能性があること等，いずれもスギ花粉症を根治あるいは長期寛解させるまでには至っていない。

2.5.1.3 TO-206 錠の開発を支持する科学的背景

アレルゲン免疫療法は，患者に対する原因アレルゲンを治療に用いるもので，対症療法とは異なりスギ花粉症を根治あるいは長期寛解させる可能性のある唯一の治療法であるとされている。

アレルゲン免疫療法は，皮下注射によるアレルゲン免疫療法（subcutaneous immunotherapy：SCIT）及び SLIT の大きく 2 つに分類される。

SCIT は長年用いられてきた治療法であるが，頻度は低いもののアナフィラキシーショック等の重篤な副作用が発現する可能性があること，注射による疼痛が持続すること及び長期間定期的な通院が必要であり，患者への負担が大きいことから，本邦では普及しておらず，より安全で簡便な治療法が求められていた。

この背景から当社は，SCIT より安全性が高いとされており，投与時の患者への負担も少ない SLIT 用のスギ花粉エキス製剤（TO-194SL 製剤）の開発に着手した。TO-194SL 第 III 相臨床試験（194-3-1 試験）において，スギ花粉症に対する有効性及び安全性が検証されたことから，2012 年 12 月 25 日及び 2013 年 3 月 22 日付で製造販売承認申請（以下，承認申請）を行い，シダトレン®スギ花粉舌下液として 2014 年 10 月より販売している。その維持期の用量は，高濃度の製剤が製造できなかったことから，使用可能な最高用量である 2,000 JAU となった。

TO-194SL 製剤の有効性は，実薬の維持用量として TO-194SL 2,000 JAU のみを使用した 194-3-1 試験によって評価された。194-3-1 試験では，主要評価項目である期間 A の総合鼻症状薬物スコア（TNSMS）において，TO-194SL 群（2,000 JAU）のプラセボ群に対する比率は，1 シーズン目で– 18%，2 シーズン目で–30%であった。一方，抗原は異なるものの TO-194SL 製剤と同じ季節性のアレルギー性鼻炎（イネ科花粉症）に対する舌下免疫療法薬である Grazax®（イネ科花粉アレルゲンを含む錠剤）は，1 シーズン目の鼻炎の症状スコアにおいて，実薬群のプラセボ群に対する比率が–30%であると報告されている [3)]。このことを勘案すると，スギ花粉症に対する舌下免疫療法薬においても 2,000 JAU より高濃度の製剤を処方することにより，1 シーズン目においても 2 シーズン目と同様の効果（主要評価項目である期間 A の TNSMS の 1 シーズン目のプラセボ群に対する比率が–30%）が期待できると考えられた。

しかしながら，液剤である TO-194SL 製剤は，製剤上の理由から 2,000 JAU/mL より高濃度の製剤を供給することが困難であった。また，冷蔵保存（2～8°C）が必要であること，使用期限が比較的短いことなどの SLIT 用製剤として解決すべき課題があった。

TO-206 錠はこれらの課題を解決したもので，液剤から錠剤へ変更することにより，最高用量 10,000 JAU までの錠剤の製造が可能となったことから，スギ花粉症に対する TO-206 錠の開発を行うこととした。

2.5.1.4　臨床開発計画

TO-206 錠の承認申請にあたり実施した臨床試験は，TO-206 第 I 相臨床試験（206-1-1 試験）及び TO-206 第 II/III 相臨床試験（206-2-1 試験）である。206-1-1 試験は忍容性の検討を目的とした試験であるが，[redacted]と判断したことから参考資料とした。206-2-1 試験は至適用量検討期，長期投与期，投与終了後観察期の 3 期から構成され，投与期間は最大 33 ヵ月である（図 2.5.1.4-1）。20[redacted]年[redacted]月観察日である Visit 13 まで（最大 43 週間投与）の有効性データ及び 20[redacted]年[redacted]月観察日である Visit 16 まで（最大 56 週間投与）の安全性データを評価資料とした。

TO-206 錠は，TO-194SL 製剤と同じスギ花粉を原料とした速溶性の凍結乾燥錠である。両剤は剤形の違いこそあるものの，その主要アレルゲンは Cry j 1 及び Cry j 2 であり，同じ力価であれば両剤の本質は変わらない。TO-206 錠は TO-194SL 製剤が有する課題を解決した薬剤であり，両剤は極めて類似した薬剤であることから，TO-206 錠と TO-194SL 製剤の有効性を比較した。

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

各臨床試験の実施時期を図 2.5.1.4-2 に，概略を表 2.5.1.4-1 に示した。

図 2.5.1.4-1　　206-2-1 試験の治験スケジュールの概略

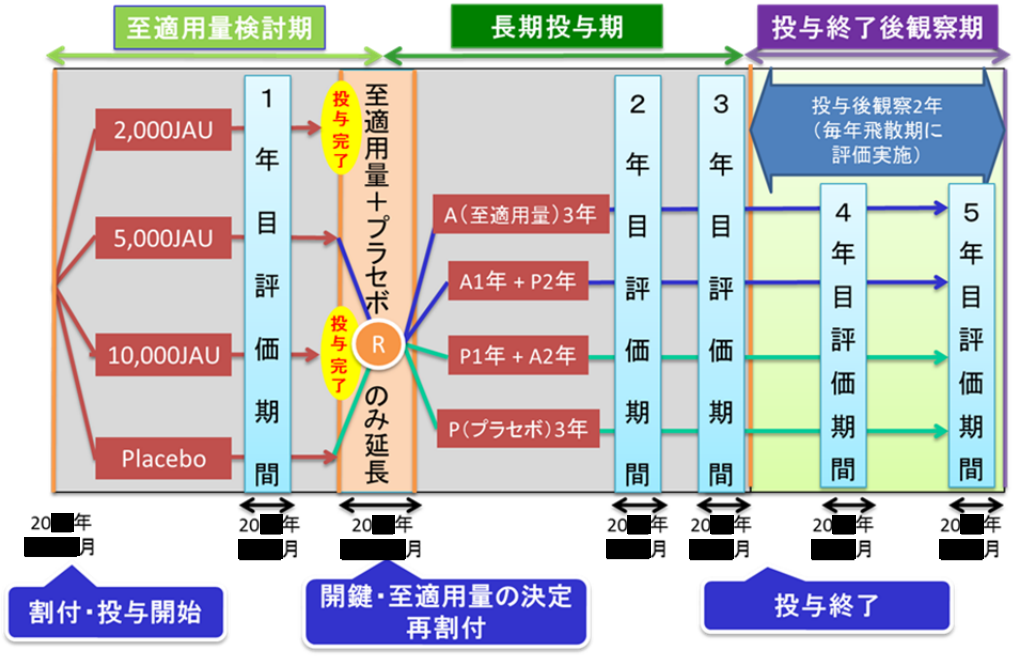
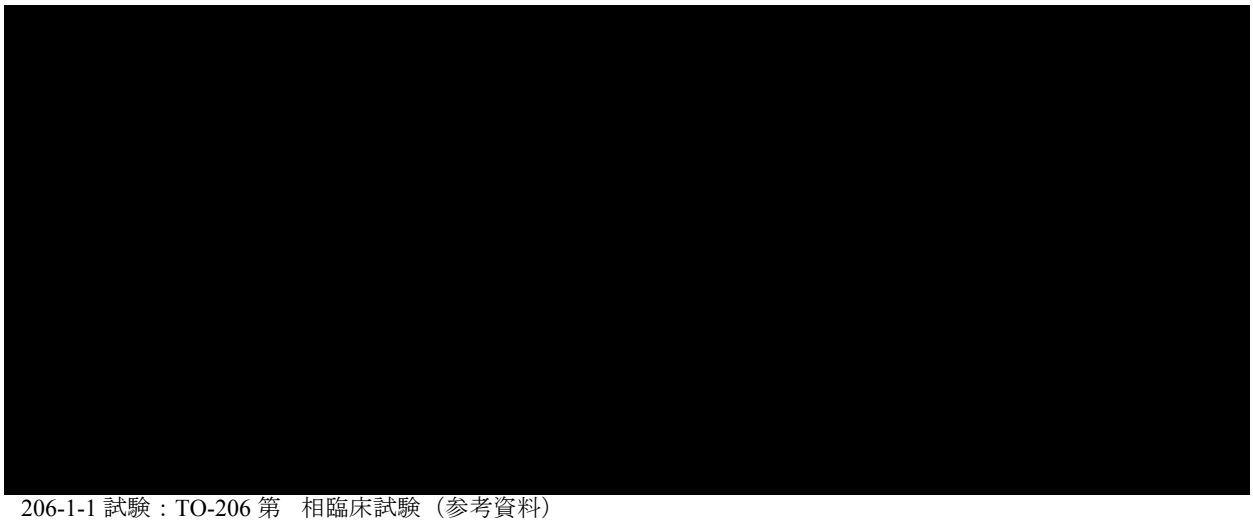


図 2.5.1.4-2　　臨床試験の実施時期



206-1-1 試験：TO-206 第　相臨床試験（参考資料）
206-2-1 試験：TO-206 第 II/III 相臨床試験（評価資料）
194-3-1 試験：TO-194SL 第 III 相臨床試験（参考資料）
194-4-1 試験：TO-194SL 製造販売後臨床試験（参考資料）
206-2-1 試験及び 194-4-1 試験の[redacted]部分は，承認申請に用いた安全性及び有効性データを収集した Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）までの期間
206-2-1 試験の[redacted]部分は，追加資料に用いた長期間投与時の安全性データを収集した Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）から Visit 16（20[redacted]年[redacted]月観察日）までの期間

表 2.5.1.4-1　　臨床試験の概略

試験番号/使用製剤	試験の相（資料区分）	試験の目的	試験デザイン	対象（年齢/性別）	投与方法/投与期間	コホート数又は群数/投与量	被験者数	資料添付場所	試験の進行状況
206-1-1/ TO-206 錠	第 I 相（参考資料）	忍容性の検討	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	スギ花粉症患者（20～49 歳/男性）	1 日 1 回舌下投与/ 固定群：7 日間 漸増群：14 日間	7 コホート/ 固定群（4 コホート）：500, 2,000, 5,000, 10,000 JAU 及びプラセボ 漸増群（3 コホート）：500→2,000→5,000 JAU, 2,000→5,000→10,000 JAU, 2,000→10,000→20,000 JAU 及びプラセボ	各コホート 10 例（実薬 8 例, プラセボ 2 例） 合計 70 例（実薬 56 例, プラセボ 14 例）	5.3.3.2-1	完了
206-2-1*1/ TO-206 錠	第 II/III 相（評価資料）	有効性及び安全性の検討	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 多施設共同 並行群間比較	スギ花粉症患者（5～64 歳/男女）	1 日 1 回舌下投与/ 最大 56 週間	4 群/（維持用量）2,000，5,000, 10,000 JAU 及びプラセボ	プラセボ：259 例 2,000 JAU：260 例 5,000 JAU：264 例 10,000 JAU：259 例	5.3.5.1-1	進行中
194-3-1/ TO-194SL 製剤	第 III 相（参考資料）	有効性及び安全性の検討	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 多施設共同 並行群間比較	スギ花粉症患者（12～64 歳/男女）	1 日 1 回舌下投与/ 最長約 83 週間	2 群/（維持用量）2,000 JAU 及びプラセボ	TO-194SL：266 例 プラセボ：265 例	5.3.5.4-1	完了
194-4-1*2/ TO-194SL 製剤	製造販売後臨床試験（参考資料）	有効性及び安全性の検討	非盲検 多施設共同	スギ花粉症患者（12～61 歳/男女）	1 日 1 回舌下投与/ 最大 42 週間	1 群/（維持用量）2,000 JAU	TO-194SL：233 例	5.3.5.4-2	進行中

*1：206-2-1 試験は 5 年間にわたる治験（治験薬投与期間：約 3 年，投与終了後の観察期間：約 2 年）であるが，5.3.5.1-1 に添付した資料は，有効性については 1 シーズン目の有効性評価を終了した Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日，最大 43 週間投与）まで，安全性については投与開始から約 1 年が経過した Visit 16（20[redacted]年[redacted]月観察日，最大 56 週間投与）までの成績をまとめた治験総括報告書である。

*2：194-4-1 試験は 5 年間にわたる試験（試験薬投与期間：約 3 年，投与終了後の観察期間：約 2 年）であるが，5.3.5.4-2 に添付した資料は，試験開始から 1 シーズン目の有効性評価を終了した Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日，最大 42 週間投与）までの有効性及び安全性の成績をまとめた簡略化された報告書（臨床試験報告書）である。

2.5.1.5　規制当局によるガイダンスや助言

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，PMDA）に対して以下の治験相談を行った。

[redacted]相談（治験相談番号：[redacted]）

[redacted]

[redacted]につい

て相談した。[redacted]することの合意を得た。本相談を踏まえ，[redacted]した。

なお，[redacted]することとした。

- [redacted]すること
- [redacted]すること
- [redacted]すること
- [redacted]すること

[redacted]相談（治験相談番号：[redacted]）

[redacted]を踏まえ，[redacted]について相談した。本相談を踏まえ[redacted]した。

なお，PMDA との協議の結果，[redacted]することとした。

- [redacted]すること
- [redacted]すること
- [redacted]すること

[redacted]相談（治験相談番号：[redacted]）

[redacted]について相談した。相談の結果，[redacted]とされた。

以上の相談にて合意された[redacted]に基づき，TO-206 錠の製造販売承認申請を行うこととした。なお，[redacted]を追加資料として提出した。

206-1-1 試験については，[redacted]とした。

[redacted]を CTD 1.13.2 に添付した。

2.5.1.6　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

評価資料とした 1 試験（206-2-1 試験）及び参考資料とした 3 試験（206-1-1 試験，194-3-1 試験，194-4-1 試験）は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則，「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）及び関連する通知並びに「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成 16 年 12 月 20 日厚生労働省令第 171 号）及び関連する通知を遵守して実施された。臨床試験にかかわる文書，資料は各責任部署において適切に保管されている。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

TO-206 錠は，日本スギ（*Cryptomeria japonica* D. Don）の花粉より得られた抽出エキスを[redacted]して製造された錠剤であり，主要アレルゲン Cry j 1 及び Cry j 2 を含む。

[^{125}I]Cry j 1 及び TO-206 原薬を用いた非臨床試験において，主要アレルゲンの一つである Cry j 1 の体内動態及びトキシコキネティクスを検討したところ，以下の結果が得られた（CTD 2.4，CTD 2.6.4 及び CTD 2.6.6 参照）。

(1) [^{125}I]Cry j 1（7.5 μg/body，投与放射能量：0.44～0.5 MBq/body）をラットに単回皮下投与又は単回舌下投与したところ，舌下投与された[^{125}I]Cry j 1 の放射能を指標とした血中への移行は皮下投与と比較して極めて低いこと，血中に[^{125}I]Cry j 1 は検出されないことが確認された。

(2) TO-206 原薬を投与したラット 4 週間反復経口投与毒性試験（0.6，2，6 mg/kg/day 投与，雌雄各 12 匹/群）において，血清中の Cry j 1 濃度を測定した結果，6 mg/kg 投与群の雌雄の血清中 Cry j 1 濃度は，雄 1 例を除き，初回投与時及び最終投与時共に定量下限未満であった。なお，雄 1 例で最終投与時に投与前及び投与 24 時間まで Cry j 1 が検出されたが，定量下限付近の低値であった。

したがって，TO-206 錠をヒトの舌下に投与した場合，Cry j 1 本体は血中にほとんど存在しないと考えられ，その体内動態を追跡することは著しく困難であると考えられた。

以上のことから TO-206 錠の生物薬剤学に関連する試験は実施しなかった。

なお，TO-206 錠は，含量の単位として JAU（Japanese allergy units）を用いており，500，2,000，5,000 及び 10,000 JAU を含有する 4 種類の製剤が TO-206 錠の臨床試験（206-1-1 試験，206-2-1 試験）に使用された。206-2-1 試験において，維持期用の TO-206 錠 2,000，5,000 又は 10,000 JAU は複数の Lot の製剤が使用されたが，製剤処方や製造法の変更はなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.2 項に述べた理由から，TO-206 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。

TO-206 錠の承認申請にあたり実施した臨床試験は 206-1-1 試験及び 206-2-1 試験の 2 試験のみであるが，いずれの試験においても薬物動態は検討していない。

206-1-1 試験は，その後の臨床試験における TO-206 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（第 I 相臨床試験）であることから，本項に 206-1-1 試験の結果を要約した。

2.5.3.1 患者を対象として初期忍容性を検討した試験

206-1-1 試験の概要を表 2.5.3.1-1 に，詳細は CTD 2.7.2 及び CTD 2.7.6 に示した。

表 2.5.3.1-1　　206-1-1 試験の概要

治験デザイン	プラセボ対照，無作為化，二重盲検						
対象被験者	スギ花粉症患者						
被験薬	TO-206 錠						
投与群	固定群				漸増群		
投与期間	7 日間				14 日間 各投与期間の投与量 : Day 1～3 : 低用量，Day 4～7 : 中用量，Day 8～14 : 高用量		
コホート	1	2	3	4	5	6	7
実薬投与量（JAU）	500	2,000	5,000	10,000	500→2,000→5,000	2,000→5,000→10,000	2,000→10,000→20,000
被験者数	各コホート 10 例（実薬 : 8 例，プラセボ : 2 例），合計 70 例						
使用製剤	TO-206 錠 500 JAU，2,000 JAU，5,000 JAU，10,000 JAU 又はプラセボ						
投与方法	1 日 1 回，治験薬を舌下に置き，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。						
安全性調査項目	（1）自覚症状，他覚所見，口腔内検査 （2）生理検査（体重，血圧，脈拍数，体温，標準 12 誘導心電図） （3）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，特異的 IgE（スギ及び他の抗原），スギ特異的 IgG4） ・サイトカイン（IL-4，IL-5，IL-10，IL-13，IFN-γ） ・服薬状況						
主要な組み入れ基準	(1) 同意取得日の満年齢が 20 歳以上 50 歳未満の男性患者 (2) 事前検査日のスギ特異的 IgE 抗体検査で Class 3 以上の患者 (3) 事前検査日に実施するプリックテスト（アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」スギ花粉）が陽性（15～30 分後に膨疹径が対照の 2 倍以上又は 5 mm 以上）の患者 (4) 2012 年及び 2013 年のスギ花粉飛散期間中に，くしゃみ，鼻汁又は鼻閉のいずれかの鼻症状スコアが 2＋以上かつ 1 週間以上継続して症状を有した患者						

2.5.3.1.1 有害事象及び副作用

2.5.3.1.1.1 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 2.5.3.1-2 に示した。

有害事象発現率は，プラセボ群では 35.7%，投与量固定群の 4 用量（500，2,000，5,000，10,000 JAU 投与）では各々62.5%，12.5%，50.0%，25.0%であり，投与量漸増群の 3 用量（500→2,000→5,000，2,000→5,000→10,000，2,000→10,000→20,000 JAU 投与）では各々25.0%，50.0%，12.5%であった。

また，副作用発現率は，プラセボ群では 14.3%，投与量固定群の 4 用量（500，2,000，5,000，10,000 JAU 投与）では各々0.0%，0.0%，37.5%，12.5%であり，投与量漸増群の 3 用量（500→2,000→5,000，2,000→5,000→10,000，2,000→10,000→20,000 JAU 投与）では各々12.5%，12.5%，0.0%であった。

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

表 2.5.3.1-2　　有害事象及び副作用の発現状況（206-1-1 試験）

	有害事象			副作用		
	E	**N**	**%**	**E**	**N**	**%**
500 JAU（8 例）	6	5	62.5	0	0	0.0
2,000 JAU（8 例）	1	1	12.5	0	0	0.0
5,000 JAU（8 例）	5	4	50.0	3	3	37.5
10,000 JAU（8 例）	7	2	25.0	6	1	12.5
投与量固定群合計（32 例）	19	12	37.5	9	4	12.5
500 → 2,000 → 5,000 JAU（8 例）	13	2	25.0	12	1	12.5
2,000 → 5,000 →10,000 JAU（8 例）	16	4	50.0	11	1	12.5
2,000 → 10,000 →20,000 JAU（8 例）	1	1	12.5	0	0	0.0
投与量漸増群合計（24 例）	30	7	29.2	23	2	8.3
実薬合計（56 例）	49	19	33.9	32	6	10.7
プラセボ合計（14 例）	9	5	35.7	4	2	14.3

E：件数，N：例数，%：発現率
引用元：表 2.7.2.3-2

2.5.3.1.1.2 有害事象及び副作用の重症度

発現した有害事象及び副作用は，すべて軽度であった（2.7.2.3.1.2 項 参照）。

2.5.3.1.1.3 SOC 分類別副作用

TO-206 錠の実薬投与例で認められた副作用は，SOC 分類別に見て「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（4 例，7.1%），「胃腸障害」（2 例，3.6%）及び「皮膚および皮下組織障害」（1 例，1.8%）であった。

「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に分類される副作用では咽喉刺激感（2 例，3.6%），口腔咽頭不快感，鼻漏及び咽頭紅斑（各 1 例，1.8%），「胃腸障害」に分類される副作用では舌炎及び口唇腫脹（各 1 例，1.8%），「皮膚および皮下組織障害」に分類される副作用では異汗性湿疹（1 例，1.8%）が認められた（2.7.2.3.1.2 項 参照）。

2.5.3.1.1.4　比較的頻度の高い有害事象及び副作用

TO-206 錠の実薬投与例（56 例）で 2 例以上に認められた有害事象は，下痢（7 例，12.5%），鼻咽頭炎（3 例，5.4%），咽喉刺激感（2 例，3.6%）であった。投与量固定群及び漸増群での発現傾向に差はないと考えられた。なお，下痢及び鼻咽頭炎は，すべての被験者において因果関係が否定されており，咽喉刺激感は 2 例とも副作用とされた。

TO-206 錠の実薬投与例で認められた副作用は，咽喉刺激感が 2 例（3.6%）に 16 件，口腔咽頭不快感が 1 例（1.8%）に 11 件，他の事象（鼻漏，咽頭紅斑，舌炎，口唇腫脹，異汗性湿疹）は各々1 例（1.8%）に 1 件であった（2.7.2.3.1.2 項 参照）。

2.5.3.1.1.5　投与部位に関連した副作用の発現状況

TO-206 錠の実薬投与例 56 例において，投与部位に関連した副作用が 4 例に認められた。

咽喉刺激感（固定群 10,000 JAU 及び漸増群 500→2,000→5,000 JAU）は 2 例に 16 件，口腔咽頭不快感（漸増群 2,000→5,000→10,000 JAU）は 1 例に 11 件発現した。これらは比較的投与初期に発現し，投与終了まで発現と消失を繰り返した。

咽頭紅斑（漸増群 500→2,000→5,000 JAU）及び口唇腫脹（固定群 5,000 JAU）は各々1 例に 1 件発現した。いずれも投与期間中に 1 回（咽頭紅斑は Day12，口唇腫脹は Day1）のみ発現し，速やかに消失した。

舌炎（漸増群 500→2,000→5,000 JAU）は 1 例に 1 件発現した。本事象は投与初期（Day 2）に発現し，治験薬の最終投与前に消失した。

投与部位に関連した副作用の発現例数が少ないこともあり，発現頻度，発現時期及び発現期間に関して，投与量や投与方法（投与量固定群又は漸増群）との関連性は見出せなかった（2.7.2.3.1.2 項 参照）。

2.5.3.1.2　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験において，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また，治験薬の投与中止の原因となった有害事象を他の重要な有害事象としたが，治験薬の投与が中止された症例が認められなかったことから，他の重要な有害事象もなかった（2.7.2.3.1.2 項 参照）。

2.5.3.1.3　臨床検査，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

本試験において，臨床的に特記すべき変化は認められなかった（2.7.2.3.1.3 項 参照）。

2.5.3.1.4　免疫学的検討結果

スギ特異的 IgE の平均値は，TO-206 錠の実薬投与例における投与量固定群及び漸増群の Day 7 までにおいては，投与前と比較して特記すべき変化は認められなかったが，投与量漸増群の Day 14 において，いずれのコホートにおいても Day 7 と比較して増加する傾向が認められた。増加率に明らかな用量相関性は認められなかった。一方，総 IgE 及びスギ特異的 IgG4 の平均値は，TO-206 錠の実薬において，特記すべき変化は認められなかった（2.7.2.3.1.4 項 参照）。

2.5.3.1.5　サイトカイン検討結果

サイトカイン（IL-4，IL-5，IL-10，IL-13，IFN-γ）の平均値の推移において，いずれの項目においても特記すべき変化は認められなかった（2.7.2.3.1.5 項 参照）。

2.5.3.2　結論

スギ花粉症患者を対象として実施した 206-1-1 試験において，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。発現した有害事象及び副作用の重症度はすべて軽度であり，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，固定群と漸増群との間に差はないと考えられた。臨床検査，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において，臨床的に特記すべき変化は認められなかった。

以上のことから，206-1-1 試験において，TO-206 錠の固定用量の投与では 10,000 JAU までの，漸増法での投与では 20,000 JAU までの忍容性が確認された。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。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価のための試験

有効性評価のために実施した試験は 206-2-1 試験のみであり，206-2-1 試験を評価資料とした。206-2-1 試験は，至適用量検討期，長期投与期，投与終了後観察期の 3 期から構成され，Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）までの 1 年目評価期間のデータを基に，有効性を評価した。

また，TO-206 錠は，TO-194SL 製剤と同じスギ花粉を原料とした速溶性の凍結乾燥錠である。両剤は剤形の違いこそあるものの，その主要アレルゲンは Cry j 1 及び Cry j 2 であり，同じ力価であれば両剤の本質は変わらない。TO-206 錠は TO-194SL 製剤が有する課題を解決した薬剤であり，両剤は極めて類似した薬剤であることから，TO-206 錠と TO-194SL 製剤の有効性を比較した。有効性の比較に用いた試験は，TO-194SL 製剤を用いた 2 試験，すなわち，非盲検試験であるが 206-2-1 試験と同一時期に並行して実施されている 194-4-1 試験，TO-194SL 製剤の承認申請のために実施された試験であるが 206-2-1 試験と同様にプラセボ対照二重盲検比較試験として実施された 194-3-1 試験の 2 試験とした。194-4-1 試験及び 194-3-1 試験は参考資料とした。

以下に 206-2-1 試験の試験計画及び有効性試験成績を記載し，さらに，TO-206 錠と TO-194SL 製剤の有効性について比較した。

2.5.4.2　206-2-1 試験の概要

206-2-1 試験の概要を表 2.5.4.2-1 に示し，詳細を CTD 2.7.3 及び CTD 2.7.6 に示した。

表 2.5.4.2-1　　206-2-1 試験の概要

<table>
<tr><td colspan="2">治験デザイン</td><td colspan="4">無作為化，多施設共同，プラセボ対照，二重盲検，群間比較</td></tr>
<tr><td colspan="2">対象疾患</td><td colspan="4">スギ花粉症患者</td></tr>
<tr><td colspan="2">選択基準</td><td colspan="4">1) 同意取得日の満年齢が 5 歳以上 65 歳未満の患者
2) 観察開始日のスギ特異的 IgE 抗体検査の結果が Class 3 以上の患者
3) 2013 年及び 2014 年のスギ花粉飛散期間中に，くしゃみ，鼻汁又は鼻閉のいずれかの鼻症状スコアが 2＋以上かつ 1 週間以上継続して症状を有した患者
4) [redacted]に在住及び通勤・通学している患者</td></tr>
<tr><td colspan="2">主な除外基準</td><td colspan="4">1) 加療を要する通年性アレルギー性鼻炎，薬物性鼻炎，血管運動性鼻炎，非アレルギー性鼻炎を合併している患者又は口腔アレルギー症候群と診断された患者
2) 観察開始日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，鼻中隔弯曲症による鼻閉など）が認められる患者
3) 観察開始日に実施する特異的 IgE 抗体検査（コナヒョウヒダニ，ヤケヒョウヒダニ，ネコ，イヌ，ヒノキ，カモガヤ，ハンノキ）の結果が Class 5 以上の患者
4) 観察開始日の前 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
5) 過去にスギ花粉症に対する特異的免疫療法（TO-194SL を含む）を実施した患者</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与群
（至適用量検討期）</td><td>TO-206 錠
プラセボ群</td><td colspan="3">TO-206 錠</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td></td><td>2,000 JAU 群</td><td>5,000 JAU 群</td><td>10,000 JAU 群</td></tr>
<tr><td rowspan="3">投与量
（至適用量検討期）</td><td>1 週目</td><td>プラセボ</td><td>2,000 JAU</td><td>2,000 JAU</td><td>2,000 JAU</td></tr>
<tr><td>2 週目</td><td>プラセボ</td><td>2,000 JAU</td><td>5,000 JAU</td><td>5,000 JAU</td></tr>
<tr><td>維持期</td><td>プラセボ</td><td>2,000 JAU</td><td>5,000 JAU</td><td>10,000 JAU</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与群
（長期投与期）</td><td>TO-206 錠
プラセボ群</td><td colspan="3">TO-206 錠至適用量群</td></tr>
<tr><td rowspan="3">投与量
（長期投与期）</td><td>1 週目</td><td>プラセボ</td><td colspan="3" rowspan="3">増量が必要な場合は，至適用量検討期と同様の増量方法</td></tr>
<tr><td>2 週目</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>維持期</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td colspan="4">20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最大 33 ヵ月）
治験総括報告書における投与期間は Visit 16（20[redacted]年[redacted]月観察日）まで
本項における投与期間は Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）まで</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与方法</td><td colspan="4">1 日 1 回，TO-206 錠又は TO-206 錠プラセボ 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 colspan="2">有効性調査項目</td><td colspan="4">(1) 症状スコア
(2) 薬物スコア
(3) 医師及び被験者による総合評価
(4) QOL</td></tr>
<tr><td colspan="2">目標組入症例数
計画時有効性解析対象症例数</td><td colspan="4">各群 230 例　合計 920 例
各群 200 例　合計 800 例</td></tr>
<tr><td colspan="2">無作為化割付例数</td><td colspan="4">プラセボ群：259 例，2,000 JAU 群：260 例，5,000 JAU 群：264 例，10,000 JAU 群：259 例</td></tr>
<tr><td colspan="2">有効性解析対象例数（FAS）</td><td colspan="4">プラセボ群：257 例，2,000 JAU 群：248 例，5,000 JAU 群：255 例，10,000 JAU 群：245 例</td></tr>
</table>

2.5.4.3　206-2-1 試験の評価方法及び統計学的手法

2.5.4.3.1　有効性評価期間

評価期間	定義	該当する日付
期間 A	症状ピーク期*＋前後 1 週間（合計 3 週間/ヒノキ花粉の影響を避けるため，3 月 31 日を超えた場合でも終了日は 3 月 31 日とする）	2015 年 3 月 15 日～ 2015 年 3 月 31 日
期間 B （スギ花粉本格飛散期間）	スギ花粉が 1 日 30 個/cm^2 以上飛んだ最初の日から 1 日 30 個/cm^2 以上飛んだ最後の日まで	2015 年 2 月 23 日～ 2015 年 3 月 25 日
期間 C （スギ花粉全飛散期間）	1 月 1 日より初めて 2 日間連続して 1 日 1 個/cm^2 以上のスギ花粉を観測した最初の日からスギ花粉飛散終了期に 3 日間連続して 1 日 0 個/cm^2 が続いた最初の日の前日まで（スギ花粉飛散終了日が 4 月 30 日を超えた場合においても，有効性評価データの収集期間が 4 月 30 日までのため，期間 C の評価終了日は 4 月 30 日とする）	2015 年 2 月 11 日～ 2015 年 4 月 25 日

*：2015 年 3 月 22 日～2015 年 3 月 28 日（1 週間の TNSMS の積算値を 1 日毎にスライドさせて算出し，最も TNSMS の積算値が高かった 1 週間）

スギ花粉の飛散状況については，東京都健康安全研究センターが発表した東京都千代田区の値を用いた。

2.5.4.3.2　有効性評価の基準

項目		基準
症状スコア	くしゃみ	4＋（目安として，1 日 21 回以上），3＋（同，1 日 11～20 回）， 2＋（同，1 日 6～10 回），1＋（同，1 日 1～5 回），－（同，1 日 0 回）
	鼻汁	4＋（目安として，擤鼻回数 21 回以上），3＋（同，11～20 回）， 2＋（同，6～10 回），1＋（同，1～5 回），－（同，0 回）
	鼻閉	4＋（目安として，1 日中完全につまっている）， 3＋（同，鼻閉が非常に強く，口呼吸が 1 日のうち，かなりの時間あり） 2＋（同，鼻閉が強く，口呼吸が 1 日のうち，ときどきあり）， 1＋（同，口呼吸が全くないが鼻閉あり），－（同，1＋未満）
	日常生活支障度	4＋（目安として，全くできない），3＋（同，手につかないほど苦しい）， 2＋（同，3＋と 1＋の中間），1＋（同，あまり差し支えない）， －（同，1＋未満）
	眼の痒み	3＋（目安として，痒くてたまらない），2＋（同，かなり痒い）， 1＋（同，少し痒い），－（同，気にならない）
	涙目	3＋（目安として，涙で物事が手につかない）， 2＋（同，涙がかなり出る）， 1＋（同，涙は出るが物事にあまり差し支えがない），－（同，支障がない）
薬物スコア	フェキソフェナジン塩酸塩又はロラタジン，トラマゾリン塩酸塩，ケトチフェンフマル酸塩の使用の有無	
医師による総合評価	良い，少し良い，普通，少し悪い，とても悪い	
被験者による総合評価		
QOL	日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）を用いて実施	

2.5.4.3.3　統計及び解析手法

解析対象集団	FAS	2015 年の期間 A における TNSMS の調査が 1 回以上実施された被験者の集団
	PPS	FAS 対象症例のうち，2015 年のスギ花粉飛散期における評価終了までに治験実施計画書に適合し，服薬率が 50%以上の被験者の集団
群間比較		プラセボ群と実薬各投与量群との群間比較（プラセボ群対 2,000 JAU 群, 同対 5,000 JAU 群, 同対 10,000 JAU 群）を主たる比較とした。TO-206 実薬各投与量の有効性は，これらの比較に基づき判断した。
有意水準		両側 5%
多重性の調整		高用量から検定を順次行う閉手順
症状，薬物使用のスコア化	鼻症状スコア（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）及び日常生活支障度	4＋：4 点，3＋：3 点，2＋：2 点，1＋：1 点，－：0 点
	眼症状スコア（眼の痒み，涙目）	3＋：3 点，2＋：2 点，1＋：1 点，－：0 点
	薬物スコア	フェキソフェナジン塩酸塩又はロラタジン，トラマゾリン塩酸塩，ケトチフェンフマル酸塩を使用したら 3 点，使用しなければ 0 点
総合指標の算出方法	TNSMS	3 つの鼻症状スコア（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）と， 鼻炎症状に対する 2 つの薬物スコア（フェキソフェナジン塩酸塩又はロラタジン，トラマゾリン塩酸塩）の合計点
	TNOSMS	5 つの鼻眼症状スコア（くしゃみ，鼻汁，鼻閉，眼の痒み，涙目）と， 鼻眼症状に対する 3 つの薬物スコア（フェキソフェナジン塩酸塩又はロラタジン，トラマゾリン塩酸塩，ケトチフェンフマル酸塩）の合計点
	TOSMS	2 つの眼症状スコア（眼の痒み，涙目）と， 眼症状に対する 1 つの薬物スコア（ケトチフェンフマル酸塩）の合計点
	TNSS	3 つの鼻症状スコア（くしゃみ，鼻汁，鼻閉）の合計点
	TOSS	2 つの眼症状スコア（眼の痒み，涙目）の合計点
	TNOSS	5 つの鼻眼症状スコア（くしゃみ，鼻汁，鼻閉，眼の痒み，涙目）の合計点
	TNOMS	鼻眼症状に対する 3 つの薬物スコア（フェキソフェナジン塩酸塩又はロラタジン，トラマゾリン塩酸塩，ケトチフェンフマル酸塩）の合計点
レスキュー薬無使用		レスキュー薬を一度も使用していない
レスキュー薬 7 日以内使用		レスキュー薬の使用日数が 7 日以内
Well day		くしゃみ，鼻汁，鼻閉，眼の痒み，涙目スコアがすべて–若しくは 1＋，かついずれのレスキュー薬も使用しなかった日
Severe symptom day		くしゃみ，鼻汁，鼻閉スコアのいずれかが 4＋，又は眼の痒み，涙目スコアのいずれかが 3＋の日
寛解		期間 A における TNSMS の平均値が 3 点未満 補足的に解析した寛解の定義 期間 A における TNSMS の平均値が 4 点未満 期間 A における TNOSMS の平均値が 5 点未満，6 点未満 期間 A における TOSMS の平均値が 2 点未満，3 点未満 期間 A における TNSS の平均値が 3 点未満，4 点未満 期間 A における TOSS の平均値が 2 点未満，3 点未満 期間 A がすべて Well day 期間 A の Severe symptom day が 0 日

評価項目の算出方法	TNSMS，TNOSMS，TOSMS，TNSS，TOSS，TNOSS，TNOMS に関しては，評価期間ごとに各日のスコアを平均したものを解析した。 レスキュー薬無使用，レスキュー薬 7 日以内使用，及び寛解に関しては上記の定義に該当した場合には 1，そうでない場合には 0 となる 2 値変数（つまり，期間で 1 つの値）に対して解析した。 Well day 及び Severe symptom day に関しては，上記の定義に該当した場合には 1，そうでない場合には 0 となる 2 値の繰り返し測定値（つまり，期間中の日数の分だけの値）に対して解析した。	
主要評価項目	2015 年の期間 A における TNSMS	
主要解析	線形モデルによる解析（FAS）	
感度分析	FAS を対象集団とした線形混合効果モデルによる解析（共変量調整解析） PPS を対象集団とした線形モデルによる解析 FAS を対象集団としたノンパラメトリック検定による解析	
副次解析	線形モデルによる対比に基づく用量反応関係の検討（FAS）のための解析	
重要な副次評価項目	2015 年の期間 A における TNOSMS	
重要な副次解析	線形モデルによる解析（FAS）	
感度分析	主要評価項目と同様の解析	
その他の副次評価項目の解析	TNSMS	2015 年の期間 B 及び期間 C，線形モデルによる解析（FAS）
	TNOSMS	2015 年の期間 B 及び期間 C，線形モデルによる解析（FAS）
	TOSMS，TNSS，TOSS，TNOSS，TNOMS，個別症状スコア，個別薬物スコア	2015 年の期間 A，期間 B 及び期間 C，線形モデルによる解析（FAS）
	レスキュー薬の累積使用回数	2015 年の期間 C，ノンパラメトリック検定による解析（FAS）
	レスキュー薬無使用被験者の割合	2015 年の期間 A，期間 B 及び期間 C，ロジスティック回帰モデルによる解析（FAS）
	レスキュー薬 7 日以内使用被験者の割合	2015 年の期間 C，ロジスティック回帰モデルによる解析（FAS）
	Well day 及び Severe symptom day の割合	2015 年の期間 A，期間 B 及び期間 C，一般化線形回帰モデルによる解析（FAS）
	寛解割合	2015 年の期間 A，ロジスティック回帰モデルによる解析（FAS）
	医師及び被験者による総合評価	ノンパラメトリック検定による解析（FAS）
	QOL の各質問項目	ノンパラメトリック検定による解析（FAS）
	QOL 領域別スコア	線形モデルによる解析（FAS）
共変量解析	年齢（5～17 歳，18～64 歳）及び治験実施医療機関を共変量として設定した。主要解析及び重要な副次解析の感度分析において，年齢を固定効果，治験実施医療機関を変量効果に含めた線形混合効果モデルによる解析を実施した。線形混合効果モデルの推定法には，制限付き最尤推定（Restricted maximum likelihood：REML）を用い，検定統計量に用いられる自由度の近似方法には，Satterthwaite 法を用いた。	
部分集団解析	以下の部分集団において，FAS の期間 A における TNSMS 及び TNOSMS に関して線形モデルに基づく解析を実施した。ただし，部分集団解析の結果に基づく検証的な判断は実施しなかった。 年齢（18～64 歳，5～17 歳，5～11 歳） スギ特異的 IgE 抗体の Class（3，4，5・6） 重複感作数（0，1・2，3 以上）	

2.5.4.4　206-2-1 試験の被験者集団の特性

2.5.4.4.1　被験者における疾患の特性

(1) 罹病期間

実薬投与群の平均罹病期間は 15.9～16.2 年であった。分布では罹病期間 20 年以上の被験者が 34.1～35.9%と最も多く，罹病期間 5 年未満の被験者は 7.7～10.6%と最も少なかった。プラセボ群もほぼ同様であった。

(2) アレルゲン免疫療法の治療歴

206-2-1 試験は，被験者のアレルゲン免疫療法の治療歴に関わる基準として，以下の除外基準を設定して実施された。

- 過去にスギ花粉症に対する特異的免疫療法（TO-194SL を含む）を実施した患者
- 観察開始日の前 5 年以内にスギ花粉症以外に対する特異的又は非特異的免疫療法を実施した患者

206-2-1 試験において，アレルゲン免疫療法の治療歴のある被験者は，プラセボ群で 1 例（0.4%），2,000 JAU 群で 1 例（0.4%），5,000 JAU 群で 2 例（0.8%）であった。

(3) スギ花粉特異的 IgE 抗体

実薬投与群のスギ花粉特異的 IgE 抗体は，Class 3 の被験者が 39.5～46.3%，Class 4 の被験者が 33.1～35.9%，Class 5 の被験者が 12.9～15.7%，Class 6 の被験者が 5.1～8.9%であった。プラセボ群もほぼ同様であった。

(4) 重症度

206-2-1 試験は，被験者の重症度に関わる基準として，以下の選択基準を設定して実施された。

- 観察開始日のスギ特異的 IgE 抗体検査の結果が Class 3 以上の患者
- 2013 年及び 2014 年のスギ花粉飛散期間中に，くしゃみ，鼻汁又は鼻閉のいずれかの鼻症状スコアが 2＋以上かつ 1 週間以上継続して症状を有した患者

治験に組み入れられた被験者で，これらの選択基準を逸脱した被験者はなかった。

2.5.4.4.2　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) 合併症

206-2-1 試験では，以下の除外基準を設定して実施した。

- 加療を要する通年性アレルギー性鼻炎，薬物性鼻炎，血管運動性鼻炎，非アレルギー性鼻炎を合併している患者又は口腔アレルギー症候群と診断された患者
- 観察開始日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，鼻中隔弯曲症による鼻閉など）が認められる患者
- 観察開始日に実施する特異的 IgE 抗体検査（コナヒョウヒダニ，ヤケヒョウヒダニ，ネコ，イヌ，ヒノキ，カモガヤ，ハンノキ）の結果が Class 5 以上の患者
- 観察開始日の前 5 年以内に気管支喘息の発作が起こった患者

TO-206 錠については，投与開始時期が，スギ花粉が飛散する前になると予想されることから，

スギ花粉症以外の鼻症状があって耳鼻咽喉科等に通院している患者に対しても，使用される可能性が高い。具体的には通年性鼻炎，慢性副鼻腔炎等の鼻疾患を合併する患者が考えられる。

また，耳鼻咽喉科以外の診療科においては，例えば，内科やアレルギー科では喘息を合併する患者で使用される可能性がある。

(2) 前治療

206-2-1 試験では，以下の除外基準を設定して実施した。

- 観察開始日の前 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
- 悪性腫瘍を合併している患者又は観察開始日の前 5 年以内に手術，化学療法，放射線療法等の悪性腫瘍に対する治療を受けた患者
- 以下の薬剤使用履歴のある患者

  【観察開始日の前】

  1) 1 日以内：点鼻用血管収縮薬
  2) 7 日以内：経口抗ヒスタミン薬
  3) 14 日以内：フェノチアジン系抗精神病薬，抗コリン薬
  4) 21 日以内：アドレナリンとの相互作用のある薬剤［抗精神病薬，α 遮断薬，アドレナリン作動薬，モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI），三環系抗うつ薬，β 遮断薬等］
  5) 30 日以内：ステロイドホルモン製剤（経口，注射，点鼻，点眼，吸入，経腸等），ロイコトリエン受容体拮抗薬，抗アレルギー薬（外皮用薬，含嗽薬を除く），鼻炎又は喘息の適応を持つ漢方薬（小青竜湯，四逆散，葛根湯加川芎辛夷，荊芥連翹湯，辛夷清肺湯等）
  6) 90 日以内：ステロイドホルモン製剤（関節腔内注射，筋肉内注射），免疫抑制薬（外皮用薬を除く），抗体薬（抗 TNFα 抗体，抗 IgE 抗体など），国内未承認薬（個人輸入等）
- 過去にスギ花粉症に対する特異的免疫療法（TO-194SL を含む）を実施した患者
- 観察開始日の前 5 年以内にスギ花粉症以外に対する特異的又は非特異的免疫療法を実施した患者

TO-206 錠については，スギ花粉症に対する特異的免疫療法（シダトレン®を含む）及びスギ花粉症以外に対する特異的又は非特異的免疫療法を実施した患者で使用される可能性がある。また，悪性腫瘍を合併している患者，悪性腫瘍に対する治療を受けた患者，鼻症状の治療のためにレーザー治療，手術を受けた患者や上記に記載した薬剤が併用されている患者で使用される可能性がある。

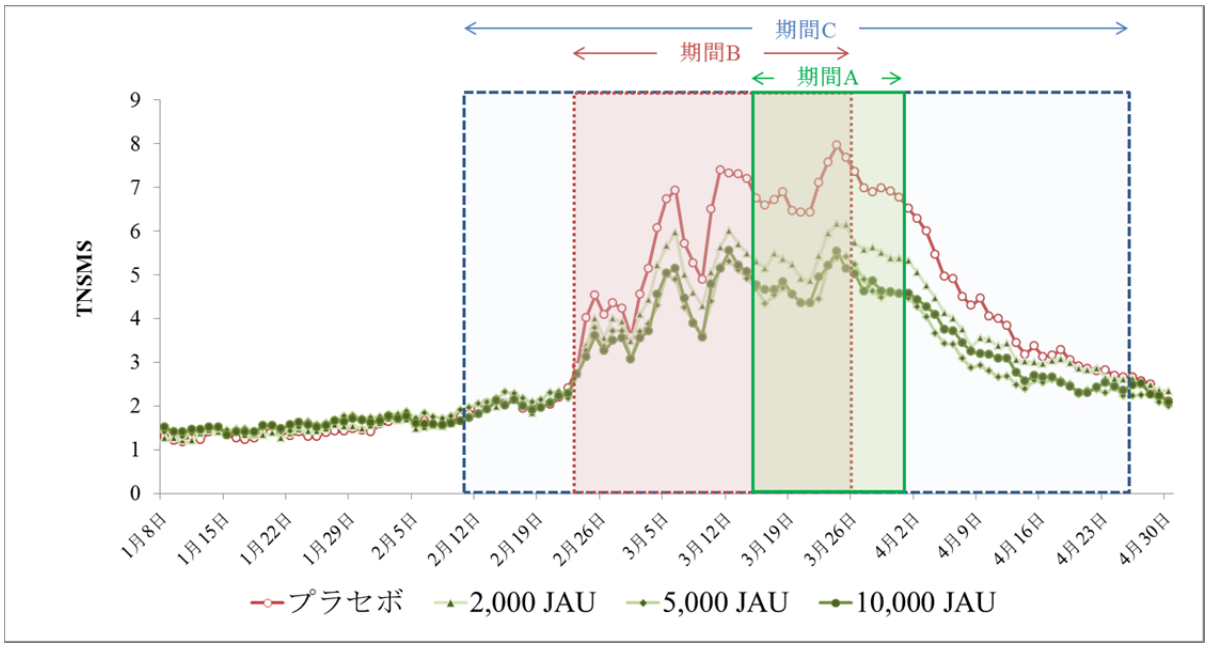
2.5.4.5　206-2-1 試験の有効性

2.5.4.5.1　TNSMS の全評価期間の平均値の推移

TNSMS の全評価期間（2015 年 1 月 8 日～4 月 30 日）の平均値の推移（FAS）を図 2.5.4.5-1 に示した。

スギ花粉本格飛散期間（期間 B）の開始日（2015 年 2 月 23 日）以降における 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の TNSMS の平均値はいずれも，プラセボ群の TNSMS の平均値と比較して低い値で推移した。5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の TNSMS の平均値は同様の推移を示し，2,000 JAU 群の TNSMS の平均値と比較してより低い値で推移した。

図 2.5.4.5-1　　TNSMS の全評価期間における平均値の推移



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-1

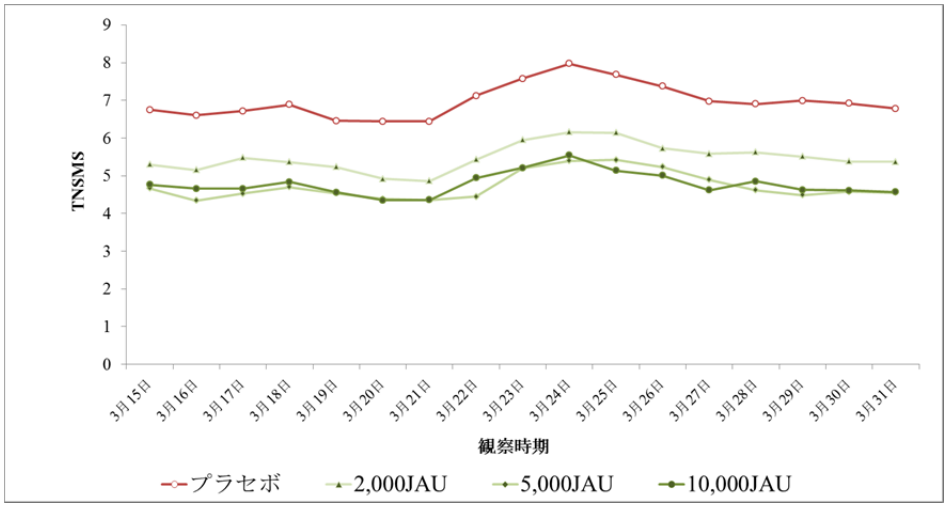
2.5.4.5.2　主要評価項目の主要解析

主要評価項目である期間 A における TNSMS の平均値の推移（FAS）を図 2.5.4.5-2 に，期間 A における TNSMS の最小二乗平均値（FAS）を図 2.5.4.5-3 に，期間 A における TNSMS に対する線形モデルによる解析（FAS）を表 2.5.4.5-1 に示した。

期間 A における TNSMS の 2,000 JAU 群, 5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値（5.49, 4.74，4.80）は，プラセボ群の最小二乗平均値（6.98）と比較していずれも有意に低い値（–1.50, –2.24，–2.18）を示し（いずれも $p < 0.0001$），TO-206 錠の 2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU のプラセボに対する優越性が検証された。また，実薬投与群間で最小二乗平均値を比較したところ，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の値は同程度であったが，2,000 JAU 群の値よりも低く，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群とも 2,000 JAU 群に対して有意差が認められた（$p = 0.0142$, $p = 0.0257$）。補助解析とした実薬併合の最小二乗平均値（5.01）もプラセボ群の最小二乗平均値と比較して低い値（–1.97）を示し，有意差が認められ（$p < 0.0001$），TO-206 錠のプラセボに対する優越性が検証された。

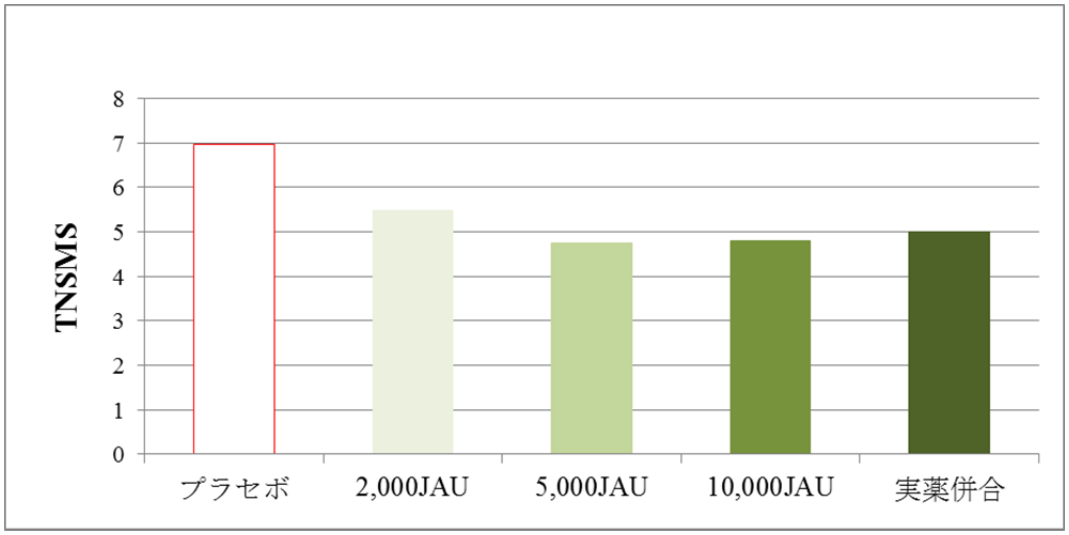
2,000 JAU 群，5,000 JAU 群，10,000 JAU 群及び実薬併合のプラセボ群に対する比率は，各々– 21.4%，–32.1%，–31.2%及び–28.2%であった。

図 2.5.4.5-2　　期間 A における TNSMS の平均値の推移（FAS）



引用元：CTD5.3.5.1-1 の図 11.4-3

図 2.5.4.5-3　　期間 A における TNSMS の最小二乗平均値（FAS）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-4

表 2.5.4.5-1　　期間 A における TNSMS（FAS）

線形モデルによる解析

	最小二乗平均値 [95%CI]	対プラセボ		対 2,000 JAU		対 5,000 JAU	
		差 [95%CI] 率(%) [95%CI] *	p 値	差 [95%CI] 率(%) [95%CI] *	p 値	差 [95%CI] 率(%) [95%CI] *	p 値
プラセボ（257 例）	6.98 [6.57; 7.40]	—	—	—	—	—	—
2,000 JAU（248 例）	5.49 [5.06; 5.91]	-1.50 [-2.09; -0.90] -21.4 [-28.8; -13.5]	<.0001	—	—	—	—
5,000 JAU（255 例）	4.74 [4.32; 5.16]	-2.24 [-2.83; -1.65] -32.1 [-39.1; -24.6]	<.0001	-0.74 [-1.34; -0.15] -13.6 [-23.2; -2.9]	0.0142	—	—
10,000 JAU（245 例）	4.80 [4.38; 5.23]	-2.18 [-2.77; -1.58] -31.2 [-38.3; -23.6]	<.0001	-0.68 [-1.28; -0.08] -12.5 [-22.3; -1.6]	0.0257	0.06 [-0.54; 0.66] 1.3 [-10.7; 14.8]	0.8430
実薬併合（748 例）	5.01 [4.77; 5.25]	-1.97 [-2.45; -1.49] -28.2 [-33.5; -22.5]	<.0001	—	—	—	—

従属変数に評価項目の値，固定効果に投与群を用いたモデルによる解析。
*　Fieller's theorem に基づく信頼区間
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-1

2.5.4.5.3 主要評価項目の主要解析の感度分析

期間 A における TNSMS の共変量調整解析（FAS）及び期間 A における TNSMS に対する線形モデルによる解析（PPS）においても，主要評価項目の主要解析と同様に，期間 A における TNSMS の 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値は，プラセボ群と比較していずれも低い値を示し，有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001$）（表 2.5.4.5-2，表 2.5.4.5-3）。

また，期間 A における TNSMS のノンパラメトリック検定による解析（FAS）においても，主要評価項目の主要解析と同様に，2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群は，プラセボ群に対して有意差が認められた（いずれも $p < 0.0001$）（表 2.5.4.5-4）。

表 2.5.4.5-2　　期間 A における TNSMS（共変量調整解析，FAS）

線形混合効果モデルによる解析

投与群	例数	最小二乗平均値 [95%CI]	対プラセボ		
			差 [95%CI]	p 値	率(%)
プラセボ	257	7.08[6.56; 7.60]	―	―	―
2,000 JAU	248	5.60[5.08; 6.13]	-1.48[-2.06; -0.89]	<.0001	-20.9
5,000 JAU	255	4.85[4.33; 5.38]	-2.23[-2.81; -1.65]	<.0001	-31.5
10,000 JAU	245	4.89[4.36; 5.43]	-2.19[-2.77; -1.60]	<.0001	-30.9
実薬併合	748	5.12[4.71; 5.52]	-1.96[-2.44; -1.49]	<.0001	-27.7

従属変数に評価項目の値，固定効果に投与群，年齢層（5 - 17 歳，18 - 64 歳）を，変量効果に治験実施医療機関を含めたモデルによる解析。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-2

表 2.5.4.5-3　　期間 A における TNSMS（PPS）

線形モデルによる解析

投与群	例数	最小二乗平均値 [95%CI]	対プラセボ		
			差 [95%CI]	p 値	率(%)
プラセボ	257	7.01[6.59; 7.42]	―	―	―
2,000 JAU	248	5.50[5.07; 5.92]	-1.51[-2.10; -0.91]	<.0001	-21.5
5,000 JAU	255	4.74[4.32; 5.16]	-2.27[-2.86; -1.68]	<.0001	-32.3
10,000 JAU	245	4.81[4.38; 5.23]	-2.20[-2.79; -1.60]	<.0001	-31.4
実薬併合	748	5.02[4.77; 5.26]	-1.99[-2.47; -1.51]	<.0001	-28.4

従属変数に評価項目の値，固定効果に投与群を用いたモデルによる解析。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-3

表 2.5.4.5-4　　期間 A における TNSMS（ノンパラメトリック検定による解析，FAS）

投与群	例数	中央値	対プラセボ	
			HL 推定値 *1 [95%CI]	p 値 *2
プラセボ	257	6.53	―	―
2,000 JAU	248	4.56	-1.28[-1.88; -0.65]	<.0001
5,000 JAU	255	4.29	-1.74[-2.35; -1.18]	<.0001
10,000 JAU	245	3.88	-1.88[-2.53; -1.29]	<.0001
実薬併合	748	4.29	-1.65[-2.12; -1.18]	<.0001

*1：Hodges-Lehmann 推定値
*2：Wilcoxon 順位和検定に基づく p 値
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-4

2.5.4.5.4　主要評価項目の用量相関性

主要評価項目のその他の副次解析として，期間 A における TNSMS に対する線形モデルに基づく用量反応関係（FAS）の検討結果を表 2.5.4.5-5 に示した。

用量反応関係として以下の 4 つのパターンが想定され，この想定に基づく対比を用いて解析を行った。

- 線形：用量依存的に TNSMS が減少
- 高用量のみ：10,000 JAU でのみ TNSMS が減少
- 頭打ち（5,000 JAU 以上）：5,000 JAU で TNSMS の減少が飽和
- 頭打ち（2,000 JAU 以上）：2,000 JAU で TNSMS の減少が飽和

線形，高用量のみ，頭打ち（5,000 JAU 以上，2,000 JAU 以上）のいずれにおいても有意差が認められた。F 値が最大になったのは頭打ち（5,000 JAU 以上）であった。

表 2.5.4.5-5　　期間 A における TNSMS に対する線形モデルに基づく用量反応関係（FAS）

線形モデルによる解析

対比の名称	対比	F 値	p 値
線形	(プラセボ，2,000 JAU，5,000 JAU，10,0000 JAU) = (-3，-1，1，3)	57.66	<.0001
高用量のみ	(プラセボ，2,000 JAU，5,000 JAU，10,0000 JAU) = (-1，-1，-1，3)	14.02	0.0002
頭打ち (5,000 JAU 以上)	(プラセボ，2,000 JAU，5,000 JAU，10,0000 JAU) = (-5，-1，3，3)	69.17	<.0001
頭打ち (2,000 JAU 以上)	(プラセボ，2,000 JAU，5,000 JAU，10,0000 JAU) = (-3，1，1，1)	64.44	<.0001

従属変数に評価項目の値，固定効果に投与群を用いたモデルによる解析。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-5

2.5.4.5.5　重要な副次評価項目の重要な副次解析

重要な副次評価項目である期間 A における TNOSMS の 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値は，プラセボ群の最小二乗平均値と比較していずれも有意に低い値を示し（いずれも $p < 0.0001$），TO-206 錠の 2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU のプラセボに対する優越性が検証された。また, 実薬投与群間で最小二乗平均値を比較したところ, 5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の値は同程度であったが，2,000 JAU 群の値よりも低く，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群とも 2,000 JAU 群に対して有意差が認められた（$p = 0.0249$, $p = 0.0278$）。（2.7.3.4.2.5 項 参照）。

感度分析として実施した共変量調整解析（FAS），線形モデルによる解析（PPS）及びノンパラメトリック検定による解析（FAS）の結果も主要評価項目の感度分析の結果と同様であった。（2.7.3.4.2.6 項 参照）。

2.5.4.5.6　その他の副次評価項目

症状スコア，薬物スコア，レスキュー薬及び QOL 等のその他の副次評価項目においても，ほぼすべての評価項目で主要評価項目と同様の結果であり, 2,000 JAU 群, 5,000 JAU 群及び 10,000 JAU

群はプラセボ群に対して有意差が認められた。

プラセボ群に対して有意差が認められなかった項目は，2,000 JAU 群の Well day の割合（期間 C）及び 2,000 JAU 群の寛解割合（定義：期間 A の TNSMS の平均値が 3 点未満）のみであった。なお，補足的寛解割合において有意差が認められなかった項目は，2,000 JAU 群では「TNSMS が 4 点未満」及び「TNSS が 3 点未満」のみであり，5,000 JAU 群では「すべて Well day」のみであった（2.7.3.4.2.7 項 参照）。

2.5.4.5.7　部分集団の検討

2.5.4.5.7.1　年齢区分別

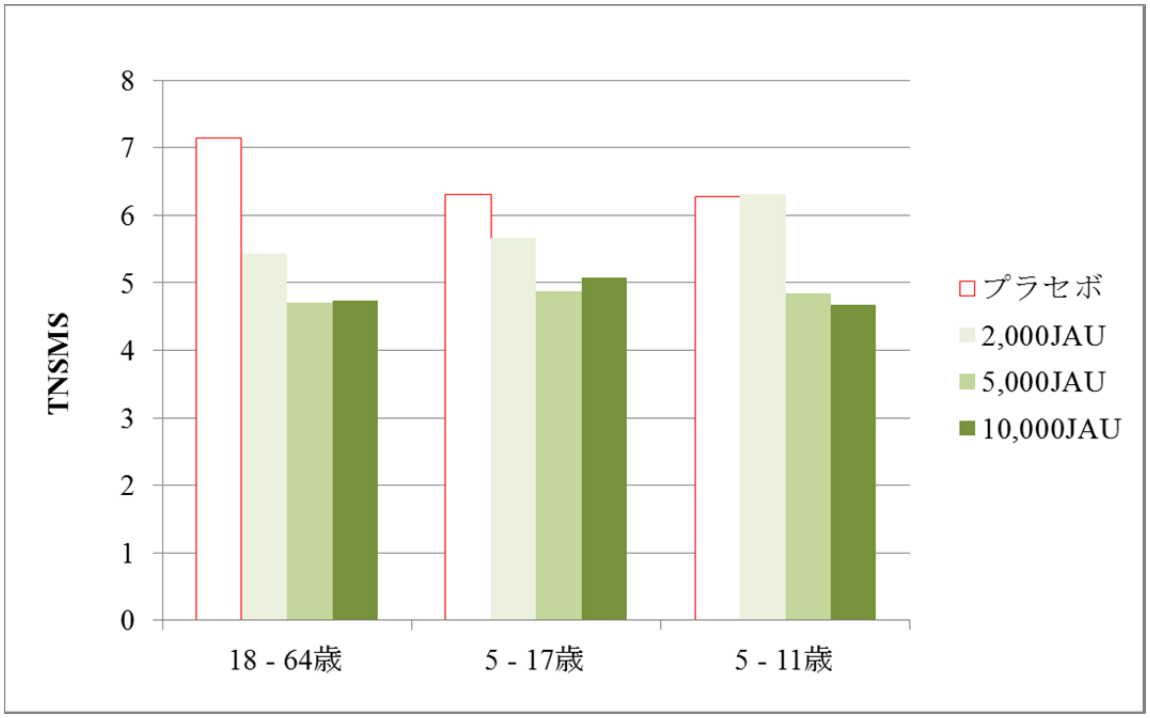
年齢区分別に期間 A における TNSMS を解析したところ，小児（5～17 歳）における 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の期間 A における TNSMS の最小二乗平均値はいずれもプラセボ群と比較して低い値を示した。また，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値は 2,000 JAU 群よりもさらに低い値を示し，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値は同程度であった。この結果は成人（18～64 歳）と同様であり，小児（5～17 歳）と成人（18～64 歳）の間に交互作用はないと考えられた（$p = 0.3760$）（図 2.5.4.5-4，表 2.5.4.5-6）。

なお，低年齢層小児（5～11 歳）では 2,000 JAU 群の最小二乗平均値はプラセボ群と同程度の値であったが，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値はいずれもプラセボ群と比較して低い値を示し，小児（5～17 歳）及び成人（18～64 歳）と同程度の値であった。

また，期間 A における TNOSMS を成人（18～64 歳）と小児（5～17 歳）で比較したところ，期間 A における TNSMS と同様の結果であった（交互作用項の p 値：0.3375）。低年齢層小児（5～11 歳）についても TNSMS と同様の結果であった（2.7.3.4.3.1 項 参照）。

以上のことから TO-206 錠は，低年齢層小児（5～11 歳）を含む小児（5～17 歳）においても，成人（18～64 歳）と同様に有効であることが示された。

図 2.5.4.5-4　　年齢区分別の期間 A における TNSMS の最小二乗平均値（FAS）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-13

表 2.5.4.5-6　　年齢区分別の期間 A における TNSMS（FAS）

線形モデルによる解析

年齢（歳）	投与群	例数	最小二乗平均値	プラセボ群との差 [95%CI]	交互作用項の p 値
18 - 64	プラセボ	208	7.14	－	0.3760
	2,000 JAU	194	5.43	-1.71[-2.36; -1.06]	
	5,000 JAU	206	4.71	-2.43[-3.08; -1.79]	
	10,000 JAU	200	4.74	-2.40[-3.05; -1.75]	
5 - 17	プラセボ	49	6.30	－	
	2,000 JAU	54	5.67	-0.62[-2.04; 0.80]	
	5,000 JAU	49	4.87	-1.42[-2.88; 0.03]	
	10,000 JAU	45	5.08	-1.22[-2.71; 0.27]	
5 - 11	プラセボ	36	6.27	－	
	2,000 JAU	34	6.32	0.05[-1.72; 1.82]	
	5,000 JAU	38	4.84	-1.42[-3.15; 0.30]	
	10,000 JAU	33	4.67	-1.60[-3.38; 0.19]	

従属変数に評価項目の値，固定効果に投与群を用いたモデルによる解析。
統計解析計画書において，部分集団解析における検証的な判断は実施しないこととされた。
年齢の部分集団 5-11 歳に関しては参考標記であり交互作用項の p 値の計算には使用していない。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-39

2.5.4.5.7.2　スギ特異的 IgE 抗体 Class 別

スギ特異的 IgE 抗体 Class 別に期間 A における TNSMS を解析したところ，Class 5・6 においていずれの実薬投与群もプラセボ群との差が大きくなっており，参考として算出した交互作用項の p 値は 0.0060 となった。しかしながら，いずれの実薬投与群とも，Class 3 におけるプラセボ群との差は Class 4 における差よりも大きく，Class 別の有効性に一定の傾向はないと考えられた（2.7.3.4.3.2 項 参照）。

2.5.4.5.7.3　重複感作数別

重複感作数別に期間 A における TNSMS を解析したところ，いずれの重複感作数においても，投与群ごとの TNSMS の最小二乗平均値は同様であり，重複感作数において交互作用はないと考えられた（交互作用項の p 値：0.1195）（2.7.3.4.3.3 項 参照）。

2.5.4.5.8　TO-206 錠と TO-194SL 製剤の有効性の比較

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

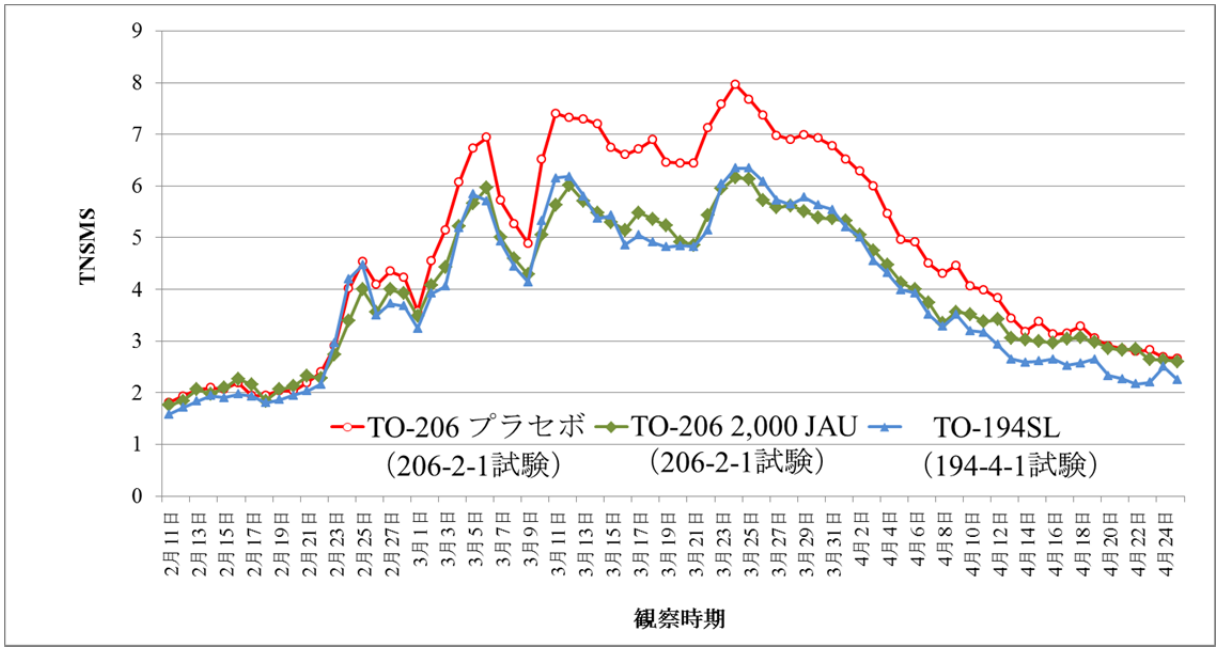
TO-194SL 製造販売後臨床試験（194-4-1 試験）は，スギ花粉症患者を対象として，TO-194SL 製剤（維持用量：2,000 JAU）を最大 33 ヵ月間投与して，TO-194SL の長期投与時並びに投与終了後の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験であるが，206-2-1 試験と同一の時期に並行して実施していることから TO-206 錠と TO-194SL 製剤の有効性の比較のために用いた。

本項では，206-2-1 試験の TO-206 錠（プラセボ及び 2,000 JAU）と 194-4-1 試験の TO-194SL 製剤（2,000 JAU）について，1 シーズン目の有効性評価を終了した Visit 13（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）までの主要な評価項目である TNSMS を比較した。

投与開始日から期間 C（スギ花粉全飛散期間）開始日（2015 年 2 月 11 日）までの投与期間の平均値（FAS）は，206-2-1 試験の TO-206 プラセボ群で 176.8 日，TO-206 2,000 JAU 群で 175.5 日，194-4-1 試験の TO-194SL 群で 180.5 日であり，同程度であった。

206-2-1 試験における TO-206 2,000 JAU 群及びプラセボ群の TNSMS の推移（期間 C, FAS）を，194-4-1 試験における TO-194SL（2,000 JAU）群の TNSMS の推移（期間 C, FAS）とともに図 2.5.4.5-5 に示した。期間 C において，TO-206 2,000 JAU 群の TNSMS の平均値の推移は TO-194SL（2,000 JAU）群の TNSMS の平均値の推移と極めて類似し，いずれも TO-206 プラセボ群の TNSMS の平均値と比較して低い値で推移した。

図 2.5.4.5-5　　期間 C における TO-206 2,000 JAU 及び TO-194SL の TNSMS の推移（FAS）

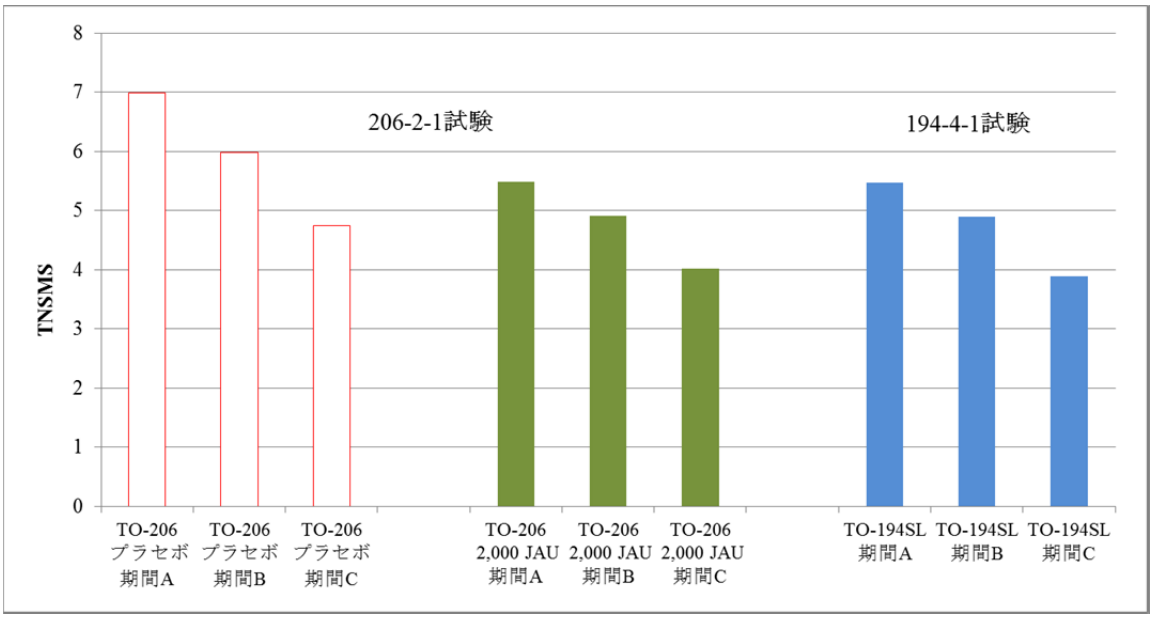


引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-1，CTD 5.3.5.4-2 の図 5-1

206-2-1 試験における TO-206 2,000 JAU 群及びプラセボ群の TNSMS の最小二乗平均値（期間 A, B 及び C，FAS）を，194-4-1 試験における TO-194SL 群の TNSMS の平均値（期間 A，B 及び C ，

FAS）とともに図 2.5.4.5-6 及び表 2.5.4.5-7 示した。なお，いずれの期間においても，TO-206 2,000 JAU 群の TNSMS の最小二乗平均値は，TO-194SL 群の TNSMS の平均値と極めて類似した値を示し，いずれも TO-206 プラセボ群の TNSMS の最小二乗平均値と比較して低い値を示した。

図 2.5.4.5-6　　期間 A, B 及び C における TO-206 2,000 JAU 及び TO-194SL の TNSMS（FAS）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-1，CTD 5.3.5.4-2 の図 7-2

表 2.5.4.5-7　　期間 A, B 及び C における TO-206 2,000 JAU 及び TO-194SL の TNSMS（FAS）

評価期間	206-2-1 試験				194-4-1 試験	
	TO-206 プラセボ（257 例）		TO-206 2,000 JAU（248 例）		TO-194SL（219 例）	
	最小二乗平均値	最小二乗平均値の 95%信頼区間 下限；上限	最小二乗平均値	最小二乗平均値の 95%信頼区間 下限；上限	平均値	平均値の 95%信頼区間 下限；上限
A	6.98	6.57 ; 7.40	5.49	5.06 ; 5.91	5.47	5.02 ; 5.91
B	5.98	5.64 ; 6.32	4.91	4.57 ; 5.26	4.89	4.51 ; 5.26
C	4.74	4.46 ; 5.02	4.01	3.72 ; 4.30	3.89	3.59 ; 4.19

評価期間：A：症状ピーク期＋前後 1 週間（2015 年 3 月 15 日～3 月 31 日）（194-4-1 試験の期間 A'），B：スギ花粉本格飛散期間（2015 年 2 月 23 日～3 月 25 日），C：スギ花粉全飛散期間（2015 年 2 月 11 日～4 月 25 日）

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-1，CTD 5.3.5.1-1 の 14.2.5.1.2，CTD 5.3.5.1-1 の 14.2.5.1.4，CTD 5.3.5.4-2 の表 5-3

2.5.4.5.8.2　TO-194SL 第 III 相臨床試験（194-3-1 試験：参考資料）との比較

TO-194SL 製剤（シダトレン®）の承認申請のために実施した TO-194SL 第 III 相臨床試験（194-3-1 試験，治験期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）は，スギ花粉症患者を対象として，TO-194SL 製剤を最大 83 週間投与して，TO-194SL のプラセボに対する優越性の検証及び安全性を検討することを目的として実施された試験であった。194-3-1 試験の評価時期（2011 年，2012 年）は 206-2-1

試験の評価時期（2015 年）と異なるが，206-2-1 試験と同様に，プラセボ対照二重盲検比較試験として実施された試験であり，両試験とも期間 A における TNSMS を主要評価項目としていることから TO-206 錠と TO-194SL 製剤の有効性の比較のために用い，主要な評価項目である TNSMS を比較した。

206-2-1 試験の TO-206 2,000 JAU 群, 5,000 JAU 群, 10,000 JAU 群の期間 A における TNSMS と，194-3-1 試験の 1 シーズン目（2011 年）及び 2 シーズン目（2012 年）の TO-194SL 群の期間 A における TNSMS について，プラセボ群との差及びプラセボ群との比率を表 2.5.4.5-8 に示した。

206-2-1 試験の 1 シーズン目（投与開始日から期間 C 開始日までの投与期間：175.3～176.8 日間）の TO-206 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の期間 A における TNSMS のプラセボ群との比率は，–21.4%，–32.1%及び–31.2%であった。また，194-3-1 試験の 1 シーズン目（投与開始日から 1 シーズン目の期間 C 開始日までの投与期間：124.8～125.4 日間）及び 2 シーズン目（投与開始日から 2 シーズン目の期間 C 開始日までの投与期間：504.7～505.1 日間）の TO-194SL 群の期間 A における TNSMS のプラセボ群との比率は，–18%及び–30%であった。

TO-206 2,000 JAU 群の 1 シーズン目の期間 A における TNSMS のプラセボ群との比率は，TO-194SL 群の 1 シーズン目と同程度の値を示し，TO-206 5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の 1 シーズン目の期間 A における TNSMS のプラセボ群との比率は，TO-194SL の 2 シーズン目と同程度の値を示した。

なお，スギ花粉の累積飛散量（東京都健康安全研究センターが発表した東京都の花粉情報の千代田区の値）は，平成 23 年（2011 年）：6537.5 個/cm^2，平成 24 年（2012 年）：1256.7 個/cm^2，平成 27 年（2015 年）：3893.3 個/cm^2 と，年により大きく異なっており，プラセボ群の期間 A における TNSMS の値は，スギ花粉の飛散量に応じた値（8.61，5.71，6.98）を示した。同程度の効果を有すると考えられた TO-206 2,000 JAU 群と TO-194SL 群（2,000 JAU）の 1 シーズン目の期間 A における TNSMS のプラセボ群との比率は，同程度の値を示し，プラセボ群との比率はスギ花粉の飛散状況の影響を受けないと考えられた。

表 2.5.4.5-8　　期間 A における TO-206 及び TO-194SL の TNSMS（FAS）

	206-2-1 試験				194-3-1 試験			
	1 シーズン目（2015 年）				1 シーズン目（2011 年）		2 シーズン目（2012 年）	
	TO-206 プラセボ	TO-206 2,000 JAU	TO-206 5,000 JAU	TO-206 10,000 JAU	TO-194SL プラセボ	TO-194SL 2,000 JAU	TO-194SL プラセボ	TO-194SL 2,000 JAU
例数	257 例	248 例	255 例	245 例	256 例	261 例	241 例	241 例
投与期間	176.8 日	175.5 日	175.3 日	175.9 日	125.4 日	124.8 日	505.1 日	504.7 日
最小二乗平均値*	6.98	5.49	4.74	4.80	8.61	7.04	5.71	4.00
プラセボとの差	—	–1.50	–2.24	–2.18	—	–1.57	—	–1.71
プラセボとの比率	—	–21.4%	–32.1%	–31.2%	—	–18%（0.82）	—	–30%（0.70）

*　194-3-1 試験の値は平均値

投与期間：投与開始日から評価を実施した年のスギ花粉飛散開始日までの投与期間の平均値

期間 A：206-2-1 試験；2015 年 3 月 15 日～3 月 31 日，194-3-1 試験（1 シーズン目）；2011 年 3 月 7 日～3 月 27 日，194-3-1 試験（1 シーズン目）；2012 年 3 月 19 日～3 月 31 日

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-1，CTD 5.3.5.4-1 の表 11.4-1，CTD 5.3.5.4-1 の 14.2.8.1.2

2.5.4.5.8.3　TO-206 錠と TO-194SL 製剤の有効性の比較の考察

(1) 206-2-1 試験と 194-4-1 試験の比較

スギ花粉全飛散期間（期間 C）における TO-206 2,000 JAU 群の TNSMS の推移は，TO-194SL 群の TNSMS の推移と極めて類似し，いずれも TO-206 プラセボ群の TNSMS と比較して低い値で推移した。各評価期間における TO-206 2,000 JAU 群の TNSMS の値は, TO-194SL 群の TNSMS の値と極めて類似した値を示し, いずれも TO-206 プラセボ群の TNSMS の値と比較して低い値であり, TO-206 錠 2,000 JAU と TO-194SL 製剤 (2,000 JAU) は同程度の効果を示した。さらに，206-2-1 試験において TO-206 の 5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の TNSMS の値は TO-206 の 2,000 JAU 群の TNSMS の値と比較して有意に低い値であり，TO-206 錠の 5,000 JAU 及び 10,000 JAU は，既に販売されている TO-194SL 製剤（シダトレン®）よりも効果が強いと考えられた。

(2) 206-2-1 試験と 194-3-1 試験の比較

1 シーズン目の期間 A における TNSMS のプラセボ群との比率において，TO-206 2,000 JAU 群の比率（–21.4%）は，TO-194SL 群（2,000 JAU）の比率（–18%）と同程度の値であり，TO-206 錠 2,000 JAU と TO-194SL 製剤（2,000 JAU）は同程度の効果を示した。一方，TO-206 の 1 シーズン目（投与期間：175.3～176.8 日間）の 5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の比率（–32.1%, –31.2%）はいずれも十分な効果と考えられる–30%を上回る値を示し，2 シーズン目（投与期間：504.7～505.1 日間）の TO-194SL 群（2,000 JAU）の比率（–30%）と同程度の値であり，TO-206 錠の 5,000 JAU 及び 10,000 JAU は，TO-194SL 製剤（2,000 JAU）の約 1/3 の投与期間で十分な効果を示した。

なお，TNSMS のプラセボ群との比率はスギ花粉の飛散状況の影響を受けず，スギ花粉症に対する SLIT 用製剤の有効性の評価に適切であると考えられた。

(3) まとめ

1) 206-2-1 試験と 194-4-1 試験の比較の結果，TO-206 錠 2,000 JAU は，TO-194SL 製剤（シダトレン®，2,000 JAU）と同程度の効果を示した。また，TO-206 錠の 5,000 JAU 及び 10,000 JAU は，既に販売されている TO-194SL 製剤（シダトレン®，2,000 JAU）よりも効果が強いと考えられた。

2) 206-2-1 試験と 194-3-1 試験の比較の結果，TO-206 錠の 2,000 JAU の 1 シーズン目の改善の程度は TO-194SL 製剤 (シダトレン®, 2,000 JAU) の 1 シーズン目と同程度であった。また，TO-206 錠の 5,000 JAU 及び 10,000 JAU の 1 シーズン目の改善の程度は TO-194SL 製剤（シダトレン®，2,000 JAU）の 2 シーズン目と同程度であり，TO-206 錠の 5,000 JAU 及び 10,000 JAU は TO-194SL 製剤（シダトレン®，2,000 JAU）の約 1/3 の投与期間で十分な効果を示した。

2.5.4.6　有効性の結論

206-2-1 試験において，スギ花粉症患者を対象として，2015 年の期間 A における TNSMS を主要評価項目としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した結果，有効性に関して以下の結論を得た。

- TO-206 錠の 2,000 JAU, 5,000 JAU 及び 10,000 JAU のプラセボに対する優越性が検証された。
- TO-206 錠の 5,000 JAU と 10,000 JAU の効果は同程度であり, いずれも 2,000 JAU より高い有効性を示した。
- TO-206 錠は，低年齢層小児（5～11 歳）を含む小児（5～17 歳）においても，成人（18～64 歳）と同様に有効であることが示された。

また，TO-206 錠と TO-194SL 製剤の有効性を比較した結果，以下の結論を得た。

- TO-206 錠 2,000 JAU と TO-194SL 製剤（2,000 JAU）は同程度の効果を示した。
- TO-206 錠の 5,000 JAU 及び 10,000 JAU は, 既に販売されている TO-194SL 製剤（シダトレン®）よりも効果が強いと考えられた。
- TO-206 錠の 5,000 JAU 及び 10,000 JAU は，TO-194SL 製剤（シダトレン®）よりも短期間の投与で十分な効果を示した。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では TO-206 錠の安全性を，本申請で評価資料とした TO-206 第 II/III 相臨床試験（206-2-1 試験）の成績に基づいて評価した。なお, TO-206 第 I 相臨床試験（206-1-1 試験）において 20,000 JAU までの投与が実施されているが，問題となる副作用は認められなかった（2.5.3 参照）。

206-2-1 試験は, 5～64 歳のスギ花粉症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験であり, 5 年間にわたる治験（治験薬投与期間：約 3 年，投与終了後の観察期間：約 2 年）である。本項においては，投与開始から約 1 年が経過した 20[redacted] 年 [redacted] 月観察日である Visit 16 まで（最大 56 週間投与）に得られた成績をもって TO-206 錠の安全性を評価した。

206-2-1 試験ではスギ花粉症患者に対する安全性を評価するため, 対象被験者は, スギ特異的 IgE 抗体検査において Class 3 以上を示し，また，2013 年及び 2014 年のスギ花粉飛散期間中に，くしゃみ，鼻汁又は鼻閉のいずれかの症状が，鼻症状スコアで 2＋以上かつ 1 週間以上継続して発現した患者とした。

2.5.5.1 安全性の評価方法の概略

206-2-1 試験における安全性の評価方法の概略を以下に示した。

2.5.5.1.1 安全性解析対象集団

治験薬が投与され，安全性評価項目の調査が実施された症例を安全性解析対象集団とした。

206-2-1 試験では, 無作為割り付けされた症例 1042 例（プラセボ群 259 例, 2,000 JAU 群 260 例, 5,000 JAU 群 264 例，10,000 JAU 群 259 例）のすべてが 1 回以上治験薬を服薬し，安全性評価を受けたため，無作為割り付けされた症例全例が安全性解析対象集団となった。

2.5.5.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者背景は全年齢層（5～64 歳）において，投与群間で特筆すべき違いは認められなかった。また，小児（5～17 歳）においても投与群間で特筆すべき違いは認められなかった（2.7.4.1.3 項 参照）。

2.5.5.1.3 安全性の評価方法

安全性の調査項目は，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）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（プラセボ群，2,000 JAU 群，5,000 JAU 群，10,000 JAU 群）別に集計し，TO-206 錠の安全性を評価した。なお，安全性データについては統計学的な解析は実施しなかった。

2.5.5.2 薬理学的分類に特徴的な有害作用

TO-206 錠はスギ花粉中に存在する主要アレルゲンである Cry j 1 及び Cry j 2 を含むアレルゲン免疫療法薬である。TO-206 錠は舌下に置き，1 分間保持した後，飲み込まれることから，TO-206 錠をスギ花粉症患者に投与した際に発現する特徴的な有害作用は，投与部位に関連した局所反応と考えられる。

2.5.5.3　特定の有害事象をモニターするために実施した特別な方法

TO-206 錠をスギ花粉症患者に舌下投与した場合，投与直後に全身性のアレルギー反応が発現する可能性が皆無ではないことから，TO-206 錠を患者に初めて投与する際には特別な注意が必要である。

これに対応するため，投与開始日（Visit 2）は治験実施医療機関内で治験薬の投与を行い，少なくとも投与後 30 分間は治験責任医師又は治験分担医師の管理下にて経過観察を行い，被験者の状態，有害事象のモニターを行った。なお，12 歳未満の小児に対しては，安全性を考慮して 12 歳未満の小児のみに設定した増量時の観察日（Visit 2.5 及び Visit 3）にも同様に医療機関内で投与を行い，30 分間の経過観察を行った。また，医療機関外で投与する場合は保護者の管理下で実施することとした。

2.5.5.4　動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報

臨床での安全性評価に影響を与えるような動物における毒性学的情報はない。また，臨床での安全性評価に影響を与えるような TO-206 錠の品質に関連する情報はない。

2.5.5.5　患者集団の特徴及び暴露の程度，安全性データベースの限界

スギ花粉症患者は性別に関わらず幼児から高齢者に至るまで広範に分布することから，206-2-1 試験は 5 歳以上 65 歳未満の男女のスギ花粉症患者を対象として実施している。

非臨床試験の結果より，TO-206 錠をヒトの舌下に投与した場合，Cry j 1 は血中で検出できないと推測されることから，TO-206 錠をヒトに舌下投与し TO-206 の体内動態，全身曝露量を検討した試験成績はない。

206-2-1 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 2.5.5.5-1 に示した。

表 2.5.5.5-1　　期間ごとの治験薬が投与された被験者数（安全性解析対象集団，206-2-1 試験）

投与期間[*1]	プラセボ（259 例）		2,000 JAU（260 例）		5,000 JAU[*2]（264 例）		10,000 JAU[*3]（259 例）		実薬併合（783 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（%）	該当例数	割合（%）
≤2 週	0	0.0	2	0.8	0	0.0	2	0.8	4	0.5
2 週< ≤4 週	1	0.4	2	0.8	0	0.0	3	1.2	5	0.6
4 週< ≤8 週	0	0.0	1	0.4	1	0.4	0	0.0	2	0.3
8 週< ≤12 週	0	0.0	2	0.8	1	0.4	1	0.4	4	0.5
12 週< ≤24 週	1	0.4	4	1.5	6	2.3	7	2.7	17	2.2
24 週< ≤36 週	2	0.8	1	0.4	5	1.9	5	1.9	11	1.4
36 週< ≤48 週	20	7.7	27	10.4	24	9.1	18	6.9	69	8.8
48 週< ≤52 週	19	7.3	13	5.0	18	6.8	19	7.3	50	6.4
52 週<	216	83.4	208	80.0	209	79.2	204	78.8	621	79.3

*1　（最終投与日 – 投与開始日 ＋1）/ 7 により計算した。なお，Visit 16 までのデータに基づく解析では，完了例の最終投与日は Visit 16 最終服薬日（Visit 16 調査時点での最終服薬日）とした。

*2　5,000 JAU：1 週目は 2,000 JAU，2 週目以降は 5,000 JAU を投与

*3　10,000 JAU：1 週目は 2,000 JAU，2 週目は 5,000 JAU，3 週目以降は 10,000 JAU を投与

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.1-2

TO-206 錠の長期間投与における安全性を評価した臨床試験は 206-2-1 試験のみである。206-2-1 試験では, 計 1042 例（うち, TO-206 実薬投与例数は 783 例）のスギ花粉症患者を対象として TO-206 錠の安全性が評価された。

また，スギ花粉症患者を対象として短期の忍容性を検討した第 I 相臨床試験（206-1-1 試験）が実施された。詳細は本申請資料の CTD 2.7.2 に記載した。206-1-1 試験において, 70 例（うち, TO-206 実薬投与例数は 56 例）の被験者に TO-206 錠が投与され，安全性の評価とともに，その後の臨床試験が安全に実施できる用量の検討が行われた。

以上の 2 試験において TO-206 錠が投与された被験者数は，1112 例（うち，TO-206 実薬投与例数は 839 例）であった。

2.5.5.6　比較的よく見られる重篤でない有害事象及び副作用

206-2-1 試験において，実薬併合（2,000 JAU 群，5,000 JAU 群，10,000 JAU 群の合計）で 2%以上の発現率を示した有害事象（比較的頻度の高い有害事象）は 31 事象あったが，感冒に関連した事象又は投与部位に関連した局所反応が多かった（表 2.5.5.6-1）。

実薬併合で発現率が高かった上位 5 つの有害事象は，鼻咽頭炎（35.4%，プラセボ：36.7%），咽喉刺激感（14.6%，プラセボ : 2.3%），口腔浮腫（14.4%，プラセボ : 0.0%），耳そう痒症（12.5%，プラセボ：2.7%），咽頭炎（10.9%，プラセボ：13.1%）であった。

比較的頻度の高い有害事象のうち，プラセボ群に比べ，実薬併合で 2%以上高い発現率を示した有害事象は，咽喉刺激感（差：12.3%），口腔浮腫（差：14.4%），耳そう痒症（差：9.8%），口腔そう痒症（差 : 8.6%），インフルエンザ（差 : 2.3%），口内炎（差 : 2.4%），口腔内不快感（差 : 5.7%），口腔咽頭不快感（差：4.5%），口腔粘膜紅斑（差：2.3%）であった。インフルエンザ以外は投与部位に関連した局所反応であった。

一方，比較的頻度の高い有害事象のうち，実薬併合に比べ，プラセボ群で 2%以上高い発現率を示した有害事象は，咽頭炎（差：2.2%），鼻漏（差：2.1%），上気道の炎症（差：2.5%），鼻閉（差：3.1%）であった。

また，比較的頻度の高い有害事象のうち，実薬併合とプラセボ群の発現率の差が 2%未満であった有害事象は，鼻咽頭炎，頭痛，胃腸炎，急性副鼻腔炎，齲歯，眼そう痒症，湿疹，口腔咽頭痛，くしゃみ，咳嗽，蕁麻疹，そう痒症，喉頭不快感，気管支炎，鼻炎，挫傷，結膜炎，口腔ヘルペスであった。

表 2.5.5.6-1　　比較的頻度の高い有害事象（実薬併合で発現率 2%以上，206-2-1 試験）

有害事象名 PT (MedDRA/J V.[redacted])	プラセボ (259 例)			2,000 JAU (260 例)			5,000 JAU (264 例)			10,000 JAU (259 例)			実薬併合 (783 例)		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
鼻咽頭炎	138	95	36.7	148	91	35.0	156	87	33.0	162	99	38.2	466	277	35.4
咽喉刺激感	8	6	2.3	45	41	15.8	37	32	12.1	48	41	15.8	130	114	14.6
口腔浮腫	0	0	0.0	31	27	10.4	41	39	14.8	49	47	18.1	121	113	14.4
耳そう痒症	7	7	2.7	32	30	11.5	35	32	12.1	41	36	13.9	108	98	12.5
咽頭炎	49	34	13.1	42	25	9.6	53	29	11.0	45	31	12.0	140	85	10.9
口腔そう痒症	0	0	0.0	17	16	6.2	30	28	10.6	24	23	8.9	71	67	8.6
インフルエンザ	14	14	5.4	15	15	5.8	27	27	10.2	18	18	6.9	60	60	7.7
口内炎	22	12	4.6	25	19	7.3	28	19	7.2	18	17	6.6	71	55	7.0
鼻漏	26	23	8.9	16	14	5.4	12	12	4.5	30	27	10.4	58	53	6.8
口腔内不快感	1	1	0.4	12	12	4.6	20	18	6.8	18	18	6.9	50	48	6.1
口腔咽頭不快感	3	3	1.2	13	13	5.0	20	16	6.1	20	16	6.2	53	45	5.7
上気道の炎症	37	21	8.1	23	16	6.2	21	16	6.1	26	12	4.6	70	44	5.6
頭痛	20	15	5.8	22	17	6.5	13	11	4.2	17	12	4.6	52	40	5.1
胃腸炎	16	13	5.0	11	10	3.8	19	18	6.8	14	12	4.6	44	40	5.1
急性副鼻腔炎	16	14	5.4	14	12	4.6	16	14	5.3	18	13	5.0	48	39	5.0
齲歯	12	11	4.2	10	10	3.8	13	13	4.9	13	13	5.0	36	36	4.6
眼そう痒症	10	9	3.5	16	15	5.8	11	10	3.8	12	10	3.9	39	35	4.5
湿疹	11	8	3.1	13	11	4.2	14	12	4.5	8	7	2.7	35	30	3.8
鼻閉	20	18	6.9	7	7	2.7	8	8	3.0	15	15	5.8	30	30	3.8
口腔咽頭痛	6	6	2.3	11	9	3.5	6	6	2.3	15	13	5.0	32	28	3.6
くしゃみ	9	9	3.5	7	6	2.3	8	8	3.0	14	13	5.0	29	27	3.4
咳嗽	13	12	4.6	8	7	2.7	7	7	2.7	11	10	3.9	26	24	3.1
蕁麻疹	7	6	2.3	6	6	2.3	9	8	3.0	9	8	3.1	24	22	2.8
そう痒症	4	2	0.8	12	10	3.8	8	6	2.3	6	4	1.5	26	20	2.6
喉頭不快感	4	3	1.2	6	6	2.3	8	8	3.0	9	6	2.3	23	20	2.6
気管支炎	12	10	3.9	7	6	2.3	7	6	2.3	10	6	2.3	24	18	2.3
鼻炎	9	9	3.5	9	7	2.7	5	5	1.9	8	6	2.3	22	18	2.3
口腔粘膜紅斑	0	0	0.0	4	4	1.5	6	6	2.3	8	8	3.1	18	18	2.3
挫傷	7	6	2.3	9	7	2.7	8	8	3.0	2	2	0.8	19	17	2.2
結膜炎	2	2	0.8	5	5	1.9	5	5	1.9	6	6	2.3	16	16	2.0
口腔ヘルペス	2	2	0.8	4	4	1.5	6	6	2.3	6	6	2.3	16	16	2.0

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-12

206-2-1 試験において，実薬併合（2,000 JAU 群，5,000 JAU 群，10,000 JAU 群の合計）で 2%以上の発現率を示した副作用（比較的頻度の高い副作用）は 14 事象あったが，これらのほとんどは投与部位に関連した局所反応であった（表 2.5.5.6-2）。

実薬併合で発現率が高かった上位 5 つの副作用は，口腔浮腫（14.4%，プラセボ：0.0%），咽喉刺激感（14.3%，プラセボ：2.3%），耳そう痒症（12.5%，プラセボ：1.9%），口腔そう痒症（8.6%，プラセボ：0.0%），口腔内不快感（6.0%，プラセボ：0.0%）であった。

比較的頻度の高い副作用のうち，プラセボ群に比べ，実薬併合で 2%以上高い発現率を示した副作用は，口腔浮腫（差：14.4%），咽喉刺激感（差：12.0%），耳そう痒症（差：10.6%），口腔そう痒症（差：8.6%），口腔内不快感（差：6.0%），口腔咽頭不快感（差：3.9%），口腔粘膜紅斑（差：2.3%）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。

一方，比較的頻度の高い副作用のうち，実薬併合に比べ，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。

また，比較的頻度の高い副作用のうち，実薬併合とプラセボ群の発現率の差が 2%未満であった副作用は，鼻漏，口内炎，眼そう痒症，くしゃみ，喉頭不快感，鼻閉，そう痒症であった。

実薬投与群において，口腔浮腫（重症度はすべて軽度）は用量依存的な増加傾向が認められたものの，口腔浮腫以外の事象の発現率は実薬投与群間で大きな差はなかった。

表 2.5.5.6-2　　比較的頻度の高い副作用（実薬併合で発現率 2%以上，206-2-1 試験）

副作用名 PT (MedDRA/J V.[redacted])	プラセボ (259 例)			2,000 JAU (260 例)			5,000 JAU (264 例)			10,000 JAU (259 例)			実薬併合 (783 例)		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
口腔浮腫	0	0	0.0	31	27	10.4	41	39	14.8	49	47	18.1	121	113	14.4
咽喉刺激感	8	6	2.3	44	40	15.4	36	31	11.7	48	41	15.8	128	112	14.3
耳そう痒症	5	5	1.9	32	30	11.5	35	32	12.1	41	36	13.9	108	98	12.5
口腔そう痒症	0	0	0.0	17	16	6.2	30	28	10.6	24	23	8.9	71	67	8.6
口腔内不快感	0	0	0.0	11	11	4.2	20	18	6.8	18	18	6.9	49	47	6.0
口腔咽頭不快感	3	3	1.2	12	12	4.6	15	12	4.5	20	16	6.2	47	40	5.1
鼻漏	17	16	6.2	12	11	4.2	9	9	3.4	18	16	6.2	39	36	4.6
口内炎	11	6	2.3	11	10	3.8	11	9	3.4	9	9	3.5	31	28	3.6
眼そう痒症	8	8	3.1	12	11	4.2	7	7	2.7	12	10	3.9	31	28	3.6
くしゃみ	5	5	1.9	6	5	1.9	7	7	2.7	13	12	4.6	26	24	3.1
喉頭不快感	4	3	1.2	6	6	2.3	7	7	2.7	9	6	2.3	22	19	2.4
鼻閉	12	11	4.2	5	5	1.9	4	4	1.5	10	10	3.9	19	19	2.4
そう痒症	4	2	0.8	12	10	3.8	6	5	1.9	3	3	1.2	21	18	2.3
口腔粘膜紅斑	0	0	0.0	4	4	1.5	6	6	2.3	8	8	3.1	18	18	2.3

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-13

2.5.5.7 副作用の発現時期

206-2-1 試験において，実薬投与群で発現した副作用（895 件）のうち，治験薬投与開始 2 週以内に 57.5%（515 件/895 件）が発現し，4 週以内に 83.6%（748 件/895 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した。副作用の発現時期において，実薬投与群間で大きな差はなかった。

また，実薬投与群で発現した比較的頻度の高い副作用（731 件）のうち，治験薬投与開始 2 週以内に 58.4%（427 件/731 件）が発現し，4 週以内に 84.7%（619 件/731 件）が発現した。比較的頻度の高い副作用の発現時期において，実薬投与群間で大きな差はなかった。

2.5.5.8 副作用の重症度

206-2-1 試験では，重症度が高度の副作用はなかった。

中等度の副作用はプラセボ群には発現しなかった。実薬投与群においては，2,000 JAU 群に 3 例（1.2%）3 件（咳嗽，喘息，類乾癬），5,000 JAU 群に 1 例（0.4%）1 件（蕁麻疹），10,000 JAU 群に 3 例（1.2%）4 件（悪心，咳嗽，眼そう痒症・眼瞼浮腫）発現した。

206-2-1 試験で発現したすべての副作用のうち 99.2%（1006 件/1014 件）が軽度であった。

副作用の重症度別発現率において，実薬投与群間で大きな差はなかった（2.7.4.2.1.3 項 参照）。

2.5.5.9　重篤な有害事象

2.5.5.9.1　死亡

206-2-1 試験において，死亡例はなかった。

2.5.5.9.2　その他の重篤な有害事象

206-2-1 試験で発現したその他の重篤な有害事象の一覧を表 2.5.5.9-1 に示した。

その他の重篤な有害事象が，プラセボ群に 3 例（1.2%）3 件，2,000 JAU 群に 5 例（1.9%）5 件，5,000 JAU 群に 5 例（1.9%）5 件，10,000 JAU 群に 2 例（0.8%）2 件，計 15 例（1.4%）15 件発現した。これらのうち，治験薬投与開始 6 ヵ月以降に発現した有害事象は，プラセボ群に 1 例 1 件（憩室炎），2,000 JAU 群に 1 例 1 件（黄斑線維症），5,000 JAU 群に 2 例 2 件（結腸癌，挫傷），計 4 例 4 件であった。

その他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。

その他の重篤な有害事象の転帰は，2 事象（結腸癌，浸潤性乳管癌，いずれも 5,000 JAU 群）を除き，すべての事象で軽快又は回復であった。結腸癌（5,000 JAU 群）については，Visit 16 までのデータ固定後に軽快が確認された。浸潤性乳管癌（5,000 JAU 群）については，転帰は未回復であるが，当該事象の治療及び経過観察は他院で行われていること，また，被験者本人が情報提供を拒否していることから，今後の情報入手が不可能であると判断し，追跡調査は終了とした（2.7.4.2.1.9 項 参照）。

表 2.5.5.9-1　　その他の重篤な有害事象の一覧（206-2-1 試験）

被験者識別コード	性別/年齢	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.[redacted]）	重症度	発現日（Day[*1]）	治験薬の処方変更[*2]	因果関係[*3]	転帰日[*4]（Day[*1]）	転帰
AA†	女性/4[redacted]	プラセボ	腱断裂	高度	21	変更せず	なし	128	回復
AB†	男性/4[redacted]	プラセボ	憩室炎	中等度	309	休薬	なし	325	回復
AC†	女性/1[redacted]	プラセボ	レンサ球菌感染	中等度	37	変更せず	なし	60	回復
AD†	男性/[redacted]	2,000 JAU	胃腸炎	中等度	68	変更せず	なし	77	回復
AE†	女性/6[redacted]	2,000 JAU	浸潤性乳管癌	中等度	22	投与中止	なし	99	回復
AF†	男性/3[redacted]	2,000 JAU	脊椎圧迫骨折	中等度	35	変更せず	なし	350	軽快
AG†	男性/1[redacted]	2,000 JAU	鎖骨骨折	中等度	53	変更せず	なし	115	回復
AH†	女性/5[redacted]	2,000 JAU	黄斑線維症	中等度	324	休薬	なし	366	軽快[*5]
AI†	女性/5[redacted]	5,000 JAU	結腸癌	軽度	326	休薬	なし	370	未回復[*6]
AJ†	女性/4[redacted]	5,000 JAU	意識消失	中等度	33	変更せず	なし	33	回復
AK† [#]	女性/4[redacted]	5,000 JAU	浸潤性乳管癌	中等度	108	変更せず	なし	204	未回復
AL†	女性/4[redacted]	5,000 JAU	挫傷	中等度	316	変更せず	なし	344	回復
AM†	女性/4[redacted]	5,000 JAU	椎間板突出	中等度	149	休薬	なし	362	回復
AN†	女性/3[redacted]	10,000 JAU	子宮頚部上皮異形成	中等度	17	休薬	なし	122	回復
AO†	男性/2[redacted]	10,000 JAU	クローン病	中等度	2	投与中止	なし	213	軽快

*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
*4　転帰が回復以外の場合は，転帰を確認した日
*5　Visit 16 までのデータでは「軽快」，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成の「重篤な有害事象に関する報告書」で「回復（回復日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）」。
*6　Visit 16 までのデータでは「未回復」，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成の「重篤な有害事象に関する報告書」で「軽快（軽快確認日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）」。なお，当該被験者は治験中止（中止日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）となった。
#　被験者からの中止の申し出（有害事象の発現）により治験を中止した症例
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-1

2.5.5.10　他の重要な有害事象

206-2-1 試験で投与中止の原因となった有害事象（重篤な有害事象を除く）が，プラセボ群に 3 例（1.2%）10 件，2,000 JAU 群に 7 例（2.7%）9 件，5,000 JAU 群に 1 例（0.4%）1 件，10,000 JAU 群に 8 例（3.1%）10 件，計 19 例（1.8%）30 件発現した。発現率において投与群間で大きな差はなかった。また，これらのうち，治験薬投与開始 6 ヵ月以降に発現した有害事象は，プラセボ群の 3 例 6 件［口内炎（2 件）・胃炎・咽頭炎，バセドウ病，発疹］であった。なお，アレルゲン免疫療法で懸念されるアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックは認められなかった。

実薬投与群において投与中止の原因となった有害事象 16 例 20 件のうち，治験薬との因果関係が否定された事象は 2 例 3 件であり，他の事象は治験薬との因果関係が否定されずに副作用とされた。また，これらのうち，重症度が中等度であった事象は 5 例 6 件あり，2,000 JAU 群の喘息，類乾癬及び 10,000 JAU 群の悪心，眼そう痒症・眼瞼浮腫，咳嗽であった。他の事象はいずれも軽度であった（表 2.5.5.10-1）。

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，好酸球性食道炎（2,000 JAU 群）を除き，すべての事象で軽快又は回復であった。好酸球性食道炎（2,000 JAU 群）については，Visit 16 までのデータ固定後に回復が確認された（2.7.4.2.1.10 項 参照）。

表 2.5.5.10-1　　投与中止の原因となった有害事象の一覧（206-2-1 試験）

被験者識別コード	性別/年齢	投与群	有害事象名 PT（MedDRA/J V.[redacted]）	重症度	発現日（Day[*1]）	中止日（Day[*1]）	因果関係[*2]	転帰日[*3]（Day[*1]）	転帰
BA† #	男性/5[redacted]	プラセボ	咽頭炎	軽度	30	240	なし	47	回復
			上気道の炎症	軽度	62	240	なし	67	回復
			緊張性膀胱	軽度	69	240	なし	128	回復
			口内炎	軽度	103	240	あり	106	回復
			口内炎	軽度	192	240	あり	195	回復
			口内炎	軽度	200	240	あり	202	回復
			胃炎	軽度	218	240	なし	238	回復
			咽頭炎	軽度	229	240	なし	237	回復
BB†	女性/5[redacted]	プラセボ	バセドウ病	軽度	309	317	なし	373	軽快
BC† #	女性/4[redacted]	プラセボ	発疹	軽度	323	358	あるかも	358	回復
BD† #	男性/6[redacted]	2,000 JAU	喘息	中等度	15	101	あるかも	107	回復
BE† #	男性/5[redacted]	2,000 JAU	発疹	軽度	18	44	あり	71	回復
BF† #	女性/4[redacted]	2,000 JAU	鼻閉	軽度	1	7	あるかも	20	回復
BG† #	女性/6[redacted]	2,000 JAU	頭痛	軽度	1	15	なし	2	回復
			そう痒症	軽度	6	15	あるかも	10	回復
			鼻咽頭炎	軽度	10	15	なし	19	回復
BH†	女性/1[redacted]	2,000 JAU	類乾癬	中等度	21	29	あるかも	382	軽快
BI†	女性/[redacted]	2,000 JAU	咳嗽	軽度	26	29	あるかも	36	回復
BJ† #	女性/4[redacted]	2,000 JAU	好酸球性食道炎	軽度	107	113	あり	148	不明[*4]
BK† #	女性/5[redacted]	5,000 JAU	咽喉刺激感	軽度	1	75	あり	44	回復
BL†	女性/4[redacted]	10,000 JAU	悪心	中等度	42	71	あり	64	回復
BM†	女性/3[redacted]	10,000 JAU	眼そう痒症	中等度	4	7	あり	20	回復
			眼瞼浮腫	中等度	4	7	あり	20	回復
BN†	女性/4[redacted]	10,000 JAU	感覚鈍麻	軽度	45	115	なし	239	軽快
BO† #	女性/4[redacted]	10,000 JAU	腹部不快感	軽度	12	33	あるかも	64	回復
			異物感	軽度	21	33	あるかも	25	回復
BP† #	女性/5[redacted]	10,000 JAU	咳嗽	中等度	61	106	あるかも	229	回復
BQ† #	女性/1[redacted]	10,000 JAU	咽喉刺激感	軽度	23	225	あり	221	回復
BR†	男性/1[redacted]	10,000 JAU	丘疹	軽度	15	142	あり	205	回復
BS† #	女性/4[redacted]	10,000 JAU	口腔そう痒症	軽度	1	33	あり	28	回復

重篤な有害事象を除く。
*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
*3　転帰が回復以外の場合は，転帰を確認した日
*4　Visit 16 までのデータでは「不明」，Visit 16 までのデータ固定後に「回復（回復日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）」が確認された。
#　被験者からの中止の申し出（有害事象の発現）により治験を中止した症例
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-2

また，治験薬の投与中止には至らなかったものの，休薬の原因となった副作用（重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象を除く）が，プラセボ群に 1 例（0.4%）1 件，2,000 JAU 群に 3 例（1.2%）3 件，5,000 JAU 群に 4 例（1.5%）6 件，10,000 JAU 群に 7 例（2.7%）12 件，計 15 例（1.4%）22 件発現した。発現率において投与群間で大きな差はなかった。また，これらのうち，治験薬投与開始 6 ヵ月以降に発現した副作用は，プラセボ群に 1 例 1 件（蕁麻疹），5,000 JAU 群に 1 例 1 件（口内炎），計 2 例 2 件であった。

実薬投与群において休薬の原因となった副作用 14 例 21 件のうち，重症度が中等度であった事象が 2 例 2 件（2,000 JAU 群：咳嗽，5,000 JAU 群：蕁麻疹）あったが，他の事象はいずれも軽度であった。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，2 例以上に発現した事象は，口内炎 5 例 5 件，鼻漏 3 例 3 件，くしゃみ 2 例 2 件，蕁麻疹 2 例 2 件であった（表 2.5.5.10-2）。

実薬投与群において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（2.7.4.2.1.10 項 参照）。

表 2.5.5.10-2　　休薬の原因となった副作用の一覧（206-2-1 試験）

被験者識別コード	性別/年齢	投与群	副作用名 PT (MedDRA/J V.[redacted])	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
CA†	男性/2[redacted]	プラセボ	蕁麻疹	軽度	347	9	あるかも	364	軽快
CB†	男性/3[redacted]	2,000 JAU	口腔粘膜紅斑	軽度	25	1	あり	32	回復
BI†	女性/[redacted]	2,000 JAU	咳嗽	中等度	8	9	あるかも	22	回復
CC†	男性/4[redacted]	2,000 JAU	口内炎	軽度	25	21	あるかも	57	回復
CD†	男性/[redacted]	5,000 JAU	舌炎	軽度	6	1	あるかも	8	回復
			口内炎	軽度	14	3	あるかも	18	回復
			発疹	軽度	48	1	あるかも	96	回復
CE†	女性/3[redacted]	5,000 JAU	口内炎	軽度	326	6	あるかも	331	回復
CF†	女性/[redacted]	5,000 JAU	蕁麻疹	中等度	3	5	あるかも	7	回復
CG†	男性/4[redacted]	5,000 JAU	蕁麻疹	軽度	132	3	あるかも	136	回復
CH†	女性/4[redacted]	10,000 JAU	くしゃみ	軽度	111	10	あるかも	168	回復
			鼻漏	軽度	111	10	あるかも	168	回復
CI†	男性/4[redacted]	10,000 JAU	鼻部不快感	軽度	29	8	あるかも	130	回復
			鼻閉	軽度	48	8	あるかも	130	回復
			鼻漏	軽度	48	8	あるかも	130	回復
CJ†	女性/[redacted]	10,000 JAU	口内炎	軽度	32	2	あるかも	33	回復
BM†	女性/3[redacted]	10,000 JAU	耳そう痒症	軽度	1	1	あり	16	回復
			くしゃみ	軽度	2	1	あり	16	回復
			鼻漏	軽度	2	1	あり	16	回復
CK†	女性/4[redacted]	10,000 JAU	咽頭浮腫	軽度	19	11	あり	29	回復
BP†	女性/5[redacted]	10,000 JAU	口腔咽頭不快感	軽度	10	9	あり	38	回復
CL†	女性/[redacted]	10,000 JAU	口内炎	軽度	54	3	あるかも	59	回復

重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象を除く。
*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
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.3-3

2.5.5.11　医学的に重大な影響をもたらす可能性のある臨床検査

臨床検査値の評価の結果，好酸球以外は特記すべき変化は認められなかった。

好酸球は，実薬投与群において，検査値の推移で一過性の軽度の増加を示し（2.7.4.3 項 参照），また，プラセボ群と比較して好酸球増加の異常値を示す例がやや多かった（表 2.5.5.11-1）。このような変化はアレルゲン免疫療法薬である TO-206 錠特有の変化と考えられるが，変化の程度から TO-206 錠の安全性に特に問題となる変化ではないと考えられた。

したがって，206-2-1 試験の臨床検査値において臨床的に重要な異常はないと判断した。

表 2.5.5.11-1　　実薬併合で2%以上の発現率を示した臨床検査値異常の発現状況（206-2-1試験）

検査項目及び異常の方向	プラセボ（259例）			2,000 JAU（260例）			5,000 JAU（264例）			10,000 JAU（259例）			実薬併合（783例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
好酸球増加	1	1	0.4	11	9	3.5	5	5	1.9	15	14	5.4	31	28	3.6
リンパ球減少	5	4	1.5	6	6	2.3	9	8	3.0	4	4	1.5	19	18	2.3
γ-GTP 増加	6	5	1.9	6	5	1.9	11	8	3.0	8	5	1.9	25	18	2.3

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

2.5.5.12　部分集団における有害事象発現率の差異

特別な患者集団で TO-206 錠の安全性を検討した試験はない。

206-2-1 試験において，副作用の発現状況を年齢区分別に検討した。

副作用発現率は，プラセボ群を含めすべての投与群で成人（18～64 歳）に比べ，小児（5～17 歳）でやや高かったが，大きな差はなかった。いずれの年齢区分においても，各投与群の副作用発現率は，プラセボ群に比べ実薬投与群で高かったが，実薬の投与群間で副作用発現率に大きな差はなかった。また，低年齢層小児（5～11 歳）の各投与群の副作用発現率は，小児（5～17 歳）の各投与群と同様であった（2.7.4.2.1.12 項 参照）。

2.5.5.13　投与量，投与方法，投与期間と有害事象との関連性

(1) 投与量と有害事象の関連性

スギ花粉症患者を対象として TO-206 錠の 2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU の安全性の検討を行った 206-2-1 試験では，副作用の事象，発現率，重症度，発現時期において，実薬投与群間で大きな差はなかった。

(2) 投与期間と有害事象の関連性

スギ花粉症患者を対象として TO-206 錠の 2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU の安全性の検討を行った 206-2-1 試験では，副作用は，実薬併合で見ると治験薬投与開始 2 週以内に 57.5%（515 件/895 件）が発現し，4 週以内に 83.6%（748 件/895 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した。副作用の発現時期において，実薬投与群間で大きな差はなかった（2.7.4.2.1.5 項 参照）。したがって，TO-206 錠の投与に際しては，特に投与開始初期（4 週以内）に，副作用の発現に留意する必要があると考えられた。

2.5.5.14　中止した試験及び実施中の試験

途中で中止した試験はない。現在，TO-206 錠を用いた 206-2-1 試験が進行中である。

2.5.5.15　長期投与時の安全性

206-2-1 試験における投与開始 6 ヵ月以降の副作用発現状況を検討するために，治験薬投与開始 183 日以降に発現したすべての副作用の期間別（治験薬投与開始から 182 日まで，183 日から 364 日まで，365 日以降）の発現状況を表 2.5.5.15-1 に示した。

全体で 1042 例に治験薬の投与が開始され，投与期間が 183 日に到達した症例が 1006 例，投与期間が 365 日に到達した症例が 839 例であった。

治験薬投与開始 183 日以降に発現した副作用が 9 事象（口腔浮腫，咽喉刺激感，口腔そう痒症，口腔内不快感，口腔咽頭不快感，口内炎，発疹，蕁麻疹，全身性そう痒症）あったが，これらはいずれも治験薬投与開始 182 日までに見られた事象であり，治験薬投与開始 183 日以降に新たな事象の発現はなかった。また，重症度はいずれも軽度であった。実薬併合におけるこれらの副作用発現率は，治験薬投与開始 182 日までと比較して，183 日以降で明らかに低下した。

したがって，本剤を 1 年間投与しても問題となる副作用はなく，長期間投与時の安全性プロファイルは良好であると考えられた。

表 2.5.5.15-1　　治験薬投与開始 183 日以降に発現した副作用の期間別発現状況（206-2-1 試験）

副作用名 PT (MedDRA/J V[redacted])	投与群	≤182 日 (1042 例)			183 日≤ ≤364 日 (1006 例)			365 日≤ ≤392 日 (839 例)		
		E	N	%	E	N	%	E	N	%
口腔浮腫	プラセボ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	2,000 JAU	28	27	10.4	3	3	1.2	0	0	0.0
	5,000 JAU	40	38	14.4	1	1	0.4	0	0	0.0
	10,000 JAU	48	47	18.1	1	1	0.4	0	0	0.0
	実薬併合	116	112	14.3	5	5	0.7	0	0	0.0
咽喉刺激感	プラセボ	7	6	2.3	1	1	0.4	0	0	0.0
	2,000 JAU	44	40	15.4	0	0	0.0	0	0	0.0
	5,000 JAU	34	30	11.4	1	1	0.4	1	1	0.5
	10,000 JAU	48	41	15.8	0	0	0.0	0	0	0.0
	実薬併合	126	111	14.2	1	1	0.1	1	1	0.2
口腔そう痒症	プラセボ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	2,000 JAU	17	16	6.2	0	0	0.0	0	0	0.0
	5,000 JAU	29	27	10.2	1	1	0.4	0	0	0.0
	10,000 JAU	24	23	8.9	0	0	0.0	0	0	0.0
	実薬併合	70	66	8.4	1	1	0.1	0	0	0.0
口腔内不快感	プラセボ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	2,000 JAU	10	10	3.8	1	1	0.4	0	0	0.0
	5,000 JAU	20	18	6.8	0	0	0.0	0	0	0.0
	10,000 JAU	18	18	6.9	0	0	0.0	0	0	0.0
	実薬併合	48	46	5.9	1	1	0.1	0	0	0.0
口腔咽頭不快感	プラセボ	3	3	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0
	2,000 JAU	12	12	4.6	0	0	0.0	0	0	0.0
	5,000 JAU	14	12	4.5	1	1	0.4	0	0	0.0
	10,000 JAU	19	16	6.2	1	1	0.4	0	0	0.0
	実薬併合	45	40	5.1	2	2	0.3	0	0	0.0
口内炎	プラセボ	8	6	2.3	3	2	0.8	0	0	0.0
	2,000 JAU	9	9	3.5	2	2	0.8	0	0	0.0
	5,000 JAU	10	9	3.4	1	1	0.4	0	0	0.0
	10,000 JAU	9	9	3.5	0	0	0.0	0	0	0.0
	実薬併合	28	27	3.4	3	3	0.4	0	0	0.0
発疹	プラセボ	2	2	0.8	1	1	0.4	0	0	0.0
	2,000 JAU	5	4	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0
	5,000 JAU	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
	10,000 JAU	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	実薬併合	6	5	0.6	1	1	0.1	0	0	0.0
蕁麻疹	プラセボ	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
	2,000 JAU	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
	5,000 JAU	3	3	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
	10,000 JAU	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	実薬併合	4	4	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0
全身性そう痒症	プラセボ	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
	2,000 JAU	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	5,000 JAU	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	10,000 JAU	2	2	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
	実薬併合	2	2	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率

被験者数　投与期間 1～182 日　；プラセボ：259 例　2,000JAU：260 例　5,000JAU：264 例　10,000JAU：259 例

投与期間 183～364 日　；プラセボ：257 例　2,000JAU：249 例　5,000JAU：254 例　10,000JAU：246 例

投与期間 365～392 日　；プラセボ：217 例　2,000JAU：208 例　5,000JAU：210 例　10,000JAU：204 例

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-11

2.5.5.16　有害事象の予防，軽減，管理方法

TO-206 錠の 2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU を 1 日 1 回，最大 56 週間舌下に投与した場合，アナフィラキシー及びアナフィラキシーショックは認められなかった。しかし，TO-206 錠がアレルゲン免疫療法薬であることを考慮すれば，重症度の高いアナフィラキシー反応が発現する可能性が皆無ではないことから，TO-206 錠の投与に当たっては，医療関係者及び患者に対する注意喚起が必要である。

TO-206 錠の初回投与時は，投与後少なくとも 30 分間は医療機関内で患者を安静の状態に保たせて十分な観察を行う必要がある。2 回目の投与以降，自宅等で服薬する場合には，有害事象の発現あるいは急な体調変化に注意するよう指導し，万一，体調の変化を感じた場合にはすぐに医療機関へ連絡するよう患者又はその家族に対して指導する必要がある。

また，スギ花粉飛散時期は，スギ花粉抗原に対する患者の過敏性が高まっている場合が多いので，スギ花粉飛散期に新たに投与を開始することは避けなければならない。

2.5.5.17　過量投与に対する反応

206-2-1 試験では，維持期の投与量として，2,000 JAU，5,000 JAU 又は 10,000 JAU を 1 日 1 回投与することとした。206-2-1 試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 5 例であり，いずれも実薬投与群であった。過量投与となった 5 例において，過量投与による有害事象は発現しなかった（2.7.4.5.5 項 参照）。

なお，TO-206 錠の販売後に予定される維持期の投与量は 5,000 JAU/日である。治験実施計画書に規定された用法・用量を逸脱したものではないが，206-1-1 試験及び 206-2-1 試験において，5,000 JAU/日を上まわった投与が実施された。206-1-1 試験において問題となる副作用は認められなかった。また，206-2-1 試験における 10,000 JAU 群の副作用の発現状況は 5,000 JAU 群と同様であった（2.7.4.5.5 項 参照）。

2.5.5.18　依存性，反跳現象，乱用を誘発する可能性

TO-206 錠に起因する依存性，反跳現象，薬物乱用の可能性を示唆する結果は得られていない。

2.5.5.19　世界における市販後使用経験

TO-206 錠は販売されていないため市販後データはない。

TO-206 錠と同じ主要アレルゲン（Cry j 1 及び Cry j 2）を含むシダトレン®の安全性情報を参考として記載した。

TO-194SL 製剤に関しては，シダトレン®承認申請の評価資料である TO-194SL 第 III 相臨床試験（194-3-1 試験）があり，現在，TO-194SL 製造販売後臨床試験（194-4-1 試験）を実施している。194-3-1 試験については治験総括報告書（CTD 5.3.5.4-1）を基に，194-4-1 試験については Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）までの成績をまとめた臨床試験報告書（CTD 5.3.5.4-2）を基に記載した。

シダトレン®に関しては，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに収集された安全性データ［CTD 5.3.6-1 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第 3 回），CTD 5.3.6-2 シダトレン®スギ花粉舌下液 市販直後調査の報告書］を基に記載した。

(1) TO-194SL 第 III 相臨床試験（194-3-1 試験，試験終了）CTD 5.3.5.4-1 参照

死亡例及び重篤な副作用はなかった。発現した副作用のほとんどは投与部位に関連した局所反応であった。

(2) TO-194SL 製造販売後臨床試験（194-4-1 試験，試験進行中）CTD 5.3.5.4-2 参照

死亡例及び重篤な副作用は報告されていない。発現した副作用のほとんどは投与部位に関連した局所反応であった。

(3) シダトレン®特定使用成績調査（進行中）CTD 5.3.6-1 参照

死亡例及び重篤な副作用は報告されていない。

(4) シダトレン®自発報告　CTD 5.3.6-1，5.3.6-2 参照

死亡例は報告されていない。

シダトレン®の市販直後調査において，2 例に 2 件（アナフィラキシー反応：1 件，蕁麻疹：1 件）の重篤な副作用が報告された（2.7.4.6 項 参照）。

2.5.5.20　安全性の結論

スギ花粉症患者を対象とした 206-2-1 試験において，TO-206 錠の安全性を検討し，以下の結果と結論を得た。

206-2-1 試験では死亡例はなく，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象の分析から，特段の留意を必要とする事象は示唆されなかった。

また，アレルゲン免疫療法で懸念されるアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックは認められなかった。

重篤な有害事象の発現率，副作用の事象，発現率，重症度，発現時期において，実薬投与群間で大きな差はなかった。

TO-206 錠を 1 年間投与しても問題となる副作用はなかった。

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

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

スギ花粉アレルゲンエキスの SLIT 用製剤として市販されているシダトレン®の市販後データから，TO-206 錠においてもアナフィラキシーの発現に注意が必要であると考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

(1) スギ花粉症患者における鼻症状，眼症状及び QOL を改善し，レスキュー薬の使用量を減少させること

スギ花粉症患者（5～64 歳）を対象として，TO-206 錠を 1 日 1 回，最大 43 週間舌下投与し（維持期用量：プラセボ，2,000，5,000，10,000 JAU），有効性を検討した（206-2-1 試験）。その結果，主要評価項目である期間 A における TNSMS（総合鼻症状薬物スコア）及び重要な副次評価項目である TNOSMS（総合鼻眼症状薬物スコア）において，2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値はプラセボ群と比較して有意に低い値を示し，TO-206 錠の 2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU のプラセボに対する優越性が検証された。また，期間 A における TNSMS 及び TNOSMS において，TO-206 錠の 5,000 JAU 及び 10,000 JAU の効果は同程度であり，いずれも 2,000 JAU に対して有意差が認められた。期間 A における TNSMS の 2,000 JAU 群, 5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群のプラセボ群に対する比率は, 各々–21.4%, –32.1% 及び–31.2%であり，TO-206 錠の 5,000 JAU 及び 10,000 JAU は十分な効果を示した。

症状スコア，薬物スコア，レスキュー薬及び QOL 等のその他の副次評価項目においても，ほぼすべての評価項目で主要評価項目と同様の結果であり，2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群ともプラセボ群に対して有意差が認められた。

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

以上のことから，至適用量である TO-206 錠 5,000 JAU は，プラセボと比較してスギ花粉飛散に伴う鼻症状及び眼症状を緩和し，レスキュー薬の使用量を減少させ，QOL を改善することが明らかとなり，さらにはシダトレン®よりも効果が強く，より短期間の投与で十分な効果を示す薬剤である。したがって，TO-206 錠はスギ花粉症患者にとって新たな治療の選択肢となり得る薬剤である。

(2) 安全性プロファイルが良好であること

スギ花粉症患者（5～64 歳）を対象として，TO-206 錠を 1 日 1 回，最大 56 週間舌下投与した 206-2-1 試験において，死亡例はなく，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象の分析から，特段の留意を必要とする事象は示唆されなかった。アレルゲン免疫療法で懸念されるアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックは認められなかった。重篤な有害事象の発現率，副作用の事象，発現率，重症度，発現時期において，実薬投与群間で大きな差はなかった。また，TO-206 錠を 1 年間投与しても問題となる副作用はなかった。

成人（18～64 歳）及び小児（5～17 歳）における有害事象及び副作用の発現率に大きな差はなく，低年齢層小児（5～11 歳）と小児（5～17 歳）の発現状況は同様であった。

以上のことから，成人（18～64 歳）及び低年齢層小児（5～11 歳）を含む小児（5～17 歳）において，2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU の安全性プロファイルはいずれも良好である

と考えられた。

(3) 5 歳以上の小児に使用できること

小児におけるスギ花粉感作率及びスギ花粉症発症率が高まっており，低年齢層（5～11 歳）を含む小児スギ花粉症患者に対する SLIT の適用の要望が強くなっている。

206-2-1 試験の主要評価項目である期間 A における TNSMS の最小二乗平均値について，小児（5～17 歳）における 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の値はいずれもプラセボ群と比較して低い値を示した。また，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の値は 2,000 JAU 群よりもさらに低い値を示し，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の値は同程度であった。この結果は成人（18～64 歳）と同様であり，小児（5～17 歳）と成人（18～64 歳）の間に交互作用はないと考えられた。

なお，低年齢層小児（5～11 歳）では 2,000 JAU 群の値はプラセボ群と同程度の値であったが，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の値はいずれもプラセボ群と比較して低い値を示し，小児（5～17 歳）及び成人（18～64 歳）と同程度の値であった。

以上のことから TO-206 錠は，低年齢層小児（5～11 歳）を含む小児（5～17 歳）においても，成人（18～64 歳）と同様に有効であることが示された。また，成人（18～64 歳）同様，低年齢層小児（5～11 歳）を含む小児（5～17 歳）においても良好な安全性プロファイルが示された。

TO-206 錠は，本邦初の低年齢層小児（5～11 歳）に適用可能な SLIT 用錠剤である。新規アレルゲンによる感作の防止など，アレルゲン免疫療法の有用性は成人と比べて小児でより高いと考えられていること，SCIT と異なり痛みを伴わずに投与できることなど，本剤を小児に使用できることの意義は極めて大きいと考える。

(4) 製剤が錠剤であること

本剤は，Zydis®の技術を応用して作成された凍結乾燥錠であり，多孔性のマトリックス構造であることから，少量の唾液で瞬時に溶解する特徴がある。

1) 安定性の向上

シダトレン®は液剤であり，製剤の安定性の問題から冷蔵保存（2～8°C）することが必須である。一方，TO-206 錠は，錠剤化することにより安定性が向上し，室温保存が可能となった。その結果，医療機関や調剤薬局，患者や家族による薬剤保管の負担が軽減される。

2) 舌下保持時間の短縮

206-2-1 試験においては舌下投与時の保持時間を 1 分間として臨床試験を実施し，十分な有効性が確認された。本剤での保持時間を 1 分間とすることにより，保持時間が 2 分間であるシダトレン®と比較して，用法が簡便となり，患者の負担が軽減し，アドヒアランスの向上に繋がる。

3) 投与の簡便さ

液剤であるシダトレン®の増量期の投与方法は，増量期用ポンプ付きボトル容器に入った薬剤を舌下に滴下する方法である。増量期の 1 日の投与量は日々異なり，患者自身が容器からの滴下量を調節することにより実施されている。この方法は患者にとって煩雑な投与方法である。

本剤は，治療開始より 1 日 1 錠服用すればよく，投与時の煩雑さが解消される。

2.5.6.2　リスク

(1) アナフィラキシーなどの重篤な全身性の副作用が発現する可能性があること

SLIT は SCIT よりもアナフィラキシーなどの重篤な全身性の副作用の発現が少ないと考えられる治療法であるが，SLIT であってもスギ花粉抗原そのものを投与する治療であることに変わりはなく，このリスクは皆無とは言えない。

206-2-1 試験においては，SCIT で発現が懸念されるアナフィラキシー及びアナフィラキシーショックは認められなかったものの，TO-206 錠においても SCIT と同様，アナフィラキシーなどの重篤な全身性の副作用には常に注意を払う必要があると考える。

(2) スギ花粉飛散期間中の服薬及びスギ花粉飛散期間中の新たな治療の開始によって副作用が発現しやすくなる可能性があること

一般に，抗原であるスギ花粉が飛散している期間は，スギ花粉に対する過敏性が高まっている場合が多いと考えられ，スギ花粉飛散期中は本剤を慎重に投与することが必要である。

また，スギ花粉飛散期中に本剤の新たな投与を開始すると，体内へのスギ花粉抗原の曝露量の増加につながり，アレルギー反応が発現しやすくなると考えられるので，スギ花粉飛散期間中に新たな投与を開始することを避ける必要がある。

(3) 投与局所に関連した副作用が治療開始初期に発現すること

SLIT で発現頻度が高い副作用は，投与局所となる口腔内に関連した症状であり，これらの副作用は治療開始初期に発現することが知られている。206-2-1 試験では，口腔内の浮腫又はそう痒感，耳や眼の痒みなどの投与局所に関連した軽度の副作用が認められている。これらの副作用は，本剤が SLIT 用製剤であることを考慮すれば，本剤に特徴的な副作用と考えられる。

これらの副作用の発現時期は，治療開始初期（4 週以内）に多く認められたことから，投与局所に関連した副作用については，治療開始初期に発現しやすいことに留意する必要がある。

2.5.6.3　用法及び用量

2.5.6.3.1　投与方法

206-2-1 試験では，当社で当時治験実施中であった室内塵ダニアレルゲンの SLIT 用錠剤（ミティキュア®）及び欧州で承認され市販されていたイネ科花粉 SLIT 用錠剤 Grazax®（いずれも TO-206 錠と同様の製剤技術 Zydis®を用いて製造した速溶錠）の投与方法を参考に，いずれの投与量においても「1 日 1 回，治験薬を舌下に置き，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，TO-206 錠の有効性及び安全性が確認された。なお，206-2-1 試験では，確実に溶解させてから飲み込むことを徹底するために，被験者への指導事項として「1 分以内に溶解していない場合には，舌下で完全に溶解するまで保持し，その後飲み込む」としたが，溶解性に関して特に問題となることはなかった。

したがって，本剤の投与方法として「1 日 1 回，治験薬を舌下に置き，1 分間保持した後，飲み込む。その後 5 分間は，うがいや飲食を控える。」が妥当であると判断した。

2.5.6.3.2　維持期の投与量

206-2-1 試験では，2,000 JAU，5,000 JAU，10,000 JAU を維持量として設定し，最大 56 週間の投与を行った。

有効性に関しては，Visit 13（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）まで（最大 43 週間投与）の結果から，TO-206 錠の 2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU のプラセボに対する優越性が検証された。また，5,000 JAU と 10,000 JAU の効果は同程度であり，いずれも 2,000 JAU よりも高い有効性を示した。小児（5～17 歳）においても成人（18～64 歳）と同様に有効であることが示された。

安全性に関しては，Visit 16（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）まで（最大 56 週間投与）の結果から，成人（18～64 歳）及び小児（5～17 歳）において 2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU の安全性プロファイルはいずれも良好であると考えられた。

以上の有効性及び安全性の結果を踏まえ，さらに本剤がアレルゲンを直接投与する製剤であることから全身性のアナフィラキシー発現のリスクを考慮し，維持期の投与量は 5,000 JAU が適切であると判断した。

2.5.6.3.3　初回投与量及び投与期間の設定

本邦における SLIT の臨床研究，当社で承認取得したシダトレン®及び当社で当時治験実施中であった室内塵ダニアレルゲンの SLIT 用製剤（ミティキュア®）の臨床試験においていずれも漸増法を採用していること，特徴的な有害事象の多くが投与初期に発現することに鑑み，医師及び患者が受け入れやすいと考えられる漸増法で臨床試験を実施することとした。

206-1-1 試験において，漸増群の最高用量である 2,000→10,000→20,000 JAU の 14 日間投与で問題となる副作用は認められず，忍容性が確認された。

206-2-1 試験では初回投与量を 2,000 JAU とし，5,000 JAU 群の場合は増量期 1 週目の投与量を 2,000 JAU，増量期 2 週目及び維持期の投与量を 5,000 JAU として実施した。

その結果，TO-206 錠の安全性が確認された。

したがって，投与開始後 1 週間は 2,000 JAU を 1 日 1 回，投与 2 週目以降は 5,000 JAU を 1 日 1 回投与することが妥当であると判断した。

2.5.6.4　結論

TO-206 錠は，5 歳以上のスギ花粉症患者に対する新たな舌下投与によるアレルゲン免疫療法製剤であり，至適用量は 5,000 JAU である。シダトレン®よりも短期間の投与で十分な効果を示し，スギ花粉症患者に新たな治療の選択肢を与える薬剤として臨床的有用性が期待される製剤である。

2.5.7　参考文献

1) 馬場廣太郎, 中江公裕. 鼻アレルギーの全国疫学調査 2008（1998 年との比較）－耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として－. Prog Med. 2008; 28: 2001-12. （5.4 参考文献 1)）

2) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン－通年性鼻炎と花粉症－. 2013 年版（改訂第 7 版）. 東京: 株式会社ライフ・サイエンス; 2013. （5.4 参考文献 2)）

3) Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118: 434-40. （5.4 参考文献 3)）