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		
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
LLT	Lowest level term	MedDRA/J の下層語
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
SD	Standard deviation	標準偏差
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
TNMS	Total nasal medication score	総合鼻薬物スコア
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®スギ花粉舌下液と同一の製剤。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 2,000JAU/mL ボトル及び同 2,000JAU/mL パックの 3 品目がある。
既存スギ花粉エキス製剤	鳥居薬品株式会社が製造販売する SCIT 用製剤で，治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200 JAU/mL 及び同 2,000 JAU/mL の 2 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。

2.7 臨床概要

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-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。

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 種類の製剤が国内の臨床試験に使用された。

[^{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。

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

該当なし。

参考文献

該当なし。

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　背景

TO-206 錠の主要アレルゲンである Cry j 1，Cry j 2 はいずれもたん白質であり，たん白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，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 錠の製造販売承認申請にあたり実施した臨床試験（臨床データパッケージ）は第 I 相臨床試験（206-1-1 試験）及び第 II/III 相臨床試験（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。

試験のデザインについては，[redacted]に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の[redacted]相談を行い，その結果を踏まえて決定したものである（薬機審長発第 [redacted] 号，平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

2.7.2.1.2　206-1-1 試験の概要

206-1-1 試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1　　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						

2.7.2.1.3　206-1-1 試験の特徴

(1) スギ花粉症患者を対象としたこと

European medicines agency（EMA）発出の「アレルギー性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[1)]」において，第 I 相臨床試験の適切な被験者は，開発製剤の薬理学的特性を考慮し，いわゆる健康成人ではなく，標的アレルゲンに感作され，かつ症状を有する患者としていることから，健康成人ではなく，スギ花粉症患者を対象とした。

(2) 固定群及び漸増群を設定したこと

これまで本邦において実施されてきたスギ花粉症に対する SLIT の臨床研究では，安全性を考慮しながら維持期の投与量まで漸増する増量期を設けて実施されており，当社が市販しているシダトレン®スギ花粉舌下液も漸増法を採用している。一方，欧州で承認・販売されているイネ

科植物（オオアワガエリ；*Phleum pretense*）花粉アレルゲン抽出物の SLIT 錠である Grazax®の臨床試験では，増量期を設定せずに初回から維持用量を投与しているが，発現した有害事象は，投与部位に関連する局所症状が大部分であり，全身性アレルギー症状は報告されておらず，安全性に特に問題は認められていない[2), 3), 4), 5)]。

以上のことから，漸増法を用いなくても TO-206 錠の投与は可能とも考えられたが，投与部位に発現する有害事象や投与初期に発現する有害事象等の発現状況等を比較するために，固定群及び漸増群を設定した。

(3) 固定群では 10,000 JAU，漸増群では 20,000 JAU を最高投与量としたこと

WHO Position Paper[6)]では，アレルゲン免疫療法におけるアレルゲンの投与量は，低投与量では十分な効果が期待できないことから，アナフィラキシー等の許容できない副作用が発現しない範囲において臨床的に明らかな効果の得られる最大投与量が至適用量として必要であるとされている。なお，他の抗原ではあるが，近年，欧州で承認された SLIT 用錠剤の維持期の主要アレルゲン量は 15～25 μg 程度である[7), 8)]。

一方，SLIT 用液剤を用いた TO-194SL 第 III 相臨床試験では，製造可能な製剤の濃度に限度があったため，維持期の投与量は 2,000 JAU（Cry j 1：[redacted]～[redacted] μg）であった。これは主要アレルゲン量として海外の臨床用量の[redacted]～[redacted]程度である。

今般，液剤から錠剤に剤形を変更することによって，高用量（10,000 JAU）のスギ花粉エキス錠の製造が可能となった。なお，10,000 JAU の主要アレルゲンである Cry j 1 含量は，約[redacted]μg 程度であり，これはこれまでに海外で承認されている SLIT 用錠剤と同程度であると考えている。ただし，抗原が異なることにより，その反応性が異なることも考えられることから，推定臨床用量は 5,000JAU～20,000 JAU の範囲にあると推測し，固定群では 10,000 JAU，漸増群では 20,000 JAU を最高投与量とした。

2.7.2.1.4 安全性の評価

206-1-1 試験の安全性の調査項目は，自覚症状，他覚所見，口腔内検査，生理検査（体重，血圧，脈拍数，体温，標準 12 誘導心電図），臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）とした。

有害事象の重篤度は重篤，非重篤に分類し，重症度は，軽度，中等度，高度の 3 段階に分類した。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 段階とし，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。

TO-206 錠の安全性は，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から評価した。

重症度判定の参考基準を表 2.7.2.1-2 に，因果関係判定の参考基準を表 2.7.2.1-3 に示した。

表 2.7.2.1-2　　有害事象の重症度判定の参考基準

重症度	参考基準
軽度	日常生活動作に支障なし。
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。
高度	日常生活動作を不能にした，あるいは死亡した。

表 2.7.2.1-3　　有害事象に対する治験薬との因果関係判定の参考基準

因果関係	参考基準
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。 ・ 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。 ・ 治験薬の薬理作用により発現が容易に推定される。 ・ 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。 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	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。 ・ 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。 ・ 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。 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。

2.7.2.1.5 統計及び解析手法

(1) プラセボ投与例の取り扱い

全コホートにおけるプラセボ投与例（各コホート 2 例）の被験者のデータは，コホート毎の集計は行わず，固定群（コホート 1～4），漸増群（コホート 5～7）及び両群の合計にて集計を行った。

(2) 有害事象の標準用語への読み替え

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。読み替え作業の医学的妥当性はメディカルアドバイザーが確認した。集計・分析に際しては，「MedDRA/J V[redacted]」の基本語又は器官別大分類を用いた。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 206-1-1 試験（参考資料）

(1) 標題

TO-206 第 I 相臨床試験 －スギ花粉症患者を対象とした安全性の検討－

(2) 目的

スギ花粉症患者を対象として，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-206 錠の舌下投与時の安全性を検討する。

(3) 治験デザイン

プラセボ対照，無作為化，二重盲検

(4) 各コホートにおける実薬投与量及び投与期間

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">コホート</th><th colspan="14">Day</th></tr>
<tr><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th><th>13</th><th>14</th></tr>
<tr><td rowspan="4">固定群</td><td>1</td><td colspan="7">500 JAU</td><td colspan="7"></td></tr>
<tr><td>2</td><td colspan="7">2,000 JAU</td><td colspan="7"></td></tr>
<tr><td>3</td><td colspan="7">5,000 JAU</td><td colspan="7"></td></tr>
<tr><td>4</td><td colspan="7">10,000 JAU</td><td colspan="7"></td></tr>
<tr><td rowspan="3">漸増群</td><td>5</td><td colspan="3">500 JAU</td><td colspan="4">2,000 JAU</td><td colspan="7">5,000 JAU</td></tr>
<tr><td>6</td><td colspan="3">2,000 JAU</td><td colspan="4">5,000 JAU</td><td colspan="7">10,000 JAU</td></tr>
<tr><td>7</td><td colspan="3">2,000 JAU</td><td colspan="4">10,000 JAU</td><td colspan="7">20,000 JAU</td></tr>
</table>

(5) 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。

(6) 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）

(7) 試験結果の要約

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。

有害事象は，実薬群（56 例）では 19 例（33.9%）に 49 件，プラセボ群（14 例）では 5 例（35.7%）に 9 件発現した。副作用は，実薬群（56 例）では 6 例（10.7%）に 32 件，プラセボ群（14 例）では 2 例（14.3%）に 4 件発現した。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。

TO-206 錠は，投与量固定群の最高用量である 10,000 JAU の 7 日間投与において，また漸増群の最高用量である 2,000→10,000→20,000 JAU の 14 日間投与においても問題となる副作用は認められなかった。したがって，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。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項で対象とした試験は 1 試験のみであり，全試験を通しての結果の比較と解析は該当しない。

本項では，TO-206 第 I 相臨床試験（206-1-1 試験）の結果について記載する。

2.7.2.3.1 TO-206 第 I 相臨床試験（206-1-1 試験）

投薬が行われた被験者 70 例全例が安全性の解析対象となった。

2.7.2.3.1.1 被験者背景

主な被験者背景を表 2.7.2.3-1 に示した。被験者背景の各項目において，特記すべきものはなかった。

表 2.7.2.3-1　　主な被験者背景（206-1-1 試験）

項目		500 JAU	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	500→2,000→5,000 JAU	2,000→5,000→10,000 JAU	2,000→10,000→20,000 JAU	実薬合計	プラセボ合計
		8 例	8 例	8 例	8 例	8 例	8 例	8 例	56 例	14 例
年齢（歳）	Mean	29.1	28.4	30.1	28.9	29.0	31.6	28.1	29.3	25.4
	SD	12.2	8.3	9.8	3.7	6.6	8.8	3.9	7.8	5.7
身長（cm）	Mean	169.38	173.60	176.08	171.23	172.04	166.10	173.35	171.68	173.79
	SD	4.83	7.19	7.73	6.56	4.08	6.47	5.38	6.55	3.64
体重（kg）	Mean	62.61	67.73	64.78	64.48	60.59	68.80	65.34	64.90	65.19
	SD	6.50	11.06	10.73	13.11	6.12	8.07	7.17	9.16	5.47
罹病期間（年）	Mean	15.4	13.3	13.1	12.4	10.6	16.0	11.5	13.2	7.8
	SD	7.2	7.8	6.4	6.4	5.5	8.7	6.1	6.8	4.9

引用元：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.2-1

2.7.2.3.1.2 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 2.7.2.3-2 に示した。

TO-206 錠の実薬を投与された 56 例において，19 例（33.9%）に 49 件の有害事象が認められ，そのうち，副作用とされたものは 6 例（10.7%），32 件であった。一方，プラセボを投与された 14 例においては，5 例（35.7%）に 9 件の有害事象が認められ，そのうち，副作用とされたものは 2 例（14.3%），4 件であった。

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 2.7.2.3-2　　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：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.5-2

(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。

(3) SOC 分類別副作用

発現したすべての副作用を SOC 分類別に表 2.7.2.3-3 に示した。

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。

表 2.7.2.3-3　　SOC 分類別副作用（206-1-1 試験）

副作用（MedDRA/J V[redacted]）		実薬合計（56 例）			プラセボ合計（14 例）		
SOC	PT	E	N	%	E	N	%
全体		32	6	10.7	4	2	14.3
呼吸器，胸郭および縦隔障害		29	4	7.1	2	1	7.1
	咽喉刺激感	16	2	3.6	0	0	0.0
	口腔咽頭不快感	11	1	1.8	0	0	0.0
	鼻漏	1	1	1.8	1	1	7.1
	咽頭紅斑	1	1	1.8	0	0	0.0
	くしゃみ	0	0	0.0	1	1	7.1
胃腸障害		2	2	3.6	1	1	7.1
	舌炎	1	1	1.8	0	0	0.0
	口唇腫脹	1	1	1.8	0	0	0.0
	口内炎	0	0	0.0	1	1	7.1
皮膚および皮下組織障害		1	1	1.8	0	0	0.0
	異汗性湿疹	1	1	1.8	0	0	0.0
眼障害		0	0	0.0	1	1	7.1
	眼そう痒症	0	0	0.0	1	1	7.1

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 の有害事象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 に属する有害事象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 の表 11.5-4

(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を表 2.7.2.3-4 に示した。

TO-206 錠の実薬投与例で，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。

発現したすべての副作用を TO-206 錠の実薬投与例（56 例）での頻度順に表 2.7.2.3-5 に示した。

TO-206 錠の実薬投与例において，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 件の発現であった。一方，プラセボ投与例において認められた 4 件の副作用（鼻漏，眼そう痒症，くしゃみ，口内炎）は各々1 例（7.1%）に 1 件の発現であった。

表 2.7.2.3-4　　実薬投与例において 2 例以上に認められた有害事象（206-1-1 試験）

有害事象名 PT	500 JAU （8 例）			2,000 JAU （8 例）			5,000 JAU （8 例）			10,000 JAU （8 例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
下痢	1	1	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5
鼻咽頭炎	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽喉刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	6	1	12.5

有害事象名 PT	500 → 2,000 → 5,000 JAU （8 例）			2,000 → 5,000 →10,000 JAU （8 例）			2,000 → 10,000 →20,000 JAU （8 例）			実薬合計 （56 例）			プラセボ合計 （14 例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
下痢	1	1	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5	7	7	12.5	1	1	7.1
鼻咽頭炎	0	0	0.0	2	2	25.0	0	0	0.0	3	3	5.4	0	0	0.0
咽喉刺激感	10	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	16	2	3.6	0	0	0.0

E：件数，N：例数，%：発現率

引用元：CTD 5.3.3.2.1 の表 11.5-5

表 2.7.2.3-5　　発現したすべての副作用（206-1-1 試験　実薬合計の発現頻度順）

副作用名 PT	500 JAU （8 例）			2,000 JAU （8 例）			5,000 JAU （8 例）			10,000 JAU （8 例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
咽喉刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	6	1	12.5
口腔咽頭 不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0
咽頭紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
舌炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇腫脹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0
異汗性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0
眼そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
くしゃみ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

副作用名 PT	500 → 2,000 → 5,000 JAU （8 例）			2,000 → 5,000 →10,000 JAU （8 例）			2,000 → 10,000 →20,000 JAU （8 例）			実薬合計 （56 例）			プラセボ合計 （14 例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
咽喉刺激感	10	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	16	2	3.6	0	0	0.0
口腔咽頭 不快感	0	0	0.0	11	1	12.5	0	0	0.0	11	1	1.8	0	0	0.0
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	1	1	7.1
咽頭紅斑	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
舌炎	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
口唇腫脹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
異汗性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
眼そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	7.1
くしゃみ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	7.1
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	7.1

E：件数，N：例数，%：発現率

引用元：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.5-6

(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（CTD 5.3.3.2-1 の 14.3.1.12 参照）。

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。

(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

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。

2.7.2.3.1.3 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

臨床的に特記すべき変化は認められなかった（CTD 5.3.3.2-1 の 14.3.4 参照）。

2.7.2.3.1.4 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（CTD 5.3.3.2-1 の 14.4.2 参照）。また，プラセボ投与例においては，特記すべき変化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 錠の実薬及びプラセボ投与例において，特記すべき変化は認められなかった（CTD 5.3.3.2-1 の 14.4.1 及び 14.4.3 参照）。

2.7.2.3.1.5 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（CTD 5.3.3.2-1 の 14.4.4～14.4.8 参照）。

2.7.2.3.1.6 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。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

2.7.2.5　付録

該当なし。

参考文献

1) Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. EMEA CHMP/EWP/18504/2006, London, 20 November 2008.（5.4 参考文献 6)）

2) Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, Monchy JGR, Rak S, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen–induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125: 131-8, 138.e1-7.（5.4 参考文献 7)）

3) Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123: 167-73.（5.4 参考文献 8)）

4) Nelson HS, Nolte H, Creticos P, Maloney J, Wu J, and Bernstein DI. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 72-80, 80.e1-2.（5.4 参考文献 9)）

5) Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 64 -71, 71.e1-4.（5.4 参考文献 10)）

6) 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 11)）

7) 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)）

8) Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120: 1338-45.（5.4 参考文献 12)）

2.7 臨床概要

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

当社は，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）薬として，液剤である TO-194SL 製剤の開発を行い，現在シダトレン®スギ花粉舌下液（以下，シダトレン®）として 2014 年 10 月より販売している。

TO-194SL 製剤は，治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉を舌下投与できるよう，容器及び包装を変更した新投与経路医薬品として開発したものである。関係学会等その他各方面から早期の上市が強く求められ，この要請に迅速に応えなければならないという事情があったことから，開発期間の短縮が必要とされた。このため，治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉と同じ液剤で開発することとし，維持期の用法・用量としては，当時の製法で製剤化が可能な最も高い濃度である 2,000 JAU/mL を，舌下に保持可能である 1 mL 投与する「2,000 JAU，1 日 1 回投与」とした。

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 TO-194SL 第 III 相臨床試験（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 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 [1)]。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投与することにより，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。

TO-194SL 製剤は，前述の 2,000 JAU/mL より高濃度の製剤ができないこと以外にも，冷蔵保存が必要であること，使用期限が比較的短いことなどの課題を有する薬剤である。

TO-206 錠は，TO-194SL 製剤と同じスギ花粉を原料とした製剤であるが，[redacted]ことにより TO-194SL 製剤の有するいくつかの課題を解決した速溶性の凍結乾燥錠である。両剤は錠剤又は液剤といった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 錠においては，[redacted]により TO-194SL 製剤の 2,000 JAU よりも高力価の 5,000 JAU，10,000 JAU を含有する錠剤の製造が可能となり，さらに，室温での長期保存が可能となった。

また，SLIT の 12 歳未満の小児への適応について医療関係者からの要望が強く，TO-206 錠においても小児に対する早急な開発が求められていた。

このような背景の基に，当社は TO-206 錠の開発を行ってきた。

TO-206 錠の製造販売承認申請（以下，承認申請）にあたり，有効性評価のために実施した試験は TO-206 第 II/III 相試験（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（図 2.7.3.1-1），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，前述のごとく TO-206 錠は TO-194SL 製剤が有する課題を解決した薬剤であり，両製剤は剤形の違いはあるものの，極めて類似した薬剤である。このことから，本項においては，TO-206 錠の有効性を評価すると共に，TO-206 錠と TO-194SL 製剤の主要な評価項目である TNSMS 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 製造販売後臨床試験（194-4-1 試験）及び TO-194SL 第 III 相臨床試験（194-3-1 試験）である。194-4-1 試験は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されていることから比較のために用いた。また，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。これら 2 試験（194-4-1 試験，194-3-1 試験）は参考資料とした。

206-2-1 試験，194-4-1 試験，194-3-1 試験の概略を表 2.7.3.1-1 に示した。

図 2.7.3.1-1　　206-2-1 試験のスケジュールの概略

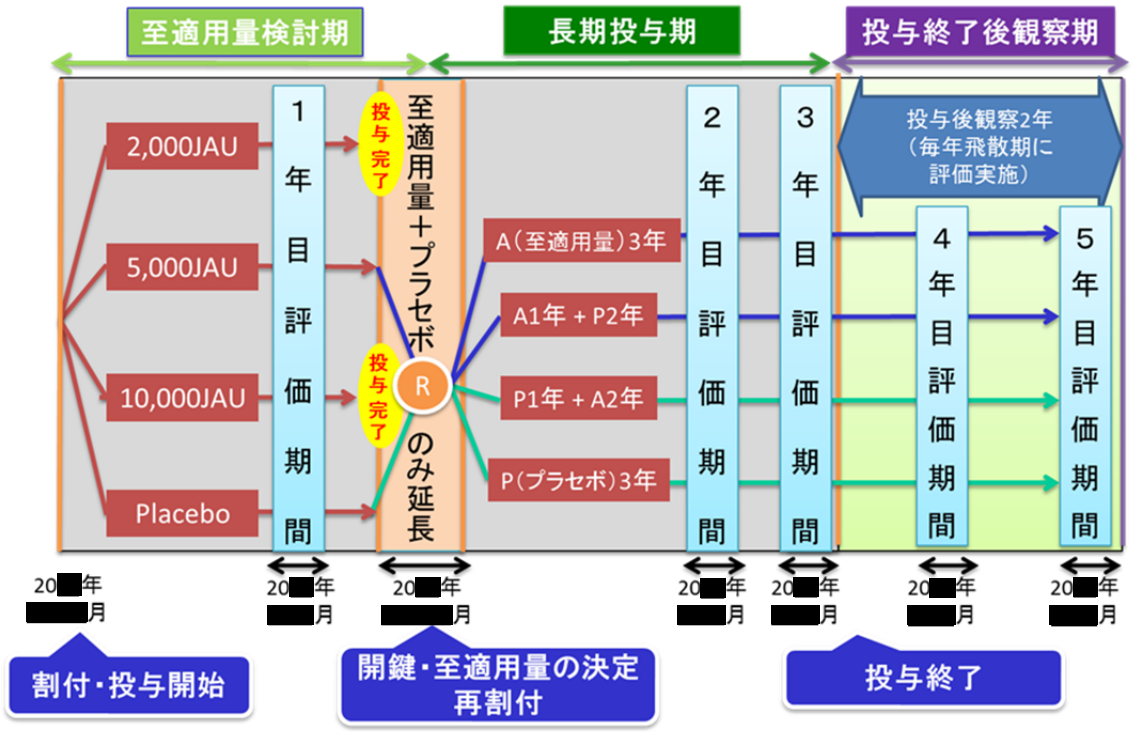


表 2.7.3.1-1　　206-2-1 試験，194-4-1 試験，194-3-1 試験の概略

試験の相（資料区分）	試験番号/使用製剤	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	群数/投与量	被験者数	資料添付場所	試験の進行状況
第 II/III 相*1（評価資料）	206-2-1/TO-206 錠	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（有効性評価における投与期間は最大 43 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
製造販売後臨床試験*2（参考資料）	194-4-1/TO-194SL 製剤	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
第 III 相（参考資料）	194-3-1/TO-194SL 製剤	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

*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。

2.7.3.1.2　各臨床試験の概要

2.7.3.1.2.1　206-2-1 試験（評価資料）の概要

206-2-1 試験の概要を表 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2　　206-2-1 試験の概要

治験の標題		TO-206 第 II/III 相臨床試験 －スギ花粉症患者を対象とした有効性及び安全性の検討－			
治験の目的		スギ花粉症患者を対象として，総合鼻症状スコア（TNSS）及び総合鼻薬物スコア（TNMS）の合計点数である総合鼻症状薬物スコア（TNSMS）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-206 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の検討を行い，至適用量を決定する。 さらに，決定された至適用量を用いたプラセボに対する長期投与による有効性及び安全性の検討，並びに投与終了後の効果の持続に関する検討を行う。		
治験デザイン		無作為化，多施設共同，プラセボ対照，二重盲検，群間比較			
治験実施医療機関数		41 施設			
対象疾患		スギ花粉症患者			
選択基準		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			
投与群 （至適用量検討期）		TO-206 錠 プラセボ群	TO-206 錠		
			2,000 JAU 群	5,000 JAU 群	10,000 JAU 群
投与量 （至適用量検討期）	1 週目	プラセボ	2,000 JAU	2,000 JAU	2,000 JAU
	2 週目	プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	5,000 JAU
	維持期	プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU
投与群 （長期投与期）		TO-206 錠 プラセボ群	TO-206 錠至適用量群		
投与量 （長期投与期）	1 週目	プラセボ	増量が必要な場合は，至適用量検討期と同様の増量方法		
	2 週目	プラセボ			
	維持期	プラセボ			
投与期間		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			
投与方法		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。			
有効性調査項目 （調査時期）		症状スコア：2015 年 1 月 8 日～4 月 30 日，薬物スコア：2015 年 1 月 8 日～4 月 30 日，医師及び被験者による総合評価：Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日），QOL：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
主要評価項目		2015 年の期間 A における TNSMS			
重要な副次評価項目		2015 年の期間 A における TNOSMS			
その他の副次評価項目		期間 B，C における TNSMS 及び TNOSMS，期間 A，B，C における TOSMS，TNSS，TOSS，TNOSS，TNOMS，個別症状スコア，個別薬物スコア，レスキュー薬無使用被験者の割合，Well day 及び Severe symptom day の割合，期間 C におけるレスキュー薬の累積使用回数，レスキュー薬 7 日以内使用被験者の割合，期間 A における寛解割合，医師及び被験者による総合評価，QOL			
解析方法		主要解析として「FAS を対象集団とした 2015 年の期間 A における TNSMS に対する線形モデル」による解析を実施			
目標組入症例数 計画時有効性解析対象症例数		各群 230 例　合計 920 例 各群 200 例　合計 800 例			

2.7.3.1.2.2　194-4-1 試験（参考資料）の概要

194-4-1 試験の概要を表 2.7.3.1-3 に示した。

表 2.7.3.1-3　　194-4-1 試験の概要

試験の標題	TO-194SL 製造販売後臨床試験 －スギ花粉症患者を対象とした長期投与時並びに投与終了後の有効性及び安全性の検討－
試験の目的	スギ花粉症患者を対象として，総合鼻症状スコア（TNSS）及び総合鼻薬物スコア（TNMS）の合計点数である総合鼻症状薬物スコア（TNSMS）を主要評価項目とする TO-194SL 製剤（シダトレン®スギ花粉舌下液）の長期投与時並びに投与終了後の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同，非盲検
試験実施医療機関数	5 施設
対象疾患	スギ花粉症患者
選択基準	1) 同意取得日の満年齢が 12 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
投与群	TO-194SL
投与量	増量期：40～2,000 JAU/日 維持期：2,000 JAU/日
投与期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最大 33 ヵ月） 本項における投与期間は Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）まで
投与方法	1 日 1 回，舌下に置き，2 分間保持した後，飲み込む。その後 5 分間は，うがい・飲食を控える。
有効性調査項目 （調査時期）	症状スコア：2015 年 1 月 8 日～4 月 30 日，薬物スコア：2015 年 1 月 8 日～4 月 30 日，医師及び被験者による総合評価：Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日），QOL：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
主要評価項目	期間 A における TNSMS
副次評価項目	期間 A’, B, C における TNSMS, 期間 A, A’, B, C における TNOSMS, TOSMS, TNSS，TOSS，TNOSS，TNOMS，個別症状スコア，個別薬物スコア，レスキュー薬無使用被験者の割合，Well day 及び Severe symptom day の割合，期間 C におけるレスキュー薬の累積使用回数，レスキュー薬 7 日以内使用被験者の割合，期間 A における寛解割合，医師及び被験者による総合評価，QOL
解析方法	主要解析として FAS を対象集団とした 2015 年の期間 A における TNSMS に対する記述統計量及び 95%信頼区間を算出
目標組入症例数	230 例

2.7.3.1.2.3　194-3-1 試験（参考資料）の概要

194-3-1 試験の概要を表 2.7.3.1-4 に示した。

表 2.7.3.1-4　　194-3-1 試験の概要

治験の標題	TO-194SL 第 III 相臨床試験 －スギ花粉症患者を対象とした有効性及び安全性の検討－	
治験の目的	スギ花粉症患者を対象として，総合鼻症状スコア（TNSS）及び総合鼻薬物スコア（TNMS）の合計点数である総合鼻症状薬物スコア（TNSMS）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-194SL 製剤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。	
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	
治験実施医療機関数	12 施設	
対象疾患	スギ花粉症患者	
選択基準	1) 同意取得日の満年齢が 12 歳以上 65 歳未満の患者 2) 観察開始日のスギに対する特異的 IgE 抗体検査で Class 3 以上の患者 3) 2009 年及び 2010 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 週間以上発現した患者 4) 観察開始日に[redacted]に在住及び通勤・通学している患者	
投与群	プラセボ群	TO-194SL 群
投与量	増量期，維持期ともプラセボ	増量期：40～2,000 JAU/日 維持期：2,000 JAU/日
投与期間	増量期：2 週間，維持期：最長約 81 週間 合計投与期間：最長約 83 週間（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）	
投与方法	1 日 1 回，舌下に滴下し，2 分間保持した後，飲み込む。その後 5 分間は，うがい・飲食を控える。	
有効性調査項目 （調査時期）	症状スコア，薬物スコア：2011 年及び 2012 年の 1 月 8 日～4 月 30 日，医師及び被験者による総合評価：2011 年及び 2012 年の 5 月，QOL：2011 年及び 2012 年の 2～4 月の指定時期	
主要評価項目	2 シーズン目（2012 年）の期間 A の TNSMS	
副次評価項目	TNSMS（主要評価項目の評価期間と異なる評価期間における評価），TNOSMS，TOSMS，TNOSS，TNSS，TOSS，個別症状スコア，個別薬物スコア，レスキュー薬の累積使用量，レスキュー薬無使用日数，Well day 日数，Severe symptom day 日数，レスキュー薬無使用被験者数，レスキュー薬 7 日以内使用被験者数，医師による総合評価，被験者による総合評価，日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）を用いた QOL，効果無効による中止	
解析方法	主要解析として，TO-194SL 群の TNSMS の平均値とプラセボ群の TNSMS の平均値の差を t 検定により検討した。	
目標組入症例数 計画時有効性解析対象症例数	各群 220 例　合計 440 例 各群 150 例　合計 300 例	

2.7.3.1.3　206-2-1 試験の特徴

(1) 至適用量検討期における維持用量を 2,000，5,000，10,000 JAU の 3 用量としたこと

TO-194SL 製剤の承認申請のために実施した 194-3-1 試験における維持用量は，当時の製法で製剤化が可能な最も高い濃度である 2,000 JAU/mL を，舌下に保持可能である 1 mL 投与する「2,000 JAU，1 日 1 回投与」とした。

TO-206 錠は, 製造法の改変により TO-194SL 製剤より高用量である 10,000 JAU までの製剤が製造可能となったことから，TO-206 錠（5,000 JAU，10,000 JAU）を使用して臨床試験を実施することとした。

206-1-1 試験において，投与量固定群の最高用量である 10,000 JAU の 7 日間投与及び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, 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ている。

以上のことから，206-2-1 試験の維持用量として 194-3-1 試験で有効性が確認されている 2,000 JAU を低用量とし，高用量として製剤化が可能な最も高い濃度である 10,000 JAU を，中用量として 5,000 JAU を設定した。

(2) 1 シーズン目の成績を基に TO-206 錠のプラセボに対する優越性を検証し, 至適用量を決定することとしたこと

194-3-1 試験は TO-194SL 製剤の 2,000 JAU を維持用量としてプラセボを対照に実施された。主要評価項目は，2 シーズン目のスギ花粉飛散期における「症状ピーク期 1 週間＋前後 1 週間（合計 3 週間）」（以下, 期間 A）の総合鼻症状薬物スコア（TNSMS）とした。その結果, TO-194SL 群の 2 シーズン目の TNSMS はプラセボ群と比較して有意に低い値を示し，TO-194SL のプラセボに対する優越性が検証された。また，改善の程度は 2 シーズン目に及ばないものの，1 シーズン目の TNSMS においても有意に低い値を示した。

206-2-1 試験は, 194-3-1 試験において 1 シーズン目での有効性が確認された 2,000 JAU 及び高用量（5,000 JAU，10,000 JAU）の製剤を使用する試験であることから，1 シーズン目においても 5,000 JAU 及び 10,000 JAU で，十分な効果が期待されると考えられた。このことから，1 シーズン目の成績を基に TO-206 錠のプラセボに対する優越性を検証し, 至適用量を決定することとした。

(3) 決定された至適用量を用いたプラセボ対照，二重盲検比較試験として，最大 33 ヵ月の長期投与期及び投与終了後 2 年間の投与終了後観察期を設定したこと

アレルゲン免疫療法はアレルギー症状の長期寛解を目指す治療法であり，治療終了後にも効果を長期間持続させるために, 3 年以上の治療の継続が推奨されている[2), 3), 4), 5)]。このことから，数年にわたる経年的な本剤の有効性及び安全性の推移，治療終了後の効果の維持等に係る正確な情報を臨床試験において取得することは，今後のアレルゲン免疫療法において重要な意義を持つと考えた。したがって，206-2-1 試験の 1 シーズン目の評価終了後に，当該データの取得を目的とした継続投与試験を実施することが適切と考え，3 シーズン目の評価終了まで投与を継続する長期投与期を設定し，さらに，2 年間の投与終了後観察期を設定した。

(4) 5 歳以上の被験者を対象に含めたこと

小児におけるスギ花粉感作率及びスギ花粉症発症率が著しく高まっており，また，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。

WAO Position Paper 2009 [6]では，アレルゲン免疫療法において小児と成人との間に有害事象発現率の差は認められず，SLIT が小児でも安全に治療ができるとされている。また，成人と同じ用法・用量で実施された海外の小児イネ科花粉症患者を対象とした SLIT の臨床試験では，成人と同様の有効性及び安全性が報告されている [7), 8), 9)]。

国内においても，湯田ら [10)] が 6～12 歳の小児スギ花粉症患者を対象とした，既存スギ花粉エキス製剤を用いた SLIT の臨床研究を実施し，安全に在宅投与ができたと報告している。なお，WAO Position Paper 2009 [6]では，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。

以上のことから，206-2-1 試験に 5 歳以上の小児被験者を対象に含めることとした。

(5) 初回投与量を 2,000 JAU とする漸増法としたこと

シダトレン®を始めとして，本邦における SLIT の臨床研究及び当社で実施した他の SLIT 用製剤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，SLIT で見られる特徴的な有害事象の多くが投与開始 1 ヵ月以内に発現することを考慮し，医師及び患者が受け入れやすいと考えられる漸増法で実施することとした。

また, 206-1-1 試験において, 初回投与量が 2,000 JAU 以上でも安全性に問題がなかったこと，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，忍容性が確認されていることから，206-2-1 試験の初回投与量を 2,000 JAU とした。

(6) 目標症例数を 1 群 230 例，合計 920 例と設定したこと

スギ花粉症の症状の程度は，花粉飛散量に影響されることが知られている。194-3-1 試験の結果から，プラセボ群に対する TO-206 錠 2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU の期間 A における TNSMS の平均値の変化率がそれぞれ–18%，–20%，–22%と仮定した場合の，TO-206 錠の各投与群及びプラセボ群のスギ花粉飛散量を考慮した期間 A における TNSMS の平均値及び標準偏差を見積もった。また，解析方法として，主要解析において 3 つの比較（プラセボ群 vs 10,000 JAU 群，プラセボ群 vs 5,000 JAU 群，プラセボ群 vs 2,000 JAU 群）を実施することに対する検定の多重性を，高用量から検定を順次行う閉手順により調整することとした。これらの仮定及び解析方法による検出力をシミュレーションにより検討した結果，解析に用いられる症例数が 1 群 200 例であれば，いかなる花粉飛散状況であっても，十分な解析感度を有していると考えられ，目標症例数は脱落等を考慮し，1 群 230 例とした。

2.7.3.1.4　有効性の評価方法

(1) 有効性評価期間

症状ピーク期及びスギ花粉の飛散状況（付録 2.7.3.7-1）から決定した有効性評価期間を表 2.7.3.1-5 に示した。

表 2.7.3.1-5　　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) 有効性評価の基準

有効性評価の基準を表 2.7.3.1-6 に示した。

表 2.7.3.1-6　　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	

2.7.3.1.5　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）	

2.7.3.2　評価項目及び評価期間の適切性

2.7.3.2.1　主要評価項目

(1) 評価指標

海外における季節性アレルギー性鼻炎を対象としたアレルゲンエキス製剤の臨床試験では，花粉飛散期間中の各種症状の程度を記録した症状スコアとレスキュー薬の使用状況を記録した薬物スコアを合算した症状薬物スコアを用いることが推奨されている[11]。しかしながら，合算に際しての症状スコアと薬物スコアの配分比については，国際的な標準化はされていない。

本邦に特有の疾患であるスギ花粉症については，約 3 ヵ月間のスギ花粉飛散期間中に，眼の痒み，涙目などの眼症状や咽頭症状なども生じるが，主たる症状は，くしゃみ，鼻汁，鼻閉の鼻症状である。したがって，194-3-1 試験と同様にこれらの鼻症状の程度を指標とする総合鼻症状スコア（TNSS）及びレスキュー薬の使用状況から算出される総合鼻薬物スコア（TNMS）を合算した総合鼻症状薬物スコア（TNSMS）をスギ花粉症の総合的な評価指標とし，その軽減をもって薬効評価することとした。

(2) 評価時期及び評価期間

スギ花粉症の症状が顕著に悪化し被験者の QOL に影響を及ぼす時期に，TO-206 錠が症状の悪化を抑えることを評価することが妥当であると考えた。したがって，スギ花粉飛散数の多い時期，すなわち症状が悪化する時期を中心に評価を実施することとした。

そこで，206-2-1 試験では，194-3-1 試験と同様に TNSMS の推移を基にして，開鍵前に「症状ピーク期」を特定し，評価時期を決定することとした。具体的には，全症例のデータ固定後に盲検下にて，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 週間を「症状ピーク期」と定義した。

評価期間については，スギ花粉の飛散数が少量の年であっても，少なくとも 3 週間程度は TNSMS の評価が可能な期間として設定できるものと考えられることから，評価時期及び評価期間を「症状ピーク期 1 週間＋前後 1 週間（合計 3 週間）」とした。なお，ヒノキ花粉の影響を避けるため，3 月 31 日を超えた場合は，3 月 31 日を終了日とした。

2.7.3.2.2　副次評価項目

副次評価項目については，「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）」[12]及び 194-3-1 試験を参考に，以下のとおり設定した。

(1) TNOSMS

主要評価項目である総合鼻症状薬物スコア（TNSMS）に，眼症状の程度を指標とする総合眼症状スコア（TOSS）とレスキュー薬の使用状況から算出される眼薬物スコアを合算した総合鼻眼症状薬物スコア（TNOSMS）を重要な副次評価項目とした。

(2) TOSMS，TNSS，TOSS，TNOSS，TNOMS

眼症状の評価については，2 つの眼症状スコアの合計点である TOSS 及び 2 つの眼症状スコアと眼症状に対する 1 つの薬物スコアの合計点である TOSMS を設定した。

鼻症状の評価については，主要評価項目である TNSMS の他に，3 つの鼻症状スコアの合計点

である TNSS を設定した。

鼻症状及び眼症状を総合的に評価する指標として，5 つの鼻眼症状スコアの合計点である TNOSS 及び鼻眼症状に対する 3 つの薬物スコアの合計点である TNOMS を設定した。

(3) 個別症状スコア，個別薬物スコア

鼻症状及び眼症状に対する TO-206 錠の有効性を評価するために個別症状スコアを設定し，レスキュー薬の使用状況を評価するために個別薬物スコアを設定した。

(4) レスキュー薬の累積使用回数，レスキュー薬無使用被験者の割合，レスキュー薬 7 日以内使用被験者の割合

レスキュー薬の使用状況を実数値から評価するために設定した。

(5) Well day の割合，Severe symptom day の割合

スギ花粉飛散期間における被験者の状態を評価するために設定した。

(6) 寛解割合

アレルゲン免疫療法はアレルギー症状の長期寛解を目指す治療法であり，スギ花粉飛散期間の毎日の状態から，被験者が不快感なく日常生活を送ることが出来る状態を寛解と考え，設定した。

(7) 医師による総合評価，被験者による総合評価

医師及び被験者の総合評価は必要な項目であることから設定した。

(8) QOL

QOL は薬効評価上重要な項目であることから設定した。

なお，以下の副次評価項目の評価期間に記載した理由から，期間 B 及び期間 C の TNSMS についても副次評価項目とした。

2.7.3.2.3　副次評価項目の評価期間

(1) 期間 A（症状ピーク期＋前後 1 週間，合計 3 週間）

主要評価項目において定義した期間であり，ほとんどの副次評価項目においてもこの期間の評価を行った。

(2) 期間 B（スギ花粉本格飛散期間）及び期間 C（スギ花粉全飛散期間）

スギ花粉症患者は，スギ花粉の飛散量に応じてその症状が発現することから，症状ピーク期を基準とする期間 A だけでなく，スギ花粉の飛散が始まり飛散が終了するまでの期間（スギ花粉症の症状が現れ，症状が治まるまでの期間）に TO-206 錠が効果を示すことが望まれる。

このことを踏まえて本剤を適切に評価するために，1 日の花粉飛散数が「多い」と定義される 1 日 30 個/cm^2 以上が始めて飛散した日から最後に飛散した日までの期間を期間 B と定義し，さらにスギ花粉飛散開始日から終了日までの期間を期間 C と定義して，それぞれの期間における評価を実施した。

副次評価項目に関しては，期間 A，期間 B，期間 C のすべて，あるいは一部の期間について評

価した。

2.7.3.3 個々の試験結果の要約

2.7.3.3.1 206-2-1 試験（評価資料）

(1) 標題

TO-206 第 II/III 相臨床試験

－スギ花粉症患者を対象とした有効性及び安全性の検討－

(2) 目的

スギ花粉症患者を対象として，総合鼻症状スコア（TNSS）及び総合鼻薬物スコア（TNMS）の合計点数である総合鼻症状薬物スコア（TNSMS）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-206 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の検討を行い，至適用量を決定する。

さらに，決定された至適用量を用いたプラセボに対する長期投与による有効性及び安全性の検討，並びに投与終了後の効果の持続に関する検討を行う。

(3) 治験デザイン

無作為化，多施設共同，プラセボ対照，二重盲検，群間比較

(4) 投与量，投与方法，投与期間

TO-206 錠（2,000，5,000 又は 10,000 JAU）又はプラセボを 1 日 1 回舌下に最大 33 ヵ月投与

(5) 評価項目

1) 主要評価項目

2015 年の期間 A における TNSMS

2) 重要な副次評価項目

2015 年の期間 A における TNOSMS

3) その他の副次評価項目

期間 B，C における TNSMS 及び TNOSMS，期間 A，B，C における TOSMS，TNSS，TOSS，TNOSS，TNOMS，個別症状スコア，個別薬物スコア，レスキュー薬無使用被験者の割合，Well day 及び Severe symptom day の割合，期間 C におけるレスキュー薬の累積使用回数，レスキュー薬 7 日以内使用被験者の割合，期間 A における寛解割合，Visit 13（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）における医師及び被験者による総合評価，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 日における QOL

(6) 有効性の結論

- 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。

2.7.3.4　全試験を通しての結果の比較と解析

TO-206 の有効性を検討した試験は 1 試験（206-2-1 試験）のみであり，全試験を通しての結果の比較と解析は該当しない。

本項では，206-2-1 試験の Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）までの至適用量検討期の 1 年目評価期間の有効性のデータを解析した結果について記載する。

2.7.3.4.1　試験対象集団

2.7.3.4.1.1　主な組み入れ基準

(1) 対象被験者

スギ花粉症患者

(2) 選択基準

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

(3) 主な除外基準

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

2.7.3.4.1.2　被験者の内訳

1265 例の被験者から同意を取得し，223 例が観察期に脱落した。1042 例の被験者に治験薬が投与されたが，このうち，259 例がプラセボ群に，260 例が 2,000 JAU 群に，264 例が 5,000 JAU 群に，259 例が 10,000 JAU 群に割り付けられて各々の治験薬を投与された。

Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）の観察を終了した被験者は，プラセボ群においては 255 例，2,000 JAU 群においては 246 例，5,000 JAU 群においては 251 例，10,000 JAU 群においては 241 例であった。

また，Visit 16（20[redacted]年[redacted]月観察日）の観察を終了した被験者は，プラセボ群においては 248 例，2,000 JAU 群においては 243 例，5,000 JAU 群においては 247 例，10,000 JAU 群においては 239 例であった。

（引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 10.1-1）

2.7.3.4.1.3　中止症例

Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）の前に，プラセボ群においては 4 例，2,000 JAU 群においては 14 例, 5,000 JAU 群においては 13 例, 10,000 JAU 群においては 18 例が投与を中止した。また, Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）から Visit 16（20[redacted]年[redacted]月観察日）までの間に，プラセボ群においては 7 例，2,000 JAU 群においては 3 例，5,000 JAU 群においては 4 例，10,000 JAU 群においては 2 例が投与を中止した。中止症例の内訳を表 2.7.3.4-1 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著しい悪化であるが，本治験では該当する症例はなかった。中止理由からみて，有効性の評価に影響すると考えられる症例はなかった。

表 2.7.3.4-1　　中止症例の内訳

	プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU
Visit 13 までの中止症例	4 例	14 例	13 例	18 例
有害事象の発現	0 例	3 例	0 例	5 例
原疾患の著しい悪化	0 例	0 例	0 例	0 例
被験者から中止の申し出（有害事象の発現以外）	0 例	3 例	4 例	3 例
被験者から中止の申し出（有害事象の発現）	1 例	5 例	2 例	4 例
対象として不適切	1 例	1 例	1 例	1 例
転居又は通勤・通学地の変更	1 例	1 例	4 例	3 例
被験者の都合	0 例	1 例	1 例	0 例
被験者の妊娠	0 例	0 例	1 例	1 例
その他	1 例	0 例	0 例	1 例
Visit 13 から Visit 16 までの中止症例	7 例	3 例	4 例	2 例
有害事象の発現	1 例	0 例	0 例	0 例
原疾患の著しい悪化	0 例	0 例	0 例	0 例
被験者から中止の申し出（有害事象の発現以外）	1 例	3 例	2 例	1 例
被験者から中止の申し出（有害事象の発現）	1 例	0 例	0 例	0 例
対象として不適切	0 例	0 例	1 例	0 例
転居又は通勤・通学地の変更	3 例	0 例	0 例	1 例
被験者の都合	0 例	0 例	0 例	0 例
被験者の妊娠	0 例	0 例	0 例	0 例
その他	1 例	0 例	1 例	0 例

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 10.1-1

2.7.3.4.1.4　有効性解析対象例数

FAS による解析を主要な解析とし，PPS による解析は，感度分析として主要評価項目及び重要な副次評価項目について実施した。

FAS は「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」とし，PPS は「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」とした。

206-2-1 試験の FAS 及び PPS の解析対象例数を表 2.7.3.4-2 及び表 2.7.3.4-3 に示した。

QOL 評価を除くすべての評価項目において, FAS の解析対象例数は同数であった（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）。なお，QOL 評価は，あらかじめ治験実施計画書に規定された，評価時期における満年齢が 12 歳以上の被験者を対象として実施したため，評価時点で 5～11 歳であった被験者は FAS から除外された。

重要な逸脱として PPS から除外することとした症例（3 例）は，期間 A の前に中止して FAS から除外されたため，FAS 及び PPS の解析対象例数は同数となった。

表 2.7.3.4-2　　FAS 解析対象例数

投与開始例数（プラセボ：259 例，2,000 JAU：260 例，5,000 JAU：264 例，10,000 JAU：259 例）

評価項目		評価期間*	プラセボ		2,000 JAU		5,000 JAU		10,000 JAU	
			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
TNSMS（主要評価項目）		A	257	2	248	12	255	9	245	14
TNOSMS（重要な副次評価項目）		A	257	2	248	12	255	9	245	14
その他の副次評価項目	TNSMS	B，C	257	2	248	12	255	9	245	14
	TNOSMS	B，C	257	2	248	12	255	9	245	14
	TOSMS，TNSS，TOSS，TNOSS，TNOMS	A，B，C	257	2	248	12	255	9	245	14
	くしゃみスコア，鼻汁スコア，鼻閉スコア，日常生活支障度スコア，眼の痒みスコア，涙目スコア，フェキソフェナジン塩酸塩又はロラタジン薬物スコア，トラマゾリン塩酸塩薬物スコア，ケトチフェンフマル酸塩薬物スコア	A，B，C	257	2	248	12	255	9	245	14
	フェキソフェナジン塩酸塩又はロラタジン累積使用回数，トラマゾリン塩酸塩累積使用回数，ケトチフェンフマル酸塩累積使用回数	C	257	2	248	12	255	9	245	14
	レスキュー薬無使用被験者の割合，Well day の割合，Severe symptom day の割合	A，B，C	257	2	248	12	255	9	245	14
	レスキュー薬 7 日以内使用被験者の割合	C	257	2	248	12	255	9	245	14
	寛解割合	A	257	2	248	12	255	9	245	14
	医師及び被験者による総合評価	D	257	2	248	12	255	9	245	14
	QOL	E	227	32	218	42	221	43	212	47

* A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 15 日～3 月 31 日），B：スギ花粉本格飛散期間（2 月 23 日～3 月 25 日），C：スギ花粉全飛散期間（2 月 11 日～4 月 25 日），D：Visit 13（[redacted]月観察日），E：[redacted]月[redacted]日及び[redacted]月[redacted]日

TNSMS：総合鼻症状薬物スコア，TNOSMS：総合鼻眼症状薬物スコア，TOSMS：総合眼症状薬物スコア，TNSS：総合鼻症状スコア，TOSS：総合眼症状スコア，TNOSS：総合鼻眼症状スコア，TNOMS：総合鼻眼薬物スコア

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.1-1

表 2.7.3.4-3　　PPS 解析対象例数

投与開始例数（プラセボ：259 例，2,000 JAU：260 例，5,000 JAU：264 例，10,000 JAU：259 例）

評価項目	評価期間*	プラセボ		2,000 JAU		5,000 JAU		10,000 JAU	
		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
TNSMS（主要評価項目）	A	257	2	248	12	255	9	245	14
TNOSMS（重要な副次評価項目）	A	257	2	248	12	255	9	245	14

* A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 15 日～3 月 31 日）

TNSMS：総合鼻症状薬物スコア，TNOSMS：総合鼻眼症状薬物スコア

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.1-2

2.7.3.4.1.5　被験者背景

(1) 被験者背景（FAS）の要約

206-2-1 試験の被験者背景（FAS）の要約を表 2.7.3.4-4 に示した。

表 2.7.3.4-4　　被験者背景（FAS）

項目		プラセボ（257 例）	2,000 JAU（248 例）	5,000 JAU（255 例）	10,000 JAU（245 例）	合計（1005 例）
性別	男	108(42.0%)	104(41.9%)	117(45.9%)	109(44.5%)	438(43.6%)
	女	149(58.0%)	144(58.1%)	138(54.1%)	136(55.5%)	567(56.4%)
年齢（歳）	5 - 17	49(19.1%)	54(21.8%)	49(19.2%)	45(18.4%)	197(19.6%)
	18 - 29	26(10.1%)	23(9.3%)	33(12.9%)	29(11.8%)	111(11.0%)
	30 - 39	63(24.5%)	52(21.0%)	62(24.3%)	47(19.2%)	224(22.3%)
	40 - 49	85(33.1%)	90(36.3%)	78(30.6%)	85(34.7%)	338(33.6%)
	50 - 64	34(13.2%)	29(11.7%)	33(12.9%)	39(15.9%)	135(13.4%)
	Mean±SD	34.6±14.6	34.4±14.8	34.3±15.1	35.6±15.5	34.7±15.0
身長（cm）	Mean±SD	159.81±13.63	158.76±13.85	158.66±15.67	158.99±14.86	159.06±14.51
体重（kg）	Mean±SD	55.29±15.33	55.15±15.26	54.63±16.72	54.36±14.96	54.86±15.57
収縮期血圧（mmHg）	Mean±SD	111.0±15.1	110.3±13.2	111.2±14.6	110.3±13.3	110.7±14.1
拡張期血圧（mmHg）	Mean±SD	68.0±12.2	66.9±10.2	67.4±12.5	67.6±11.0	67.5±11.5
脈拍数（回/分）	Mean±SD	72.3±11.0	74.5±10.9	72.4±11.9	73.4±10.5	73.2±11.1
罹病期間（年）	<5	30(11.7%)	19(7.7%)	25(9.8%)	26(10.6%)	100(10.0%)
	5≤ <10	57(22.2%)	60(24.2%)	47(18.4%)	53(21.6%)	217(21.6%)
	10≤ <15	51(19.8%)	43(17.3%)	57(22.4%)	44(18.0%)	195(19.4%)
	15≤ <20	36(14.0%)	37(14.9%)	39(15.3%)	38(15.5%)	150(14.9%)
	20≤	83(32.3%)	89(35.9%)	87(34.1%)	84(34.3%)	343(34.1%)
	Mean±SD	15.0±9.1	15.9±9.3	16.2±9.5	15.9±9.7	15.7±9.4
免疫療法の治療歴	無	256(99.6%)	247(99.6%)	253(99.2%)	245(100.0%)	1001(99.6%)
	有	1(0.4%)	1(0.4%)	2(0.8%)	0(0.0%)	4(0.4%)
既往歴	無	211(82.1%)	199(80.2%)	192(75.3%)	186(75.9%)	788(78.4%)
	有	46(17.9%)	49(19.8%)	63(24.7%)	59(24.1%)	217(21.6%)
合併症	無	116(45.1%)	116(46.8%)	109(42.7%)	121(49.4%)	462(46.0%)
	有	141(54.9%)	132(53.2%)	146(57.3%)	124(50.6%)	543(54.0%)
スギ特異的 IgE 抗体	Class3	129(50.2%)	98(39.5%)	118(46.3%)	108(44.1%)	453(45.1%)
	Class4	82(31.9%)	89(35.9%)	91(35.7%)	81(33.1%)	343(34.1%)
	Class5	35(13.6%)	39(15.7%)	33(12.9%)	37(15.1%)	144(14.3%)
	Class6	11(4.3%)	22(8.9%)	13(5.1%)	19(7.8%)	65(6.5%)

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：CTD5.3.5.1-1 の表 11.2-1

(2) 被験者における人口統計学的特性

各投与群の男女比，年齢，身長，体重等で特筆すべき違いは認められなかった。

(3) 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（以下，参照）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。

(4) 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合併症患者が考えられる。

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（TO-194SL 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。

2.7.3.4.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.4.2.1　各評価項目の全評価期間の平均値の推移

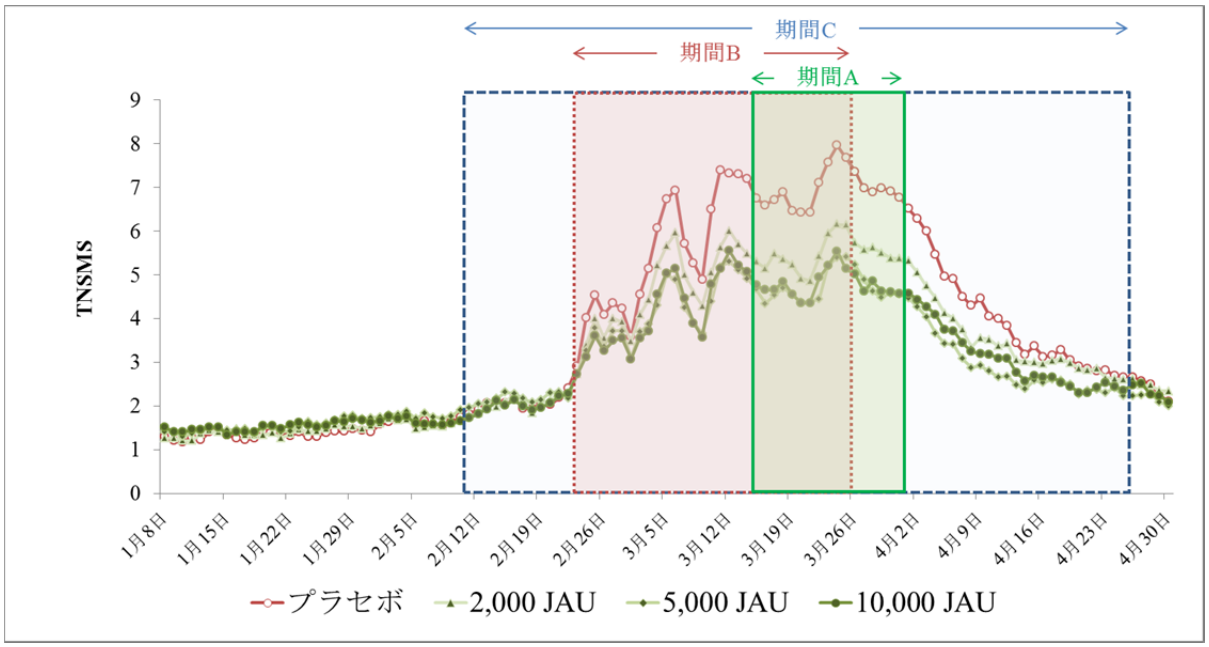
(1) TNSMS 及び TNOSMS の全評価期間の平均値の推移

TNSMS 及び TNOSMS 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 2.7.3.4-1 及び図 2.7.3.4-2 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。

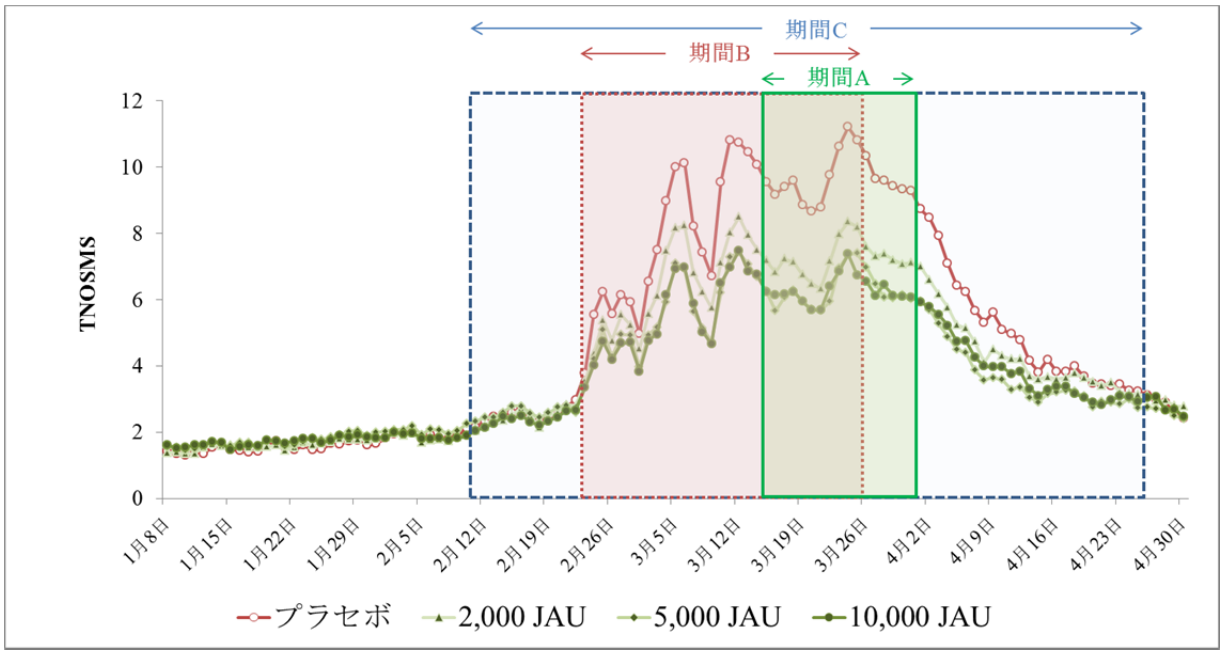
TNOSMS の平均値の推移も TNSMS の平均値の推移と同様であった。

図 2.7.3.4-1　　TNSMS の全評価期間における平均値の推移（FAS）



引用元：CTD5.3.5.1-1 の図 11.4-1

図 2.7.3.4-2　　TNOSMS の全評価期間における平均値の推移（FAS）



引用元：CTD5.3.5.1-1 の図 11.4-2

(2) その他の評価項目の全評価期間の平均値の推移

症状及びレスキュー薬の使用状況をスコア化した評価項目において，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，2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の

各評価項目の平均値はプラセボ群の平均値と比較して低い値で推移した。また，レスキュー薬の累積使用回数及び Severe symptom day 被験者数も低い値で推移し，レスキュー薬無使用被験者数及び Well day 被験者数は高い値で推移した（CTD5.3.5.1-1 の 14.2.2.1～14.2.2.22 参照）。

いずれの評価項目においても，TO-206 錠がスギ花粉症に対して有効であることを示す推移であった。

2.7.3.4.2.2　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 2.7.3.4-3 に，期間 A における TNSMS の最小二乗平均値（FAS）を図 2.7.3.4-4 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 2.7.3.4-5 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。

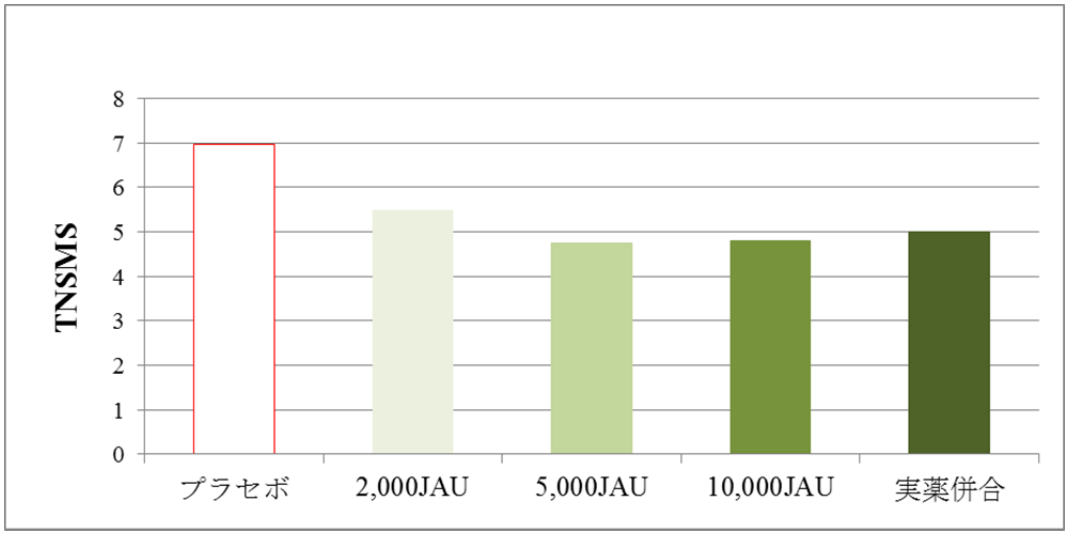
2,000 JAU 群，5,000 JAU 群，10,000 JAU 群及び実薬併合のプラセボ群に対する比率は，各々– 21.4%，–32.1%，–31.2%及び–28.2%であった。

図 2.7.3.4-3　　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 2.7.3.4-4　　期間 A における TNSMS の最小二乗平均値（FAS）



引用元：CTD5.3.5.1-1 の図 11.4-4

表 2.7.3.4-5　　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：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-1

2.7.3.4.2.3 主要評価項目の主要解析の感度分析

(1) 期間 A における TNSMS の共変量調整解析（FAS）

感度分析として実施した期間 A における TNSMS の共変量調整解析（FAS）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 2.7.3.4-6）。

表 2.7.3.4-6　　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 歳以上）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：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-2

(2) 期間 A における TNSMS に対する線形モデルによる解析（PPS）

感度分析として実施した期間 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 2.7.3.4-7）。

表 2.7.3.4-7　　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：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-3

(3) 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）

感度分析として実施した期間 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 2.7.3.4-8）。

表 2.7.3.4-8　　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：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-4

2.7.3.4.2.4　主要評価項目の用量相関性

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 2.7.3.4-9 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 2.7.3.4-9　　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：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-5

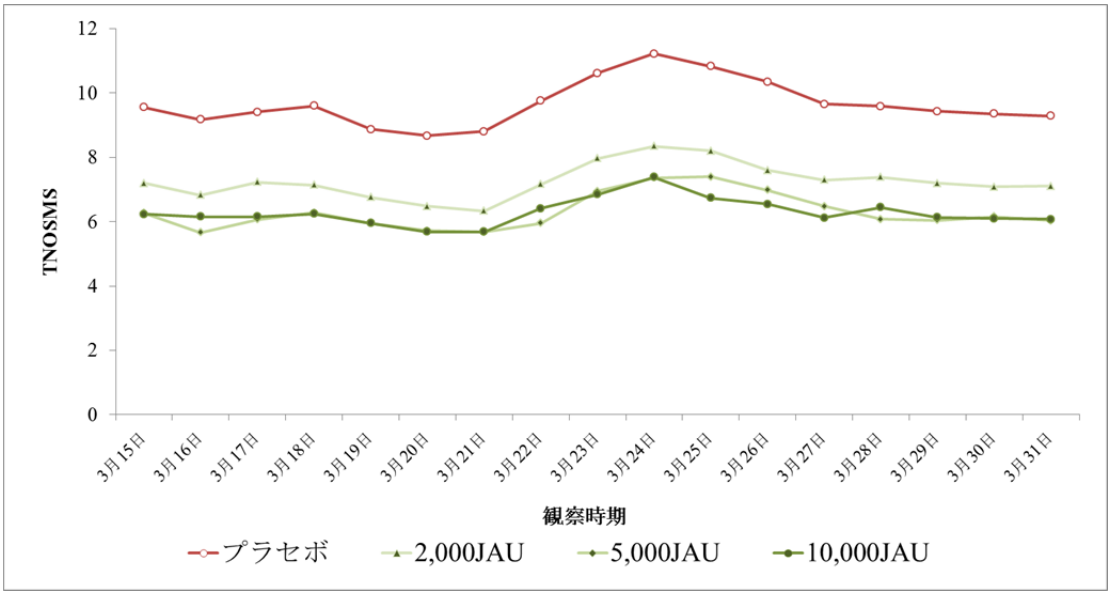
2.7.3.4.2.5　重要な副次評価項目の重要な副次解析

重要な副次評価項目である期間 A における TNOSMS の平均値の推移（FAS）を図 2.7.3.4-5 に，期間 A における TNOSMS の最小二乗平均値（FAS）を図 2.7.3.4-6 に，期間 A における TNOSMS に対する線形モデルによる解析（FAS）を表 2.7.3.4-10 に示した。

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（7.26, 6.31，6.32）は，プラセボ群の最小二乗平均値（9.66）と比較していずれも有意に低い値（–2.40, –3.35，–3.34）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（$p = 0.0249$, $p = 0.0278$）。補助解析とした実薬併合の最小二乗平均値（6.63）もプラセボ群の最小二乗平均値と比較して低い値（–3.03）を示し，有意差が認められ，TO-206 錠のプラセボに対する優越性が検証された（$p < 0.0001$）。

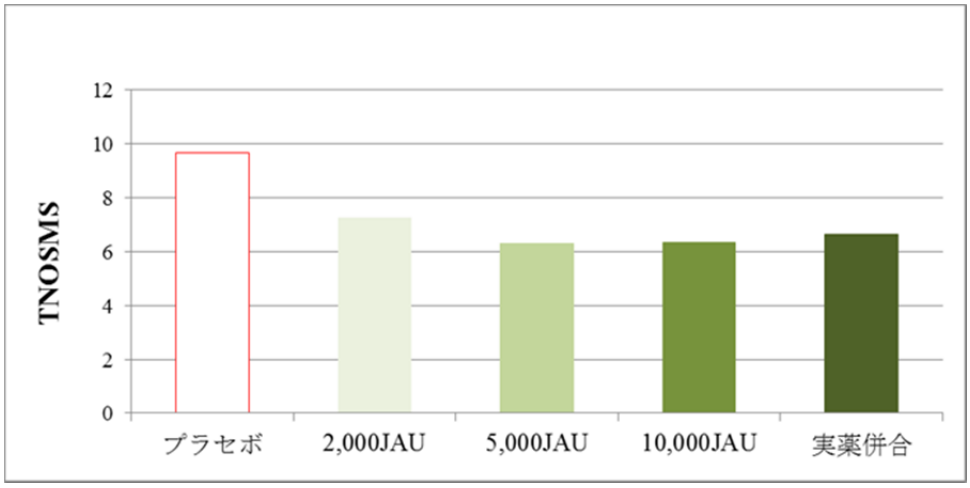
2,000 JAU 群，5,000 JAU 群，10,000 JAU 群及び実薬併合のプラセボ群に対する比率は，各々 – 24.9%，–34.7%，–34.6%及び–31.4%であった。

図 2.7.3.4-5　　期間 A における TNOSMS の平均値の推移（FAS）



引用元：CTD5.3.5.1-1 の図 11.4-5

図 2.7.3.4-6　　期間 A における TNOSMS の最小二乗平均値（FAS）



引用元：CTD5.3.5.1-1 の図 11.4-6

表 2.7.3.4-10　　期間 A における TNOSMS（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）	9.66 [9.08; 10.24]	—	—	—	—	—	—
2,000 JAU（248 例）	7.26 [6.67; 7.85]	-2.40 [-3.23; -1.58] -24.9 [-32.2; -17.0]	<.0001	—	—	—	—
5,000 JAU（255 例）	6.31 [5.73; 6.89]	-3.35 [-4.17; -2.53] -34.7 [-41.6; -27.2]	<.0001	-0.95 [-1.77; -0.12] -13.0 [-23.1; -1.8]	0.0249	—	—
10,000 JAU（245 例）	6.32 [5.73; 6.91]	-3.34 [-4.17; -2.51] -34.6 [-41.6; -27.1]	<.0001	-0.94 [-1.77; -0.10] -12.9 [-23.1; -1.5]	0.0278	0.01 [-0.82; 0.84] 0.1 [-12.2; 14.2]	0.9836
実薬併合（748 例）	6.63 [6.29; 6.97]	-3.03 [-3.70; -2.36] -31.4 [-36.5; -25.7]	<.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：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-6

2.7.3.4.2.6　重要な副次評価項目の重要な副次解析の感度分析

(1) 期間 A における TNOSMS の共変量調整解析（FAS）

感度分析として実施した期間 A における TNOSMS の共変量調整解析（FAS）においても，重要な副次評価項目の重要な副次解析と同様に，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 2.7.3.4-11）。

表 2.7.3.4-11　　期間 A における TNOSMS（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	9.77[9.07; 10.47]	―	―	―
2,000 JAU	248	7.38[6.68; 8.08]	-2.39[-3.20; -1.57]	<.0001	-24.4
5,000 JAU	255	6.43[5.73; 7.13]	-3.34[-4.14; -2.53]	<.0001	-34.1
10,000 JAU	245	6.42[5.71; 7.14]	-3.35[-4.16; -2.53]	<.0001	-34.3
実薬併合	748	6.75[6.21; 7.28]	-3.02[-3.68; -2.36]	<.0001	-30.9

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 歳以上）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：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-7

(2) 期間 A における TNOSMS に対する線形モデルによる解析（PPS）

感度分析として実施した期間 A における TNOSMS に対する線形モデルによる解析（PPS）においても，重要な副次評価項目の重要な副次解析と同様に，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 2.7.3.4-12）。

表 2.7.3.4-12　　期間 A における TNOSMS（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	9.69[9.11; 10.27]	―	―	―
2,000 JAU	248	7.27[6.68; 7.87]	-2.42[-3.24; -1.59]	<.0001	-24.9
5,000 JAU	255	6.31[5.73; 6.89]	-3.38[-4.20; -2.56]	<.0001	-34.9
10,000 JAU	245	6.33[5.74; 6.92]	-3.36[-4.19; -2.53]	<.0001	-34.6
実薬併合	748	6.64[6.30; 6.98]	-3.05[-3.72; -2.38]	<.0001	-31.5

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：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-8

(3) 期間 A における TNOSMS のノンパラメトリック検定による解析（FAS）

感度分析として実施した期間 A における TNOSMS のノンパラメトリック検定による解析（FAS）においても，重要な副次評価項目の重要な副次解析と同様に，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 2.7.3.4-13）。

表 2.7.3.4-13　　期間 A における TNOSMS（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	8.76	―	―
2,000 JAU	248	6.12	-2.06[-2.92; -1.23]	<.0001
5,000 JAU	255	5.65	-2.65[-3.47; -1.88]	<.0001
10,000 JAU	245	5.00	-2.88[-3.76; -2.12]	<.0001
実薬併合	748	5.65	-2.53[-3.24; -1.88]	<.0001

*1　Hodges-Lehmann 推定値
*2　Wilcoxon 順位和検定に基づく p 値
引用元：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-9

2.7.3.4.2.7　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（付録 2.7.3.7-2）。

2.7.3.4.3　部分集団の検討

2.7.3.4.3.1　年齢区分別

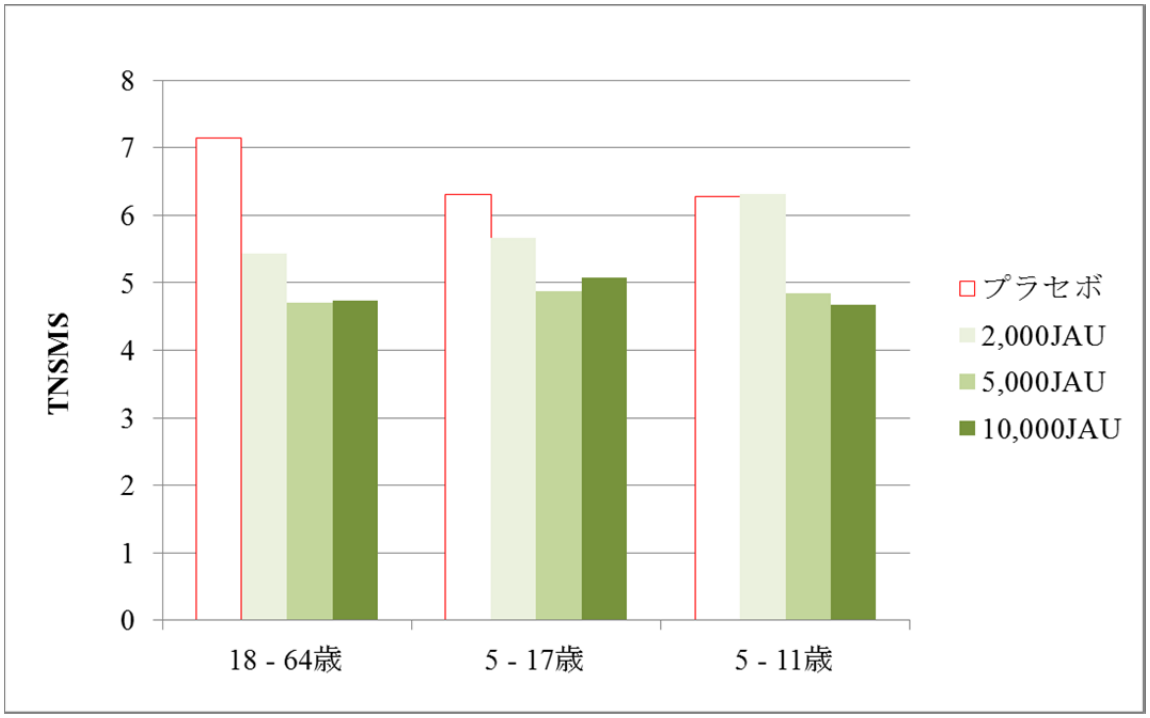
年齢区分別に期間 A における TNSMS を解析したところ，小児（5～17 歳）における 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の期間 A における TNSMS の最小二乗平均値はいずれもプラセボ群と比較して低い値を示した。また，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値は 2,000 JAU 群よりもさらに低い値を示し，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値は同程度であった。この結果は成人（18～64 歳）と同様であり，小児（5～17 歳）と成人（18～64 歳）の間に交互作用はないと考えられた（p = 0.3760）（図 2.7.3.4-7，表 2.7.3.4-14）。

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（図 2.7.3.4-8，表 2.7.3.4-15）。

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 2.7.3.4-7　　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：CTD5.3.5.1-1 の図 11.4-13

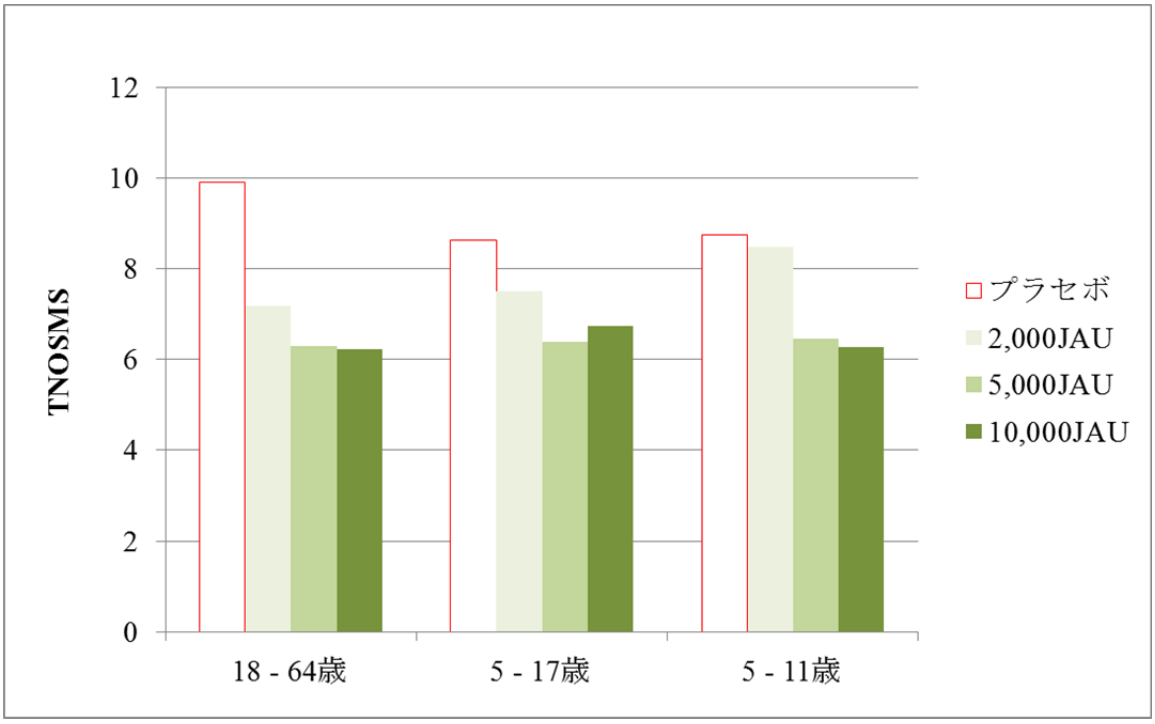
表 2.7.3.4-14　　年齢区分別の期間 A における TNSMS（FAS）

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：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-39

図 2.7.3.4-8　　年齢区分別の期間 A における TNOSMS の最小二乗平均値（FAS）



引用元：CTD5.3.5.1-1 の図 11.4-14

表 2.7.3.4-15　　年齢区分別の期間 A における TNOSMS（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	プラセボとの差 [95%CI]	交互作用項の p 値
18 - 64	プラセボ	208	9.90	－	0.3375
	2,000 JAU	194	7.19	-2.71[-3.62; -1.80]	
	5,000 JAU	206	6.29	-3.61[-4.50; -2.71]	
	10,000 JAU	200	6.23	-3.67[-4.57; -2.77]	
5 - 17	プラセボ	49	8.64	－	
	2,000 JAU	54	7.50	-1.14[-3.10; 0.82]	
	5,000 JAU	49	6.40	-2.25[-4.26; -0.24]	
	10,000 JAU	45	6.73	-1.91[-3.97; 0.14]	
5 - 11	プラセボ	36	8.74	－	
	2,000 JAU	34	8.49	-0.24[-2.75; 2.26]	
	5,000 JAU	38	6.45	-2.29[-4.73; 0.15]	
	10,000 JAU	33	6.28	-2.46[-4.99; 0.07]	

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：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-40

2.7.3.4.3.2　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（表 2.7.3.4-16）。

期間 A における TNOSMS についても TNSMS と同様の結果であった（交互作用項の p 値:0.0105）（表 2.7.3.4-17）。

表 2.7.3.4-16　　スギ特異的 IgE 抗体 Class 別の期間 A における TNSMS（FAS）

線形モデルによる解析

スギ特異的 IgE 抗体 Class	投与群	例数	最小二乗平均値	プラセボとの差 [95%CI]	交互作用項の p 値
Class 3	プラセボ	129	6.67	－	0.0060
	2,000 JAU	98	4.94	-1.73[-2.58; -0.89]	
	5,000 JAU	118	4.49	-2.19[-2.99; -1.38]	
	10,000 JAU	108	4.71	-1.97[-2.79; -1.14]	
Class 4	プラセボ	82	6.68	－	
	2,000 JAU	89	6.53	-0.15[-1.22; 0.92]	
	5,000 JAU	91	5.02	-1.67[-2.73; -0.60]	
	10,000 JAU	81	4.80	-1.89[-2.98; -0.79]	
Class 5・6	プラセボ	46	8.37	－	
	2,000 JAU	61	4.83	-3.54[-4.85; -2.24]	
	5,000 JAU	46	4.85	-3.52[-4.91; -2.12]	
	10,000 JAU	56	4.99	-3.38[-4.71; -2.05]	

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。
引用元：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-41

表 2.7.3.4-17　　スギ特異的 IgE 抗体 Class 別の期間 A における TNOSMS（FAS）

線形モデルによる解析

スギ特異的 IgE 抗体 Class	投与群	例数	最小二乗平均値	プラセボとの差 [95%CI]	交互作用項の p 値
Class 3	プラセボ	129	9.14	－	0.0105
	2,000 JAU	98	6.60	-2.54[-3.71; -1.38]	
	5,000 JAU	118	5.94	-3.20[-4.31; -2.09]	
	10,000 JAU	108	6.23	-2.91[-4.05; -1.78]	
Class 4	プラセボ	82	9.38	－	
	2,000 JAU	89	8.61	-0.77[-2.25; 0.70]	
	5,000 JAU	91	6.57	-2.81[-4.28; -1.34]	
	10,000 JAU	81	6.26	-3.12[-4.63; -1.60]	
Class 5・6	プラセボ	46	11.61	－	
	2,000 JAU	61	6.35	-5.26[-7.13; -3.40]	
	5,000 JAU	46	6.75	-4.86[-6.85; -2.87]	
	10,000 JAU	56	6.58	-5.02[-6.92; -3.12]	

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。
引用元：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-42

2.7.3.4.3.3　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，投与群ごとの期間 A における 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）（表 2.7.3.4-18）。

期間 A における TNOSMS についても TNSMS と同様の結果であった（交互作用項の p 値:0.1341）（表 2.7.3.4-19）。

表 2.7.3.4-18　　重複感作数別の期間 A における TNSMS（FAS）

線形モデルによる解析

重複感作数	投与群	例数	最小二乗平均値	プラセボとの差 [95%CI]	交互作用項の p 値
0	プラセボ	34	7.63	－	0.1195
	2,000 JAU	34	4.71	-2.92[-4.70; -1.14]	
	5,000 JAU	27	4.90	-2.73[-4.63; -0.84]	
	10,000 JAU	27	5.65	-1.98[-3.88; -0.09]	
1・2	プラセボ	148	7.27	－	
	2,000 JAU	133	5.71	-1.56[-2.35; -0.76]	
	5,000 JAU	126	4.57	-2.69[-3.50; -1.88]	
	10,000 JAU	147	4.79	-2.47[-3.25; -1.70]	
3 以上	プラセボ	75	6.12	－	
	2,000 JAU	81	5.44	-0.68[-1.71; 0.35]	
	5,000 JAU	102	4.91	-1.22[-2.19; -0.24]	
	10,000 JAU	71	4.50	-1.62[-2.68; -0.56]	

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。
スギ特異的 IgE 以外の特異的 IgE の Class が 2 以上の場合には，重複感作ありと判断した。
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。
引用元：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-43

表 2.7.3.4-19　　重複感作数別の期間 A における TNOSMS（FAS）

線形モデルによる解析

重複感作数	投与群	例数	最小二乗平均値	プラセボとの差 [95%CI]	交互作用項の p 値
0	プラセボ	34	10.12	－	0.1341
	2,000 JAU	34	6.07	-4.05[-6.46; -1.63]	
	5,000 JAU	27	6.30	-3.82[-6.38; -1.25]	
	10,000 JAU	27	7.56	-2.56[-5.12; 0.01]	
1・2	プラセボ	148	10.14	－	
	2,000 JAU	133	7.66	-2.48[-3.60; -1.37]	
	5,000 JAU	126	6.16	-3.98[-5.11; -2.85]	
	10,000 JAU	147	6.38	-3.76[-4.85; -2.67]	
3 以上	プラセボ	75	8.50	－	
	2,000 JAU	81	7.09	-1.41[-2.83; 0.01]	
	5,000 JAU	102	6.51	-2.00[-3.34; -0.65]	
	10,000 JAU	71	5.72	-2.78[-4.25; -1.31]	

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。
スギ特異的 IgE 以外の特異的 IgE の Class が 2 以上の場合には，重複感作ありと判断した。
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。
引用元：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-44

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

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

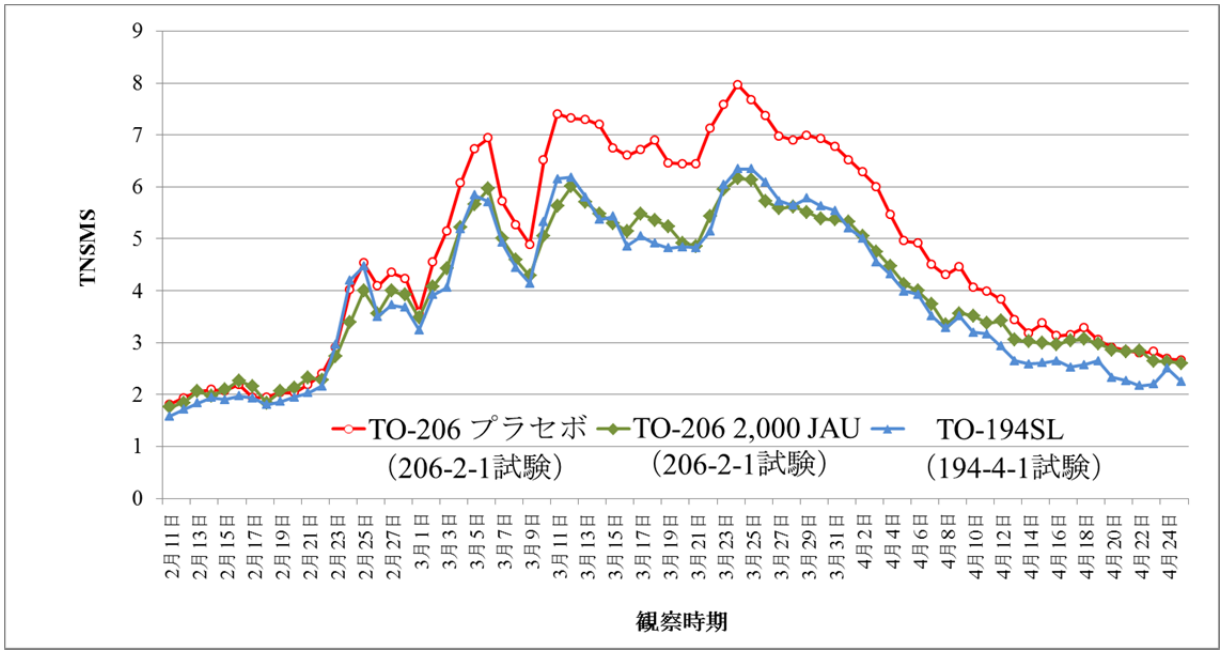
TO-194SL 製造販売後臨床試験（194-4-1 試験）は，スギ花粉症患者を対象として，TO-194SL 製剤（維持用量：2,000 JAU）を最大 33 ヵ月間投与して，TO-194SL の長期投与時並びに投与終了後の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験であるが，206-2-1 試験と同一の時期に並行して実施していることから TO-206 錠と TO-194SL 製剤の有効性の比較のために用いた。

本項では，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，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，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 2.7.3.4-9 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 2.7.3.4-9　　期間 C における TO-206 2,000 JAU 及び TO-194SL の TNSMS の推移（FAS）

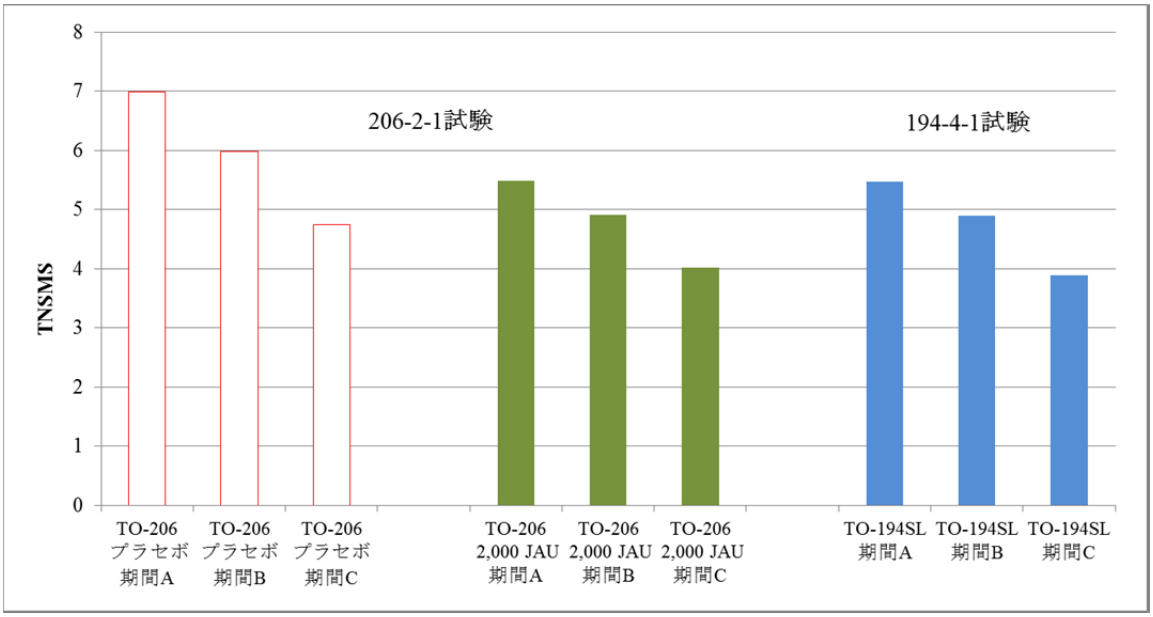


引用元：CTD5.3.5.1-1 の図 11.4-1，CTD5.3.5.4-2 の図 5-1

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 2.7.3.4-10 及び表 2.7.3.4-20 に示した。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 2.7.3.4-10　　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：CTD5.3.5.1-1 の図 11.4-1，CTD5.3.5.4-2 の図 7-2

表 2.7.3.4-20　　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：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-1，CTD5.3.5.1-1 の 14.2.5.1.2，CTD5.3.5.1-1 の 14.2.5.1.4，CTD5.3.5.4-2 の表 5-3

2.7.3.4.4.2　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 2.7.3.4-21 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。一方，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 2.7.3.4-21　　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：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-1，CTD5.3.5.4-1 の表 11.4-1，CTD5.3.5.4-1 の 14.2.8.1.2

2.7.3.4.4.3　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。

2.7.3.5　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

(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) 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。

(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

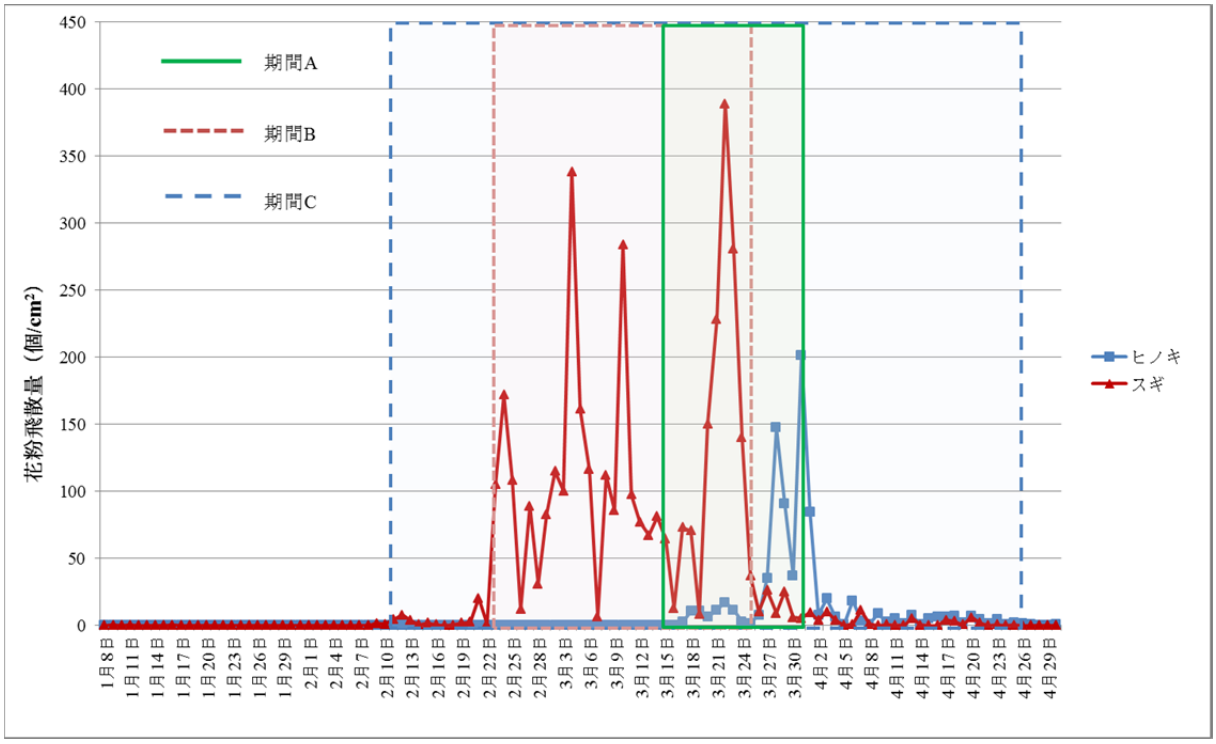
日 1 回投与することが妥当であると判断した。

2.7.3.6　効果の持続，耐薬性

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ことが知られており，これまで本邦で行われた SLIT の臨床研究において，長期間の投与の方が，有効性が高まることを示唆するデータが得られている[13), 14), 15), 16)]。また，194-3-1 試験では，プラセボ群に対する改善の程度は 2 シーズン目の方が 1 シーズン目より高いことが示されており，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ている[17)]。したがって，TO-206 錠においても，長期間投与した方がその有効性が高まると考えられる。

2.7.3.7　付録

付録 2.7.3.7-1　　スギ及びヒノキの花粉飛散状況（2015 年）



付録 2.7.3.7-2　　その他の副次評価項目のまとめ（FAS）

項目	解析方法	評価期間	最小二乗平均値				2,000 JAU vs プラセボ		5,000 JAU vs プラセボ		10,000 JAU vs プラセボ	
			プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	最小二乗平均値の差	p 値	最小二乗平均値の差	p 値	最小二乗平均値の差	p 値
TNSMS	a	B	5.98	4.91	4.33	4.37	-1.07	<.0001	-1.65	<.0001	-1.61	<.0001
		C	4.74	4.01	3.53	3.57	-0.73	0.0004	-1.21	<.0001	-1.16	<.0001
TNOSMS	a	B	8.45	6.67	5.82	5.77	-1.78	<.0001	-2.63	<.0001	-2.68	<.0001
		C	6.41	5.24	4.61	4.61	-1.17	<.0001	-1.80	<.0001	-1.80	<.0001
TOSMS	a	A	2.68	1.77	1.57	1.52	-0.91	<.0001	-1.11	<.0001	-1.16	<.0001
		B	2.47	1.76	1.49	1.40	-0.71	<.0001	-0.98	<.0001	-1.07	<.0001
		C	1.67	1.23	1.08	1.03	-0.44	<.0001	-0.59	<.0001	-0.64	<.0001
TNSS	a	A	6.01	4.95	4.51	4.43	-1.06	<.0001	-1.50	<.0001	-1.58	<.0001
		B	5.27	4.50	4.14	4.09	-0.76	<.0001	-1.12	<.0001	-1.18	<.0001
		C	4.22	3.70	3.40	3.37	-0.52	0.0017	-0.82	<.0001	-0.85	<.0001
TOSS	a	A	2.18	1.53	1.41	1.38	-0.65	<.0001	-0.77	<.0001	-0.81	<.0001
		B	2.02	1.50	1.33	1.26	-0.52	<.0001	-0.69	<.0001	-0.75	<.0001
		C	1.40	1.07	0.98	0.95	-0.32	<.0001	-0.42	<.0001	-0.45	<.0001
TNOSS	a	A	8.19	6.48	5.92	5.81	-1.71	<.0001	-2.27	<.0001	-2.38	<.0001
		B	7.29	6.00	5.48	5.36	-1.28	<.0001	-1.81	<.0001	-1.93	<.0001
		C	5.62	4.78	4.38	4.32	-0.84	0.0002	-1.24	<.0001	-1.30	<.0001
TNOMS	a	A	1.47	0.78	0.39	0.51	-0.69	<.0001	-1.08	<.0001	-0.96	<.0001
		B	1.17	0.66	0.34	0.42	-0.50	<.0001	-0.82	<.0001	-0.75	<.0001
		C	0.79	0.46	0.23	0.29	-0.33	<.0001	-0.56	<.0001	-0.50	<.0001
くしゃみスコア	a	A	2.06	1.77	1.60	1.61	-0.29	0.0002	-0.45	<.0001	-0.45	<.0001
		B	1.88	1.67	1.51	1.51	-0.21	0.0018	-0.37	<.0001	-0.37	<.0001
		C	1.51	1.35	1.23	1.24	-0.16	0.0042	-0.28	<.0001	-0.27	<.0001
鼻汁スコア	a	A	2.29	1.92	1.75	1.76	-0.38	<.0001	-0.54	<.0001	-0.53	<.0001
		B	2.02	1.75	1.61	1.65	-0.28	0.0005	-0.42	<.0001	-0.37	<.0001
		C	1.63	1.46	1.33	1.37	-0.17	0.0103	-0.30	<.0001	-0.26	0.0002
鼻閉スコア	a	A	1.66	1.27	1.15	1.06	-0.39	<.0001	-0.51	<.0001	-0.60	<.0001
		B	1.36	1.09	1.03	0.93	-0.28	0.0003	-0.33	<.0001	-0.43	<.0001
		C	1.08	0.89	0.83	0.76	-0.18	0.0045	-0.25	0.0001	-0.32	<.0001
日常生活支障度スコア	a	A	1.62	1.31	1.16	1.12	-0.31	<.0001	-0.46	<.0001	-0.50	<.0001
		B	1.39	1.18	1.05	1.00	-0.21	0.0014	-0.34	<.0001	-0.39	<.0001
		C	1.06	0.93	0.83	0.79	-0.13	0.0136	-0.23	<.0001	-0.28	<.0001
眼の痒みスコア	a	A	1.39	1.05	0.97	0.91	-0.34	<.0001	-0.42	<.0001	-0.48	<.0001
		B	1.32	1.05	0.94	0.87	-0.27	<.0001	-0.38	<.0001	-0.45	<.0001
		C	0.91	0.75	0.69	0.65	-0.16	0.0006	-0.22	<.0001	-0.26	<.0001
涙目スコア	a	A	0.79	0.48	0.44	0.47	-0.31	<.0001	-0.35	<.0001	-0.32	<.0001
		B	0.69	0.45	0.39	0.39	-0.24	<.0001	-0.30	<.0001	-0.30	<.0001
		C	0.49	0.33	0.29	0.30	-0.16	<.0001	-0.20	<.0001	-0.19	<.0001
フェキソフェナジン塩酸塩又はロラタジン薬物スコア	a	A	0.59	0.36	0.13	0.23	-0.23	0.0006	-0.46	<.0001	-0.35	<.0001
		B	0.44	0.27	0.11	0.19	-0.17	0.0010	-0.33	<.0001	-0.25	<.0001
		C	0.31	0.20	0.07	0.13	-0.11	0.0027	-0.24	<.0001	-0.18	<.0001
トラマゾリン塩酸塩薬物スコア	a	A	0.39	0.18	0.10	0.14	-0.21	0.0001	-0.28	<.0001	-0.25	<.0001
		B	0.28	0.14	0.08	0.09	-0.14	0.0004	-0.20	<.0001	-0.18	<.0001
		C	0.21	0.11	0.06	0.07	-0.10	0.0011	-0.15	<.0001	-0.14	<.0001
ケトチフェンフマル酸塩薬物スコア	a	A	0.50	0.24	0.16	0.14	-0.26	<.0001	-0.34	<.0001	-0.35	<.0001
		B	0.45	0.25	0.15	0.14	-0.20	<.0001	-0.30	<.0001	-0.31	<.0001
		C	0.27	0.16	0.10	0.09	-0.11	0.0002	-0.17	<.0001	-0.19	<.0001

評価期間：A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 15 日～3 月 31 日），B：スギ花粉本格飛散期間（2 月 23 日～3 月 25 日），C：スギ花粉全飛散期間（2 月 11 日～4 月 25 日）
解析方法：a；線形モデルによる解析
TNSMS：総合鼻症状薬物スコア，TNOSMS：総合鼻眼症状薬物スコア，TOSMS：総合眼症状薬物スコア，TNSS：総合鼻症状スコア，TOSS：総合眼症状スコア，TNOSS：総合鼻眼症状スコア，TNOMS：総合鼻眼薬物スコア
引用元：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-47

付録 2.7.3.7-2　　その他の副次評価項目のまとめ（FAS）　（続き）

項目		解析方法	評価期間	レスキュー薬累積使用回数の中央値				2,000 JAU vs プラセボ		5,000 JAU vs プラセボ		10,000 JAU vs プラセボ	
				プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	HL 推定値[*1]	p 値[*2]	HL 推定値[*1]	p 値[*2]	HL 推定値[*1]	p 値[*2]
フェキソフェナジン塩酸塩又はロラタジン累積使用回数		b	C	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0003	0.00	<.0001	0.00	<.0001
トラマゾリン塩酸塩累積使用回数		b	C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0015	0.00	<.0001	0.00	<.0001
ケトチフェンフマル酸塩累積使用回数		b	C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	<.0001	0.00	<.0001	0.00	<.0001
項目		解析方法	評価期間	割合[*3]				2,000 JAU vs プラセボ		5,000 JAU vs プラセボ		10,000 JAU vs プラセボ	
				プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値
レスキュー薬無使用被験者の割合		c	A	47.9	61.7	69.8	73.5	1.75	0.0019	2.52	<.0001	3.02	<.0001
			B	43.2	57.3	62.4	66.5	1.76	0.0016	2.18	<.0001	2.61	<.0001
			C	40.5	54.0	58.0	62.4	1.73	0.0023	2.03	<.0001	2.45	<.0001
レスキュー薬 7 日以内使用被験者の割合		c	C	57.2	76.2	83.5	82.0	2.40	<.0001	3.79	<.0001	3.42	<.0001
項目		解析方法	評価期間	割合[*4]				2,000 JAU vs プラセボ		5,000 JAU vs プラセボ		10,000 JAU vs プラセボ	
				プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値
Well day の割合		d	A	21.3	30.9	33.5	40.2	1.65	0.0018	1.86	<.0001	2.48	<.0001
			B	27.3	33.6	38.4	43.8	1.35	0.0200	1.66	<.0001	2.08	<.0001
			C	45.2	49.5	53.9	57.8	1.19	0.0879	1.42	0.0002	1.66	<.0001
Severe symptom day の割合		d	A	33.6	22.0	13.3	15.1	0.56	0.0002	0.30	<.0001	0.35	<.0001
			B	27.1	18.8	12.0	12.8	0.62	0.0011	0.37	<.0001	0.40	<.0001
			C	18.8	12.9	8.1	9.2	0.64	0.0016	0.38	<.0001	0.44	<.0001
項目		解析方法	評価期間	割合[*3]				2,000 JAU vs プラセボ		5,000 JAU vs プラセボ		10,000 JAU vs プラセボ	
				プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値
寛解割合		c	A	16.3	21.4	26.7	31.4	1.39	0.1493	1.86	0.0048	2.35	<.0001
補足的寛解割合	1	c	A	30.4	37.9	45.5	51.4	1.40	0.0739	1.91	0.0004	2.43	<.0001
	2	c	A	23.7	36.7	40.4	49.0	1.86	0.0016	2.18	<.0001	3.08	<.0001
	3	c	A	34.6	48.4	54.1	59.6	1.77	0.0018	2.23	<.0001	2.78	<.0001
	4	c	A	40.9	65.7	67.5	71.0	2.78	<.0001	3.00	<.0001	3.55	<.0001
	5	c	A	64.2	84.7	87.5	87.3	3.08	<.0001	3.89	<.0001	3.85	<.0001
	6	c	A	16.7	21.4	27.1	32.7	1.35	0.1850	1.85	0.0050	2.41	<.0001
	7	c	A	30.7	39.9	47.1	53.5	1.50	0.0313	2.00	0.0002	2.59	<.0001
	8	c	A	43.2	69.4	71.0	73.5	2.98	<.0001	3.22	<.0001	3.64	<.0001
	9	c	A	70.4	87.9	91.4	90.6	3.05	<.0001	4.45	<.0001	4.05	<.0001
	10	c	A	3.1	8.5	4.3	9.8	2.88	0.0129	1.40	0.4744	3.38	0.0036
	11	c	A	36.2	48.0	57.3	61.2	1.63	0.0074	2.36	<.0001	2.78	<.0001

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

解析方法：b；ノンパラメトリックな解析，c；ロジスティック回帰モデルによる解析，d；一般化線形モデルによる解析

*1：Hodges-Lehmann 推定値，*2：Wilcoxon 順位和検定に基づく p 値，*3：ロジスティック回帰モデルに基づく推定値，*4：一般化線形モデルに基づく推定値

寛解割合の定義，期間 A の TNSMS の平均値が 3 点未満

補足的寛解割合の定義，1：TNSMS が 4 点未満，2：TNOSMS が 5 点未満，3：TNOSMS が 6 点未満，4：TOSMS が 2 点未満，5：TOSMS が 3 点未満，6：TNSS が 3 点未満，7：TNSS が 4 点未満，8：TOSS が 2 点未満，9：TOSS が 3 点未満，10：すべて Well day，11：Severe symptom day が 0 日

引用元：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-47

付録 2.7.3.7-2　　その他の副次評価項目のまとめ（FAS）　（続き）

項目	解析方法	評価	5 段階評価での被験者の分布（%）				2,000 JAU vs プラセボ	5,000 JAU vs プラセボ	10,000 JAU vs プラセボ
			プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	p 値[*2]	p 値[*2]	p 値[*2]
医師による総合評価（Visit 13）	e	良い	16.5	31.7	37.1	35.7	<.0001	<.0001	<.0001
		少し良い	32.2	35.4	36.7	38.6			
		普通	25.9	18.7	19.5	17.8			
		少し悪い	16.9	9.3	3.2	5.8			
		悪い	8.6	4.9	3.6	2.1			
被験者による総合評価（Visit 13）	e	良い	15.7	35.0	40.2	45.2	<.0001	<.0001	<.0001
		少し良い	43.5	42.3	40.6	35.7			
		普通	17.3	13.4	10.8	12.4			
		少し悪い	11.4	5.7	6.4	5.4			
		悪い	12.2	3.7	2.0	1.2			
項目	解析方法	評価	5 段階評価での被験者の分布（%）				2,000 JAU vs プラセボ	5,000 JAU vs プラセボ	10,000 JAU vs プラセボ
			プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	p 値[*2]	p 値[*2]	p 値[*2]
QOL の総括的状態（[redacted]月[redacted]日）	e	0 晴れ晴れ	0.0	2.8	2.7	3.3	<.0001	<.0001	<.0001
		1	14.1	21.7	19.5	23.7			
		2	29.1	39.6	41.2	39.3			
		3	44.1	30.9	34.4	29.4			
		4 泣きたい	12.8	5.1	2.3	4.3			
QOL の総括的状態（[redacted]月[redacted]日）	e	0 晴れ晴れ	1.8	1.4	6.5	5.3	<.0001	<.0001	<.0001
		1	16.4	29.4	24.4	31.7			
		2	33.2	37.2	38.2	33.2			
		3	35.8	28.0	29.0	25.5			
		4 泣きたい	12.8	4.1	1.8	4.3			
項目	解析方法	評価	平均値				2,000 JAU vs プラセボ	5,000 JAU vs プラセボ	10,000 JAU vs プラセボ
			プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	p 値[*5]	p 値[*5]	p 値[*5]
QOL の領域別スコア（[redacted]月[redacted]日）	a	日常生活	1.45	1.06	1.03	1.04	<.0001	<.0001	<.0001
		戸外行動	1.54	1.11	1.14	1.09	<.0001	0.0002	<.0001
		社会生活	1.02	0.73	0.69	0.77	0.0006	0.0001	0.0032
		睡眠	1.42	1.00	0.89	0.90	<.0001	<.0001	<.0001
		身体	1.54	1.11	1.05	1.07	<.0001	<.0001	<.0001
		精神生活	1.35	1.00	0.94	0.95	0.0005	<.0001	<.0001
QOL の領域別スコア（[redacted]月[redacted]日）	a	日常生活	1.37	1.05	0.95	0.96	0.0008	<.0001	<.0001
		戸外行動	1.40	1.04	1.03	1.01	0.0009	0.0006	0.0003
		社会生活	0.99	0.69	0.64	0.69	0.0003	<.0001	0.0003
		睡眠	1.42	0.90	0.75	0.84	<.0001	<.0001	<.0001
		身体	1.48	1.09	0.90	0.97	0.0003	<.0001	<.0001
		精神生活	1.23	0.89	0.80	0.84	0.0007	<.0001	0.0001

解析方法：a；線形モデルによる解析，e；Wilcoxon 順位和検定による群間対比較
*2：Wilcoxon 順位和検定に基づく p 値，*5：線形モデルに基づく p 値
引用元：CTD5.3.5.1-1 の表 11.4-47

参考文献

1) 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)）

2) 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 11)）

3) Cox L, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127(1 Suppl): S1-55. （5.4 参考文献 13)）

4) Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA^{2}LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. Allergy. 2010; 65: 1525-30. （5.4 参考文献 14)）

5) 岡本美孝, 藤枝重治, 太田伸男, 岡野光博, 上條篤, 後藤穣, 他. アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針. 日鼻誌. 2012; 51: 119-54. （5.4 参考文献 15)）

6) WAO position paper, Sub-lingual immunotherapy. World Allergy Organization Position Paper 2009. WAO Journal. November 2009; 233-81. （5.4 参考文献 5)）

7) Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123: 167-73. （5.4 参考文献 8)）

8) Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123: 160-6. （5.4 参考文献 16)）

9) Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 64-71, 71.e1-4. （5.4 参考文献 10)）

10) 湯田厚司, 宮本由起子, 荻原仁美, 服部玲子, 大久保公裕. 小児スギ花粉症に対する抗原特異的舌下免疫療法. アレルギー. 2009; 58: 124-32. （5.4 参考文献 17)）

11) Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. EMEA CHMP/EWP/18504/2006, London, 20 November 2008. （5.4 参考文献 6)）

12) 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)）

13) スギ花粉症の舌下減感作療法の臨床研究報告書. 2009; 10 月 東京都福祉保健局発行. （5.4 参考文献 18)）

14) 藤枝重治, 野口恵美子, 牧野友香, 湯田厚司. リアルタイムモニター飛散数の情報のあり方の研究と舌下ペプチド・アジュバント療法の臨床研究, 舌下免疫療法における網羅的蛋白解析と経年的効果の検討. 厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）総括研究報告書. 2009 年 3 月; 183-6. （5.4 参考文献 19)）

15) Fujimura T, Yonekura S, Horiguchi S, Taniguchi Y, Saito A, Yasueda H, et al. Increase of regulatory T cells and the ratio of specific IgE to total IgE are candidates for response monitoring or prognostic biomarkers in 2-year sublingual immunotherapy (SLIT) for Japanese cedar pollinosis. Clin Immunol. 2011; 139: 65-74. （5.4 参考文献 20)）

16) 岡本美孝. スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性, 効果予測法の確立研究, スギ花粉エキスによる舌下免疫療法の有効性とバイオマーカーの検討. 厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）分担研究報告書 2011 年 3 月; 9-11.（5.4 参考文献 21)）

17) Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, Hashiguchi K, Goto M, Otsuka T, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. Int Arch Allergy Immunol. 2015; 166: 177-88. （5.4 参考文献 4)）

2.7 臨床概要

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

本項では，TO-206 第 II/III 相臨床試験（206-2-1 試験）を評価資料とした。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（CTD 2.7.2 参照）。

206-2-1 試験 1 試験の概略を表 2.7.4.1-1 に示した。

206-2-1 試験は，5～64 歳のスギ花粉症患者を対象とした無作為化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。

表 2.7.4.1-1　　206-2-1 試験の概略

試験の相（資料区分）	試験番号/使用製剤	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	群数/投与量	被験者数	資料添付場所	試験の進行状況
第 II/III 相*（評価資料）	206-2-1/TO-206 錠	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

*：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。

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

206-2-1 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，安全性に関する調査が実施された症例」とした。

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。

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。

本項における有害事象の調査期間は，治験薬投与開始後から Visit 16（20[redacted]年[redacted]月観察日）又は中止時検査終了時までとした。

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。

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）への読み替えを行った。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。

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。

有害事象の重篤度は，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（PT）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。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　安全性解析対象集団

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。

2.7.4.1.2.2　治験薬が投与された被験者数，期間，用量

206-2-1 試験の全年齢層（5～64 歳）における期間ごとの治験薬が投与された被験者数の要約を表 2.7.4.1-2 に示した。

Visit 16（20[redacted]年[redacted]月観察日）時点でいずれの投与群においても約 80%の被験者が 52 週間を超える投薬を受けた。全被験者の平均投与日数は 365.8 日であった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.1.1.3 参照）。

小児（5～17 歳）では，Visit 16（20[redacted]年[redacted]月観察日）時点でいずれの投与群においても約 60%の被験者が 52 週間を超える投薬を受けた（CTD 5.3.5.1-1 の表 12.1-3 参照）。小児（5～17 歳）被験者のエントリーが遅かったため，52 週間に到達した小児（5～17 歳）被験者の割合は全被験者と比較して少なかった。

また，服薬率に関しては，いずれの投与群においても，ほとんどの被験者で 80%以上の服薬率であった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.1.2.2 参照）。

表 2.7.4.1-2　　全年齢層（5～64 歳）における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

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

206-2-1 試験における全年齢層（5～64 歳）の安全性解析対象集団の主な被験者背景を表 2.7.4.1-3 に示した。

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（CTD 5.3.5.1-1 の表 12.1-5 参照）。

表 2.7.4.1-3　　全年齢層（5～64 歳）の主な被験者背景（安全性解析対象集団，206-2-1 試験）

項目		プラセボ（259 例）	2,000 JAU（260 例）	5,000 JAU（264 例）	10,000 JAU（259 例）	合計（1042 例）
性別	男	110(42.5%)	108(41.5%)	120(45.5%)	113(43.6%)	451(43.3%)
	女	149(57.5%)	152(58.5%)	144(54.5%)	146(56.4%)	591(56.7%)
年齢（歳）	5 - 17	49(18.9%)	56(21.5%)	49(18.6%)	46(17.8%)	200(19.2%)
	18 - 29	27(10.4%)	23(8.8%)	35(13.3%)	32(12.4%)	117(11.2%)
	30 - 39	63(24.3%)	53(20.4%)	65(24.6%)	50(19.3%)	231(22.2%)
	40 - 49	85(32.8%)	94(36.2%)	81(30.7%)	91(35.1%)	351(33.7%)
	50 - 64	35(13.5%)	34(13.1%)	34(12.9%)	40(15.4%)	143(13.7%)
	Mean±SD	34.6±14.7	34.8±15.1	34.5±15.0	35.6±15.4	34.9±15.0
身長（cm）	Mean±SD	159.87±13.59	158.79±13.80	158.71±15.42	159.09±14.59	159.11±14.36
体重（kg）	Mean±SD	55.27±15.27	55.23±15.21	54.70±16.63	54.32±14.81	54.88±15.48
収縮期血圧（mmHg）	Mean±SD	111.0±15.1	110.4±13.4	111.2±14.6	110.2±13.2	110.7±14.1
拡張期血圧（mmHg）	Mean±SD	68.0±12.2	66.8±10.1	67.4±12.4	67.5±11.0	67.4±11.5
脈拍数（回/min）	Mean±SD	72.2±11.0	74.6±10.9	72.5±11.9	73.2±10.4	73.1±11.1
罹病期間（年）	<5	30(11.6%)	19(7.3%)	26(9.8%)	26(10.0%)	101(9.7%)
	5≤ <10	58(22.4%)	64(24.6%)	50(18.9%)	54(20.8%)	226(21.7%)
	10≤ <15	51(19.7%)	46(17.7%)	59(22.3%)	45(17.4%)	201(19.3%)
	15≤ <20	36(13.9%)	38(14.6%)	39(14.8%)	43(16.6%)	156(15.0%)
	20≤	84(32.4%)	93(35.8%)	90(34.1%)	91(35.1%)	358(34.4%)
	Mean±SD	15.0±9.2	15.9±9.4	16.1±9.5	16.1±9.6	15.8±9.4
免疫療法の治療歴	無	258(99.6%)	259(99.6%)	262(99.2%)	259(100.0%)	1038(99.6%)
	有	1(0.4%)	1(0.4%)	2(0.8%)	0(0.0%)	4(0.4%)
既往歴	無	213(82.2%)	210(80.8%)	200(75.8%)	196(75.7%)	819(78.6%)
	有	46(17.8%)	50(19.2%)	64(24.2%)	63(24.3%)	223(21.4%)
合併症	無	118(45.6%)	123(47.3%)	115(43.6%)	123(47.5%)	479(46.0%)
	有	141(54.4%)	137(52.7%)	149(56.4%)	136(52.5%)	563(54.0%)
スギ特異的 IgE 抗体	Class 3	129(49.8%)	104(40.0%)	123(46.6%)	114(44.0%)	470(45.1%)
	Class 4	84(32.4%)	92(35.4%)	95(36.0%)	85(32.8%)	356(34.2%)
	Class 5	35(13.5%)	41(15.8%)	33(12.5%)	40(15.4%)	149(14.3%)
	Class 6	11(4.2%)	23(8.8%)	13(4.9%)	20(7.7%)	67(6.4%)

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 12.1-4

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　有害事象の概略

206-2-1 試験で有害事象を発現した被験者例数の内訳を表 2.7.4.2-1 に示した。

全年齢層（5～64 歳）のすべての被験者 1042 例において，有害事象が 832 例（79.8%），副作用が 446 例（42.8%）に認められた。

死亡例はなかった。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。

重篤な有害事象が 15 例（1.4%）に認められたが，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 19 例（1.8%），治験薬の休薬に至った副作用（重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象を除く）が 15 例（1.4%）に認められた。

表 2.7.4.2-1　　有害事象を発現した被験者例数の内訳（206-2-1 試験）

全年齢層（5 - 64 歳）	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）		全被験者（1042 例）	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
有害事象	187	72.2	218	83.8	217	82.2	210	81.1	645	82.4	832	79.8
副作用	52	20.1	129	49.6	123	46.6	142	54.8	394	50.3	446	42.8
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	3	1.2	5	1.9	5	1.9	2	0.8	12	1.5	15	1.4
重篤な副作用	0	0.0	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）	4	1.5	9	3.5	5	1.9	13	5.0	27	3.4	31	3.0
治験薬の投与中止に至った有害事象[*1]	3	1.2	7	2.7	1	0.4	8	3.1	16	2.0	19	1.8
治験薬の休薬に至った副作用（投与中止に至った有害事象を除く）	1	0.4	3	1.2	4	1.5	7	2.7	14	1.8	15	1.4

N：発現例数，%：発現率

*1：本項目には含まれないが，重篤な有害事象のうちで投与中止に至ったものが 2,000 JAU 群で 1 例，5,000 JAU 群で 1 例，10,000 JAU 群で 1 例あった。

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-1

2.7.4.2.1.2　有害事象及び副作用の発現状況

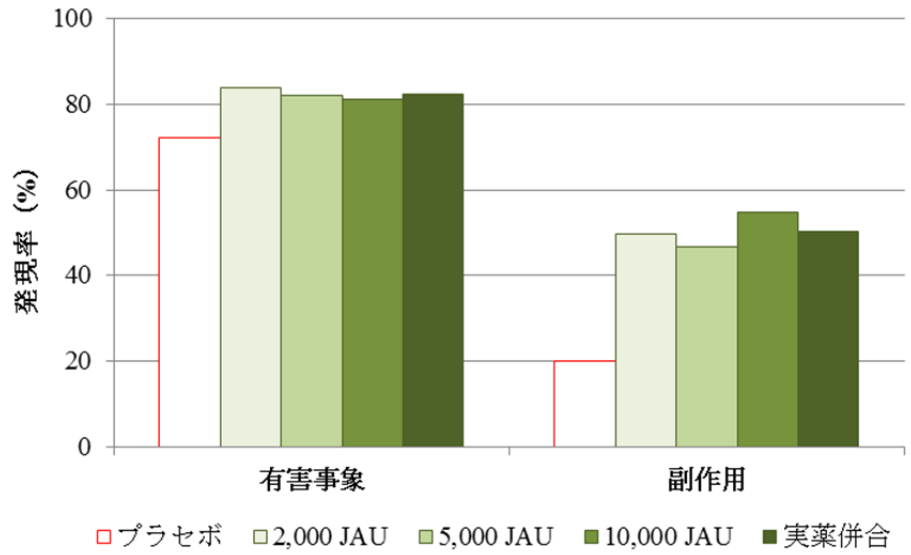
206-2-1 試験で発現した有害事象及び副作用の各発現率を図 2.7.4.2-1 に，発現状況の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。

有害事象発現率はプラセボ群（72.2%）に比べ，2,000 JAU 群（83.8%），5,000 JAU 群（82.2%），10,000 JAU 群（81.1%）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（762 件）に比べ，2,000 JAU 群（853 件），5,000 JAU 群（936 件），10,000 JAU 群（927 件）でやや多かった。

一方，副作用発現率はプラセボ群（20.1%）に比べ，2,000 JAU 群（49.6%），5,000 JAU 群（46.6%），10,000 JAU 群（54.8%）で高かった。また，副作用発現件数で見た場合にも，プラセボ群（119 件）に比べ，2,000 JAU 群（272 件），5,000 JAU 群（286 件），10,000 JAU 群（337 件）で多かった。

有害事象及び副作用の発現率は，いずれも実薬投与群間で大きな差はなかった。

図 2.7.4.2-1　　有害事象及び副作用の発現率（206-2-1 試験）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 12.2-1

表 2.7.4.2-2　　有害事象及び副作用の発現状況（206-2-1 試験）

	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（259 例）	762	187	72.2	119	52	20.1
2,000 JAU（260 例）	853	218	83.8	272	129	49.6
5,000 JAU（264 例）	936	217	82.2	286	123	46.6
10,000 JAU（259 例）	927	210	81.1	337	142	54.8
実薬併合（783 例）	2716	645	82.4	895	394	50.3

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-2

2.7.4.2.1.3　有害事象及び副作用の重症度

206-2-1 試験における有害事象及び副作用の重症度別の発現率を図 2.7.4.2-2 に，発現状況の要約を表 2.7.4.2-3 に示した。

(1) 有害事象の重症度

206-2-1 試験では，重症度が高度の有害事象は実薬投与群には発現しなかった。重症度が高度の有害事象がプラセボ群に 1 例（0.4%）1 件（腱断裂）発現し，重篤な有害事象となったが，治験薬との因果関係は否定された。

中等度の有害事象がプラセボ群に 9 例(3.5%)9 件, 2,000 JAU 群に 17 例(6.5%)17 件, 5,000 JAU 群に 15 例（5.7%）16 件，10,000 JAU 群に 14 例（5.4%）15 件発現し，インフルエンザ等の感染症が多かった。

206-2-1 試験で発現したすべての有害事象のうち 98.3%（3420 件/3478 件）が軽度であった。

有害事象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) 副作用の重症度

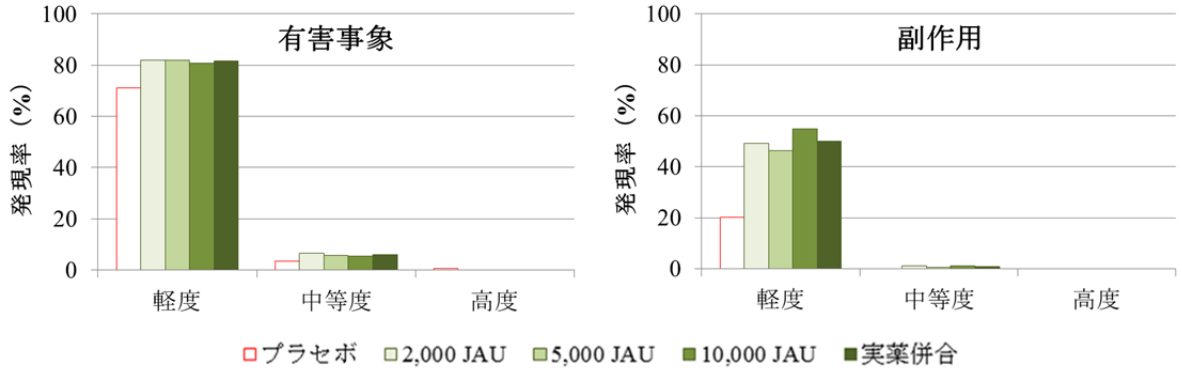
206-2-1 試験では，重症度が高度の副作用はなかった。

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。

図 2.7.4.2-2　　有害事象及び副作用の重症度別の発現率（206-2-1 試験）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 12.2-2，図 12.2-3

表 2.7.4.2-3　　有害事象及び副作用の重症度別の発現状況（206-2-1 試験）

	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（259 例）	752	184	71.0	9	9	3.5	1	1	0.4	119	52	20.1	0	0	0.0	0	0	0.0
2,000 JAU（260 例）	836	213	81.9	17	17	6.5	0	0	0.0	269	128	49.2	3	3	1.2	0	0	0.0
5,000 JAU（264 例）	920	216	81.8	16	15	5.7	0	0	0.0	285	122	46.2	1	1	0.4	0	0	0.0
10,000 JAU（259 例）	912	209	80.7	15	14	5.4	0	0	0.0	333	142	54.8	4	3	1.2	0	0	0.0
実薬併合（783 例）	2668	638	81.5	48	46	5.9	0	0	0.0	887	392	50.1	8	7	0.9	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 12.2-7，表 12.2-8

2.7.4.2.1.4　比較的よく見られる有害事象及び副作用

(1) 比較的頻度の高い有害事象

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）を表 2.7.4.2-4 に示した。

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。

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 2.7.4.2-4　　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

(2) 比較的頻度の高い副作用

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副作用（比較的頻度の高い副作用）を表 2.7.4.2-5 に示した。

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。

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 2.7.4.2-5　　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

2.7.4.2.1.5　副作用の発現時期

206-2-1 試験における副作用の期間別発現件数を表 2.7.4.2-6 に示し，比較的頻度の高い副作用（実薬併合における発現率が 2%以上）の期間別発現件数を表 2.7.4.2-7 に示した。

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。

また，比較的頻度の高い副作用は，実薬併合で見ると治験薬投与開始 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。

表 2.7.4.2-6　　副作用の期間別発現件数（206-2-1 試験）

	≤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< ≤52 週		52 週<		計	
	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%
プラセボ（259 例）	63	52.9	18	15.1	19	16.0	5	4.2	6	5.0	4	3.4	3	2.5	1	0.8	0	0.0	119	100.0
2,000 JAU（260 例）	170	62.5	64	23.5	16	5.9	9	3.3	7	2.6	3	1.1	1	0.4	2	0.7	0	0.0	272	100.0
5,000 JAU（264 例）	165	57.7	68	23.8	30	10.5	6	2.1	10	3.5	2	0.7	3	1.0	1	0.3	1	0.3	286	100.0
10,000 JAU（259 例）	180	53.4	101	30.0	40	11.9	8	2.4	5	1.5	2	0.6	1	0.3	0	0.0	0	0.0	337	100.0
実薬併合（783 例）	515	57.5	233	26.0	86	9.6	23	2.6	22	2.5	7	0.8	5	0.6	3	0.3	1	0.1	895	100.0
全被験者（1042 例）	578	57.0	251	24.8	105	10.4	28	2.8	28	2.8	11	1.1	8	0.8	4	0.4	1	0.1	1014	100.0

E：発現件数，E%：全発現件数に対する割合
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-10

表 2.7.4.2-7　　比較的頻度の高い副作用（実薬併合で発現率 2%以上）の期間別発現件数（206-2-1 試験）

副作用名 PT（MedDRA/JV[redacted]）	投与群	≤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< ≤52 週	52 週<	計
口腔浮腫	プラセボ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000 JAU	15	8	3	1	1	1	1	1	0	31
	5,000 JAU	14	20	5	1	0	1	0	0	0	41
	10,000 JAU	16	24	6	2	0	0	1	0	0	49
咽喉刺激感	プラセボ	6	0	0	1	0	0	1	0	0	8
	2,000 JAU	34	5	2	2	1	0	0	0	0	44
	5,000 JAU	26	7	0	0	1	0	0	1	1	36
	10,000 JAU	32	11	2	1	2	0	0	0	0	48
耳そう痒症	プラセボ	3	1	1	0	0	0	0	0	0	5
	2,000 JAU	26	5	1	0	0	0	0	0	0	32
	5,000 JAU	25	6	2	1	1	0	0	0	0	35
	10,000 JAU	31	9	1	0	0	0	0	0	0	41
口腔そう痒症	プラセボ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000 JAU	12	4	1	0	0	0	0	0	0	17
	5,000 JAU	19	6	3	0	1	0	1	0	0	30
	10,000 JAU	18	5	1	0	0	0	0	0	0	24
口腔内不快感	プラセボ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000 JAU	6	3	1	0	0	1	0	0	0	11
	5,000 JAU	11	5	2	2	0	0	0	0	0	20
	10,000 JAU	8	8	2	0	0	0	0	0	0	18
口腔咽頭不快感	プラセボ	2	0	1	0	0	0	0	0	0	3
	2,000 JAU	6	5	0	1	0	0	0	0	0	12
	5,000 JAU	4	3	5	0	2	1	0	0	0	15
	10,000 JAU	9	9	1	0	0	1	0	0	0	20
鼻漏	プラセボ	9	5	3	0	0	0	0	0	0	17
	2,000 JAU	7	4	0	1	0	0	0	0	0	12
	5,000 JAU	5	1	2	1	0	0	0	0	0	9
	10,000 JAU	10	3	3	1	1	0	0	0	0	18
口内炎	プラセボ	0	1	1	1	4	4	0	0	0	11
	2,000 JAU	4	2	1	1	1	1	0	1	0	11
	5,000 JAU	5	1	2	0	2	0	1	0	0	11
	10,000 JAU	1	3	4	0	1	0	0	0	0	9
眼そう痒症	プラセボ	3	2	2	0	1	0	0	0	0	8
	2,000 JAU	7	3	0	1	1	0	0	0	0	12
	5,000 JAU	7	0	0	0	0	0	0	0	0	7
	10,000 JAU	6	4	2	0	0	0	0	0	0	12
くしゃみ	プラセボ	3	1	1	0	0	0	0	0	0	5
	2,000 JAU	4	1	0	1	0	0	0	0	0	6
	5,000 JAU	5	2	0	0	0	0	0	0	0	7
	10,000 JAU	8	1	2	1	1	0	0	0	0	13
喉頭不快感	プラセボ	3	0	0	1	0	0	0	0	0	4
	2,000 JAU	4	2	0	0	0	0	0	0	0	6
	5,000 JAU	5	1	1	0	0	0	0	0	0	7
	10,000 JAU	3	3	2	1	0	0	0	0	0	9
鼻閉	プラセボ	10	1	1	0	0	0	0	0	0	12
	2,000 JAU	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	5,000 JAU	3	1	0	0	0	0	0	0	0	4
	10,000 JAU	5	3	2	0	0	0	0	0	0	10
そう痒症	プラセボ	3	0	1	0	0	0	0	0	0	4
	2,000 JAU	7	2	2	1	0	0	0	0	0	12
	5,000 JAU	4	1	0	0	1	0	0	0	0	6
	10,000 JAU	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3
口腔粘膜紅斑	プラセボ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000 JAU	1	3	0	0	0	0	0	0	0	4
	5,000 JAU	5	1	0	0	0	0	0	0	0	6
	10,000 JAU	2	6	0	0	0	0	0	0	0	8
比較的頻度の高い副作用の実薬併合合計		427	192	61	20	17	6	4	3	1	731
比較的頻度の高い副作用の合計		469	203	72	23	22	10	5	3	1	808

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-14

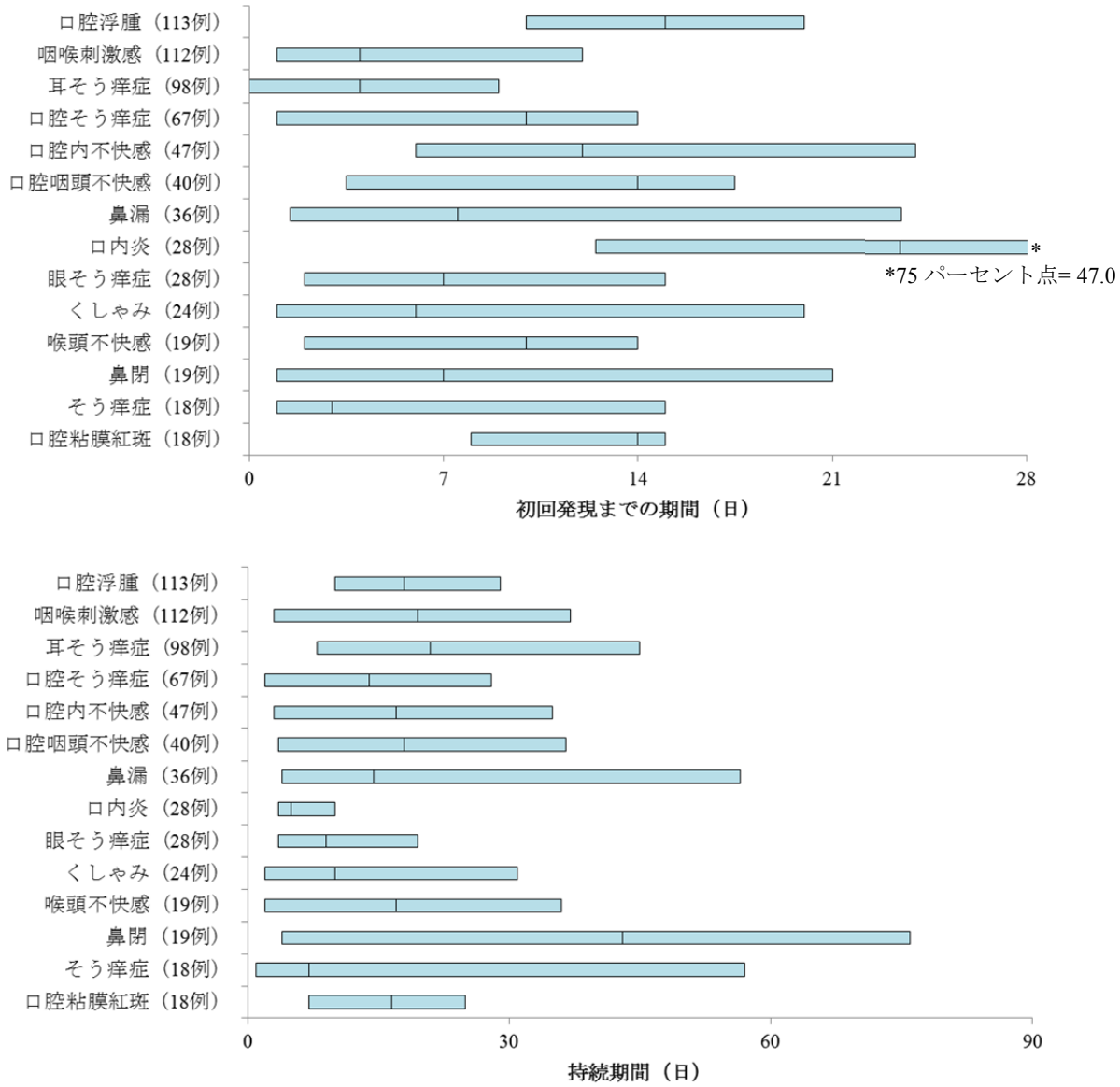
2.7.4.2.1.6　比較的頻度の高い副作用の初回発現までの期間及び持続期間

206-2-1 試験で発現した比較的頻度の高い副作用（実薬併合における発現率が 2%以上）について，実薬併合での初回発現までの期間及び持続期間を図 2.7.4.2-3 に示した。

初回発現までの期間は，いずれの事象も治験薬投与後比較的早い時期に発現した。

各事象の持続期間には幅が認められた。

図 2.7.4.2-3　　比較的頻度の高い副作用（実薬併合における発現率が 2%以上）の実薬併合での初回発現までの期間及び持続期間（206-2-1 試験）



括弧内の例数は，実薬併合での発現例数を示す。
グラフ左端：25 パーセント点，グラフ中：中央値，グラフ右端：75 パーセント点を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 12.2-4

2.7.4.2.1.7　投与開始 6 ヵ月以降の副作用発現状況

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 2.7.4.2-8 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 2.7.4.2-8　　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

2.7.4.2.1.8 死亡

206-2-1 試験において，死亡例はなかった。

2.7.4.2.1.9 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 2.7.4.2-9 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（表 2.7.4.2-1 参照）。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。

表 2.7.4.2-9　　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

†：情報公開時に置き換えた

2.7.4.2.1.10　他の重要な有害事象

(1) 投与中止の原因となった有害事象

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）の一覧を表 2.7.4.2-10 に示した。

投与中止の原因となった有害事象が，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（表 2.7.4.2-1 参照）。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。

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。

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。

表 2.7.4.2-10　　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

(2) 休薬の原因となった副作用

206-2-1 試験で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）の一覧を表 2.7.4.2-11 に示した。

休薬の原因となった副作用が，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（表 2.7.4.2-1 参照）。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。

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。

表 2.7.4.2-11　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

†：情報公開時に置き換えた

2.7.4.2.1.11　SOC 別副作用の発現状況及び内訳

206-2-1 試験において，実薬併合で 5%以上の発現率を示した SOC 別副作用の発現状況を表 2.7.4.2-12 に示した。

実薬併合で 5%以上の発現率を示した SOC 別副作用は，「胃腸障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」及び「耳および迷路障害」であり，これらの発現率は，プラセボ群に比べ，実薬併合においてはいずれも 10%以上高かった。

表 2.7.4.2-12　　実薬併合で 5%以上の発現率を示した SOC 別副作用の発現状況（206-2-1 試験）

副作用名 SOC （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	%
胃腸障害	21	10	3.9	93	65	25.0	136	83	31.4	131	93	35.9	360	241	30.8
呼吸器，胸郭および縦隔障害	62	32	12.4	99	69	26.5	88	57	21.6	133	82	31.7	320	208	26.6
耳および迷路障害	5	5	1.9	34	32	12.3	36	33	12.5	42	37	14.3	112	102	13.0

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 12.2-4

また，実薬併合で 5%以上の発現率を示した SOC 別副作用の内訳（上位 3 つの PT）を表 2.7.4.2-13 に示した。

ほとんどの副作用が投与部位に関連した局所反応であった。

表 2.7.4.2-13　　実薬併合で 5%以上の発現率を示した SOC 別副作用の内訳
（上位 3 つの PT，206-2-1 試験）

副作用名（MedDRA/J V[redacted]）		実薬併合（783 例）		
SOC	PT	発現件数	発現例数	発現率（%）
胃腸障害		360	241	30.8
	口腔浮腫	121	113	14.4
	口腔そう痒症	71	67	8.6
	口腔内不快感	49	47	6.0
呼吸器，胸郭および縦隔障害		320	208	26.6
	咽喉刺激感	128	112	14.3
	口腔咽頭不快感	47	40	5.1
	鼻漏	39	36	4.6
耳および迷路障害		112	102	13.0
	耳そう痒症	108	98	12.5
	耳痛	2	2	0.3
	耳不快感	2	2	0.3

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-6

2.7.4.2.1.12　層別解析

(1) 年齢区分別の有害事象の分析

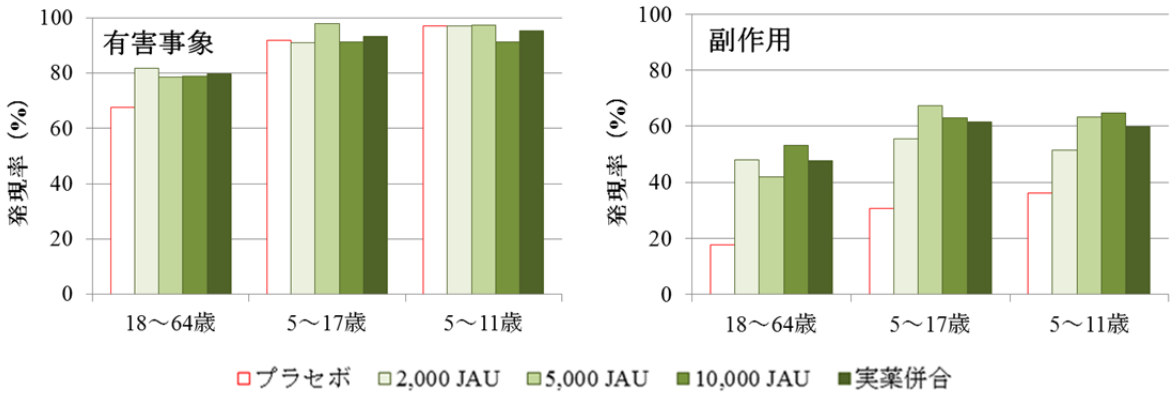
1) 有害事象及び副作用の発現状況（年齢区分別）

206-2-1 試験における年齢区分別の有害事象及び副作用の発現率を図 2.7.4.2-4 に，発現状況の要約を表 2.7.4.2-14 に示した。

有害事象発現率は，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。成人（18～64 歳）での各投与群の有害事象発現率は，プラセボ群に比べ実薬投与群で高かったが，小児（5～17 歳）での各投与群の有害事象発現率は，プラセボ群と実薬投与群で同様であった。実薬の投与群間で有害事象発現率に大きな差はなかった。また，低年齢層小児（5～11 歳）の各投与群の有害事象発現率は，小児（5～17 歳）の各投与群と同様であった。

副作用発現率においても，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。

図 2.7.4.2-4　　有害事象及び副作用の発現率（年齢区分別，206-2-1 試験）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 12.2-5

表 2.7.4.2-14　　有害事象及び副作用の発現状況（年齢区分別，206-2-1 試験）

	有害事象						副作用					
	18 - 64 歳（842 例）		5 - 17 歳（200 例）		5 - 11 歳（143 例）		18 - 64 歳（842 例）		5 - 17 歳（200 例）		5 - 11 歳（143 例）	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
プラセボ	142	67.6	45	91.8	35	97.2	37	17.6	15	30.6	13	36.1
2,000 JAU	167	81.9	51	91.1	34	97.1	98	48.0	31	55.4	18	51.4
5,000 JAU	169	78.6	48	98.0	37	97.4	90	41.9	33	67.3	24	63.2
10,000 JAU	168	78.9	42	91.3	31	91.2	113	53.1	29	63.0	22	64.7
実薬併合	504	79.7	141	93.4	102	95.3	301	47.6	93	61.6	64	59.8

N：発現例数，%：発現率
被験者数　18 - 64 歳　；プラセボ：210 例　2,000 JAU：204 例　5,000 JAU：215 例　10,000 JAU：213 例
5 - 17 歳　；プラセボ：49 例　2,000 JAU：56 例　5,000 JAU：49 例　10,000 JAU：46 例
5 - 11 歳　；プラセボ：36 例　2,000 JAU：35 例　5,000 JAU：38 例　10,000 JAU：34 例
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-18

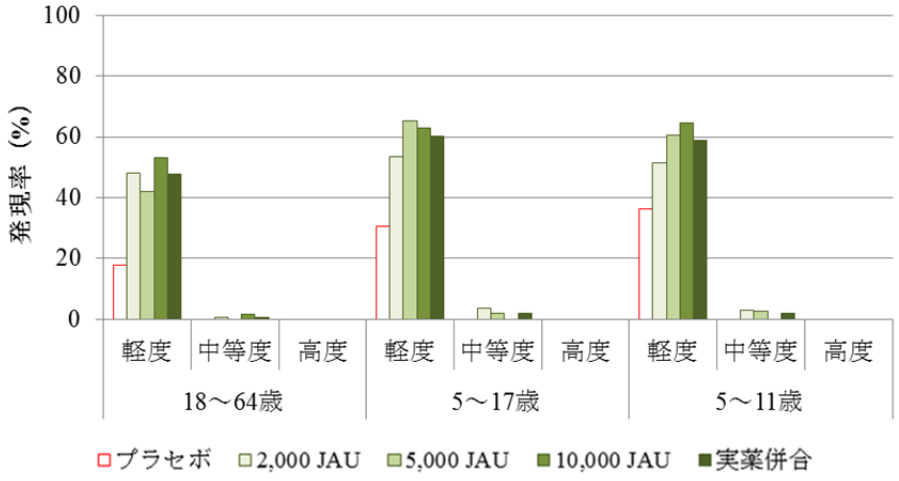
2) 副作用の重症度別発現状況（年齢区分別）

206-2-1 試験における年齢区分別の副作用の重症度別発現率を図 2.7.4.2-5 に，発現状況の要約を表 2.7.4.2-15 に示した。

いずれの年齢区分においても，発現した副作用のほとんどが軽度であった。

各年齢区分の実薬併合で発現した中等度の副作用は，成人（18～64 歳）においては 4 例（0.6%）5 件（2,000 JAU 群：喘息，10,000 JAU 群：悪心，咳嗽，眼そう痒症・眼瞼浮腫），小児（5～17 歳）においては 3 例（2.0%）3 件（2,000 JAU 群：咳嗽，類乾癬，5,000 JAU 群：蕁麻疹），低年齢層小児（5～11 歳）においては 2 例（1.9%）2 件（2,000 JAU 群：咳嗽，5,000 JAU 群：蕁麻疹）であった。

図 2.7.4.2-5　　副作用の重症度別の発現率（年齢区分別，206-2-1 試験）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 12.2-7

表 2.7.4.2-15　　副作用の重症度別の発現状況（年齢区分別，206-2-1 試験）

	18 - 64 歳（842 例）						5 - 17 歳（200 例）						5 - 11 歳（143 例）					
	軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
プラセボ	37	17.6	0	0.0	0	0.0	15	30.6	0	0.0	0	0.0	13	36.1	0	0.0	0	0.0
2,000 JAU	98	48.0	1	0.5	0	0.0	30	53.6	2	3.6	0	0.0	18	51.4	1	2.9	0	0.0
5,000 JAU	90	41.9	0	0.0	0	0.0	32	65.3	1	2.0	0	0.0	23	60.5	1	2.6	0	0.0
10,000 JAU	113	53.1	3	1.4	0	0.0	29	63.0	0	0.0	0	0.0	22	64.7	0	0.0	0	0.0
実薬併合	301	47.6	4	0.6	0	0.0	91	60.3	3	2.0	0	0.0	63	58.9	2	1.9	0	0.0

N：発現例数，%：発現率

被験者数　18 - 64 歳　；プラセボ：210 例　2,000 JAU：204 例　5,000 JAU：215 例　10,000 JAU：213 例

5 - 17 歳　；プラセボ：49 例　2,000 JAU：56 例　5,000 JAU：49 例　10,000 JAU：46 例

5 - 11 歳　；プラセボ：36 例　2,000 JAU：35 例　5,000 JAU：38 例　10,000 JAU：34 例

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-20

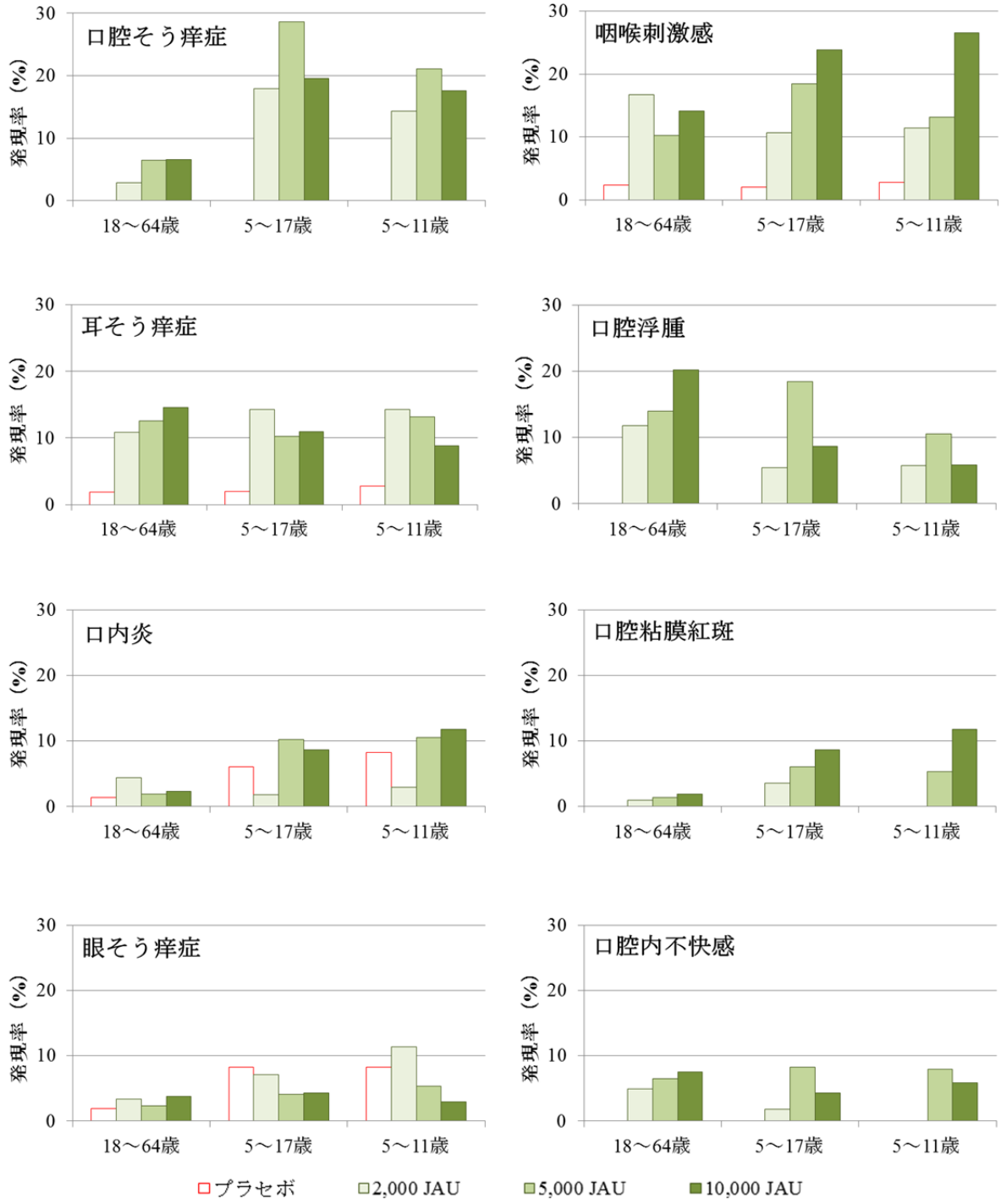
3) 比較的よく見られる副作用（年齢区分別）

206-2-1 試験での小児（5～17 歳）の実薬併合において，発現率が上位 8 事象の副作用に関して年齢区分別発現率を図 2.7.4.2-6 に示した。

口腔そう痒症，咽喉刺激感，口内炎，口腔粘膜紅斑，眼そう痒症の発現率が成人（18～64 歳）と比較して小児（5～17 歳）の方が高い傾向が認められた。このことが全体の副作用発現率（図 2.7.4.2-4 参照）において成人（18～64 歳）と比較して小児（5～17 歳）の方が高い傾向を示した要因と考えられた。

なお，低年齢層小児（5～11 歳）での各副作用の発現率が，小児（5～17 歳）と比較して特に高い事象はなかった。

図 2.7.4.2-6　　小児（5～17 歳）の実薬併合で副作用の発現率上位 8 事象の年齢区分別発現率（206-2-1 試験）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 12.2-9

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

206-2-1 試験で発現した重篤な有害事象の発現の経過は CTD 5.3.5.1-1 の 12.3.2.2 項に文章で要約した。また，206-2-1 試験で発現した重要な有害事象（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）のうち，実薬投与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。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

(1) 臨床検査値の推移

206-2-1 試験では，好酸球の推移に変動が認められた。好酸球以外の血液学的検査，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。小児（5～17 歳）においても全年齢層の推移と同様の傾向を示した（CTD 5.3.5.1-1 の 12.4.2 項参照）。

好酸球の平均値は，2,000 JAU 群，5,000 JAU 群，10,000 JAU 群のいずれにおいても，4 週観察日（Visit 4）で投与開始日（Visit 2）と比較して軽度の上昇が認められたが，Visit 7 で投与開始日（Visit 2）と同程度の値に戻り，Visit 13 までほぼ同じ値で推移した。プラセボ群においては，投与開始日（Visit 2）とほぼ同じ値で Visit 13 まで推移した（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.4.4.1 参照）。

(2) 臨床検査値異常

206-2-1 試験では，治験開始前に治験依頼者が臨床検査項目の異常値の基準を規定し（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.4.1.1 参照），本基準に抵触した検査値を臨床検査値異常として集計した。

臨床検査値異常のうち，全年齢層の実薬併合で 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，小児（5～17 歳）の実薬併合で 2%以上の発現率を示した臨床検査値異常を表 2.7.4.3-2 に示した。

これらの臨床検査値異常のうち，治験責任医師により有害事象と判定されたものが数件見られたが，いずれも重症度は軽度であった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.1.7～14.3.1.9 参照）。

好酸球増加の発現率は，全年齢層と小児（5～17 歳）のいずれにおいても，プラセボ群に比べ，実薬併合でやや高かった。

表 2.7.4.3-1　　全年齢層の実薬併合で 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

表 2.7.4.3-2　　5～17 歳の実薬併合で 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（49 例）			2,000 JAU（56 例）			5,000 JAU（49 例）			10,000 JAU（46 例）			実薬併合（151 例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
白血球数増加	3	3	6.1	4	4	7.1	4	4	8.2	1	1	2.2	9	9	6.0
好酸球増加	1	1	2.0	4	4	7.1	1	1	2.0	4	4	8.7	9	9	6.0
リンパ球減少	0	0	0.0	3	3	5.4	2	2	4.1	0	0	0.0	5	5	3.3
好中球減少	0	0	0.0	3	3	5.4	1	1	2.0	0	0	0.0	4	4	2.6

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.4-2

(3) 臨床的に重要な個々の臨床検査値異常

206-2-1 試験では，重篤な有害事象及び他の重要な有害事象とみなされた臨床検査値異常はなかった。また，高度な臨床検査値異常もなかった。

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，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。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。

2.7.4.4　バイタルサイン

206-2-1 試験では，血圧，脈拍数で特筆すべき変動は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 の 12.5 項参照）。

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-206 錠の安全性を検討した試験はない。

206-2-1 試験では，副作用の発現状況を年齢区分別に検討した。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-206 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-206 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-206 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

TO-206 錠を用いて妊娠及び授乳時の安全性を検討した試験はない。206-2-1 試験で判明した妊娠症例を表 2.7.4.5-1 に示した。

206-2-1 試験では，治験期間中，2 例の被験者の妊娠が判明した。投与群の内訳は，5,000 JAU 群に 1 例，10,000 JAU 群に 1 例であった。

被験者の出産に関し，2 例ともに異常は認められなかった。

表 2.7.4.5-1　　治験期間中に妊娠した症例の一覧（206-2-1 試験）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	妊娠判明日*1 (Day*3)	中止日*2 (Day*3)	転帰	転帰日 (Day*3)	備考
AN†	10,000 JAU	女性/3[redacted]	20[redacted] (124)	20[redacted] (124)	満期産	20[redacted] (366)	新生児転帰は正常。母子ともに産後の経過は良好。
CM†	5,000 JAU	女性/3[redacted]	20[redacted] (183)	20[redacted] (183)	満期産	20[redacted] (408)	新生児転帰は正常。母子ともに産後の経過は良好。

*1　治験責任医師が知り得た日
*2　治験責任医師が中止と判断した日
*3　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

2.7.4.5.5 過量投与

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 試験において規定の用量を上まわる量の治験薬が投与された被験者の一覧を表 2.7.4.5-2 に示した。

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。

表 2.7.4.5-2　　規定の用量を上まわる量の治験薬が投与された被験者（206-2-1 試験）

被験者識別コード	投与群	性別/年齢	過量投与の時期	過量投与の内容	過量投与による有害事象の発現
[redacted]	2,000 JAU	女性/5[redacted]	維持期	1 日 2 錠服薬（10 日間）	無
[redacted]	2,000 JAU	女性/3[redacted]	維持期	1 日 2 錠服薬（5 日間）	無
[redacted]	10,000 JAU	女性/3[redacted]	維持期	1 日 2 錠服薬（1 日間）	無
[redacted]	5,000 JAU	男性/1[redacted]	維持期	1 日 2 錠服薬（5 日間）	無
[redacted]	5,000 JAU	男性/[redacted]	維持期	1 日 2 錠服薬（1 日間）	無

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.6-1

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（表 2.7.4.5-3）。

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。

表 2.7.4.5-3　　5,000 JAU／日を上まわった投与例（206-1-1 試験，206-2-1 試験）

試験番号	投与量	投与期間	例数
206-1-1	10,000 JAU（固定群）	7 日間	8 例
	2,000→5,000→10,000 JAU（漸増群）	2,000 JAU／日を 3 日間 5,000 JAU／日を 4 日間 10,000 JAU／日を 7 日間	8 例
	2,000→10,000→20,000 JAU（漸増群）	2,000 JAU／日を 3 日間 10,000 JAU／日を 4 日間 20,000 JAU／日を 7 日間	8 例
206-2-1	10,000 JAU	最大 56 週間 1 週目 2,000 JAU／日 2 週目 5,000 JAU／日 維持期 10,000 JAU／日	259 例

2.7.4.5.6 薬物乱用

TO-206 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-206 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-206 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-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 SLIT 用製剤として，シダトレン® スギ花粉舌下液（TO-194SL 製剤として開発，以下，シダトレン®）が 2014 年 10 月より国内で販売されている。本項では，参考として TO-194SL 製剤及びシダトレン®の安全性データを記載した。

TO-194SL 製剤に関しては，シダトレン®製造販売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 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，2015 年 7 月 16 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。

1%以上の発現率を示した副作用を表 2.7.4.6-1 に示した。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 2.7.4.6-1　　発現率 1%以上の副作用（194-3-1 試験）

副作用名 PT（MedDRA/J V.[redacted]）	TO-194SL（n=266）		プラセボ（n=265）	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
口腔浮腫	10	3.8	0	0.0
口内炎	5	1.9	2	0.8
咽喉刺激感	5	1.9	2	0.8
頭痛	3	1.1	2	0.8
口腔そう痒症	3	1.1	2	0.8
耳そう痒症	3	1.1	1	0.4

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.2-8

(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。

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）を表 2.7.4.6-2 に示した。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 2.7.4.6-2　　比較的頻度の高い副作用（発現率 2%以上，194-4-1 試験）

副作用名 PT（MedDRA/J V.[redacted]）	TO-194SL（233 例）		
	発現件数	発現例数	発現率（%）
口の錯感覚	13	13	5.6
咽喉刺激感	12	12	5.2
口腔浮腫	10	10	4.3
口腔内不快感	10	9	3.9
そう痒症	9	9	3.9
耳そう痒症	9	9	3.9
くしゃみ	9	8	3.4
鼻漏	8	8	3.4
眼そう痒症	6	6	2.6
口内炎	8	5	2.1

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-7

(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。詳細は以下のとおりである。

1) アナフィラキシー反応

10 歳代男性で，複数の抗原に多重感作されており，アレルギー性鼻炎及び頭痛の合併症及び気管支喘息の既往があった。シダトレン®投与 22 日目（維持期），夕食及び入浴後に咳，嘔吐，体の発赤が見られ，さらに呼吸困難を呈したことから近隣の救急科に緊急搬送された。救急措置により当日中に症状は回復した。なお，本患者はシダトレン®を毎日夕食後に服用しており，前日夜の服用から当日症状発現までの間にシダトレン®の服用はなかった。時間的関

連性から夕食材によるアナフィラキシー反応を疑い，副作用発現後もシダトレン®は継続投与されている。夕食材のエビにアレルギー陽性反応を認めたことから，食物アレルギーが疑われるが，シダトレン®による治療開始後に症状が発現していることから，シダトレン®との因果関係は否定できないとされた。

2) 蕁麻疹

30 歳代女性で，複数の抗原に多重感作されており，アトピー性皮膚炎の既往があった。シダトレン®投与 3 日目（増量期）に全身の痒みを発現した後，蕁麻疹が全身に至り，皮膚科における診断を要した。シダトレン®の投与中止及び薬物療法により症状は回復した。シダトレン®の増量により症状が発現し，投与中止後に症状は回復したことから，シダトレン®との因果関係は否定できないとされた。

2.7.4.7　付録

該当なし。

2.7.4.8　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，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 用製剤として販売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。

参考文献

該当なし。

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

2.7　臨床概要　における参考文献は以下の項にそれぞれ示した。

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法：該当なし

2.7.2　臨床薬理試験：参考文献

2.7.3　臨床的有効性：参考文献

2.7.4　臨床的安全性：該当なし

2.7.6 の略号及び用語の定義一覧

略号		
95% CI	95% confidence interval	95%信頼区間
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
EDC	Electronic data capture	電子データ収集システム
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
LLT	Lowest level term	MedDRA/J の下層語
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
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	MedDRA/J の器官別大分類
TNMS	Total nasal medication score	総合鼻薬物スコア
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 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。 *：スギ花粉から[redacted]を使用して抽出した液の[redacted]
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。
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
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。

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

本申請にあたり実施した TO-206 錠の全臨床試験の一覧を以下に示す。

なお，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。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り，2.7.6.2 は 5.3.5.1-1 に添付した資料に基づき作成した。

TO-206 錠の全臨床試験一覧

試験の相（資料区分）	試験番号/使用製剤	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
第 I 相（参考資料）	206-1-1/TO-206 錠	忍容性の検討	プラセボ対照無作為化二重盲検比較	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
第 II/III 相*（評価資料）	206-2-1/TO-206 錠	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

*：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。

また，本申請において参考資料とした TO-194SL 製剤（シダトレン®）の全臨床試験の一覧を以下に示す。

194-3-1 試験は，シダトレン®の国内製造販売承認申請時に評価資料とした試験である。

194-4-1 試験は，シダトレン®の製造販売後臨床試験として，206-2-1 試験と同様に 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。現在，206-2-1 試験

と並行して実施中であるが，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）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である。

TO-194SL 製剤の全臨床試験一覧

試験の相（資料区分）	試験番号/使用製剤	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	群数/投与量	被験者数	資料添付場所	試験の進行状況
第 III 相（参考資料）	194-3-1/ TO-194SL 製剤	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
製造販売後臨床試験*（参考資料）	194-4-1/ TO-194SL 製剤	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

*：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。

また，治験総括報告書の作成に用いた MedDRA/J のバージョンの一覧を以下に示す。

治験総括報告書の作成に用いた MedDRA/J のバージョンの一覧

試験番号	治験総括報告書*の作成に用いた MedDRA/J のバージョン
206-1-1	Ver.[redacted]
206-2-1	Ver.[redacted]
194-3-1	Ver.[redacted]
194-4-1	Ver.[redacted]

*：194-4-1 試験は臨床試験報告書

2.7.6 においても，各治験総括報告書における記載と同一のバージョンで記載した。

2.7.6.1　TO-206 第 I 相臨床試験（試験番号：206-1-1）

参考資料

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-206 第 I 相臨床試験　－スギ花粉症患者を対象とした安全性の検討－

(2) 目的

スギ花粉症患者を対象として，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-206 錠の舌下投与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

2) 治験方法の概略

治験薬	被験薬：TO-206 錠（開発コード：TO-206）						
投与経路	舌下投与						
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。						
投与群	固定群				漸増群		
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
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		
使用製剤	TO-206 錠　500 JAU，2,000 JAU，5,000 JAU，10,000 JAU 又はプラセボ						
使用錠数	1 日 1 錠又は 2 錠（20,000 JAU 投与時は 10,000 JAU を 2 錠服薬）						
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						
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						

3) 各コホートにおける実薬投与量及び投与期間

コホート		Day													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
固定群	1	500 JAU													
	2	2,000 JAU													
	3	5,000 JAU													
	4	10,000 JAU													
漸増群	5	500 JAU				2,000 JAU			5,000 JAU						
	6	2,000 JAU				5,000 JAU			10,000 JAU						
	7	2,000 JAU				10,000 JAU			20,000 JAU*						

*：10,000 JAU を 2 錠服薬

4) 治験スケジュール

参　加　予　定　期　間				
コホート 1～4	Day –28～–5 のいずれか	Day –1	Day 1～7	Day 11～17 のいずれか
コホート 5～7			Day 1～14	Day 18～24 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

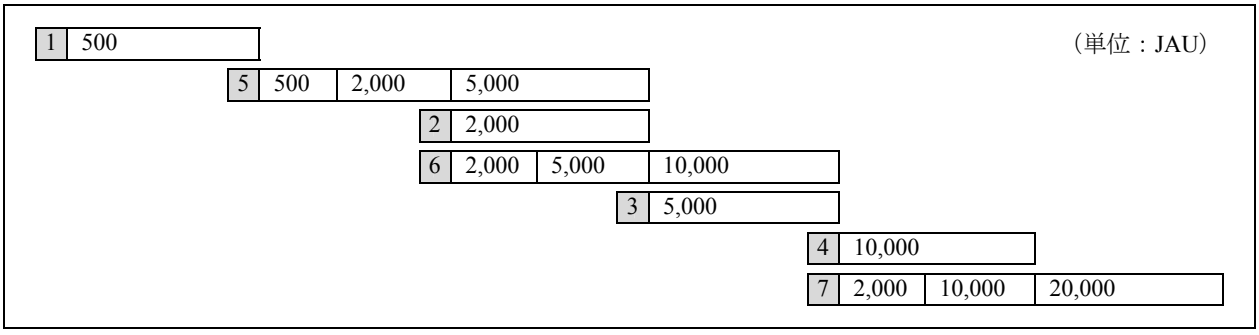
投与開始日を Day 1 とした。

治験依頼者は，免疫学的検査を除く調査項目の情報（自覚症状，他覚所見，口腔内検査，生理検査，臨床検査）をもとに治験責任医師と安全性を検討し，必要に応じてメディカルアドバイザーの助言を得ることとした。安全性に問題が認められないと判断した場合，次コホートの投与を開始して良いこととした。

次コホートへの移行判断は以下に示す通り実施することとし，コホートの実施順を図 2.7.6.1-1 に示した。

- コホート 1 の投与 7 日目までに得られた情報より安全性に問題ないと判断された場合，コホート 5 を開始できる。
- コホート 5 の投与 7 日目までに得られた情報より安全性に問題ないと判断された場合，コホート 2，コホート 6 の投与を開始できる。
- コホート 5 の投与 14 日目までに得られた情報より安全性に問題ないと判断された場合，コホート 3 の投与を開始できる。
- コホート 6 の投与 14 日目までに得られた情報より安全性に問題ないと判断された場合，コホート 4，コホート 7 の投与を開始できる。

図 2.7.6.1-1　　コホートの実施順



5) 被験者数

コホート	実薬投与量（JAU）	計画時被験者数		解析時被験者数	
		実薬	プラセボ	実薬	プラセボ
1	500	8 例	2 例	8 例	2 例
2	2,000	8 例	2 例	8 例	2 例
3	5,000	8 例	2 例	8 例	2 例
4	10,000	8 例	2 例	8 例	2 例
5	500→2,000→5,000	8 例	2 例	8 例	2 例
6	2,000→5,000→10,000	8 例	2 例	8 例	2 例
7	2,000→10,000→20,000	8 例	2 例	8 例	2 例
計		56 例	14 例	56 例	14 例

6) 主な組み入れ基準

1. 対象被験者

スギ花粉症患者

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
- 事前検査日のスギ特異的 IgE 抗体検査で Class 3 以上の患者
- 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
- 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（以下，参照）かつ 1 週間以上継続して症状を有した患者

鼻症状スコア

くしゃみ (5 段階)	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 (5 段階)	4＋　（目安として，擤鼻回数 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）
鼻閉 (5 段階)	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）

3. 主な除外基準

- 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
- 事前検査日から投与 1 日目までに加療を要する季節性アレルギー性鼻炎を合併している患者
- 投与 1 日目の投与開始前に潰瘍性口内炎又はグレード 2*以上の炎症等を伴う口腔内の異常を有する患者
- 過去にスギ花粉症に対する特異的免疫療法を実施した患者
- 事前検査日から前 5 年以内に特異的又は非特異的免疫療法を実施した患者

*：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日　薬安第 80 号厚生省薬務局安全課長通知）による。

7) 安全性の評価基準

1. 有害事象の定義

有害事象とは，治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち，有害事象とは，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，又は病気のことであり，当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

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，他覚所見又は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，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，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。

2. 有害事象の調査

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

全コホートにおけるプラセボ投与例（各コホート 2 例）の被験者のデータは，コホート毎の集計は行わず，固定群（コホート 1～4），漸増群（コホート 5～7）及び両群の合計にて集計を行った。

(2) 有害事象の標準用語への読み替え

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。読み替え作業の医学的妥当性はメディカルアドバイザーが確認した。集計・分析に際しては，「MedDRA/J V[redacted]」の基本語又は器官別大分類を用いた。

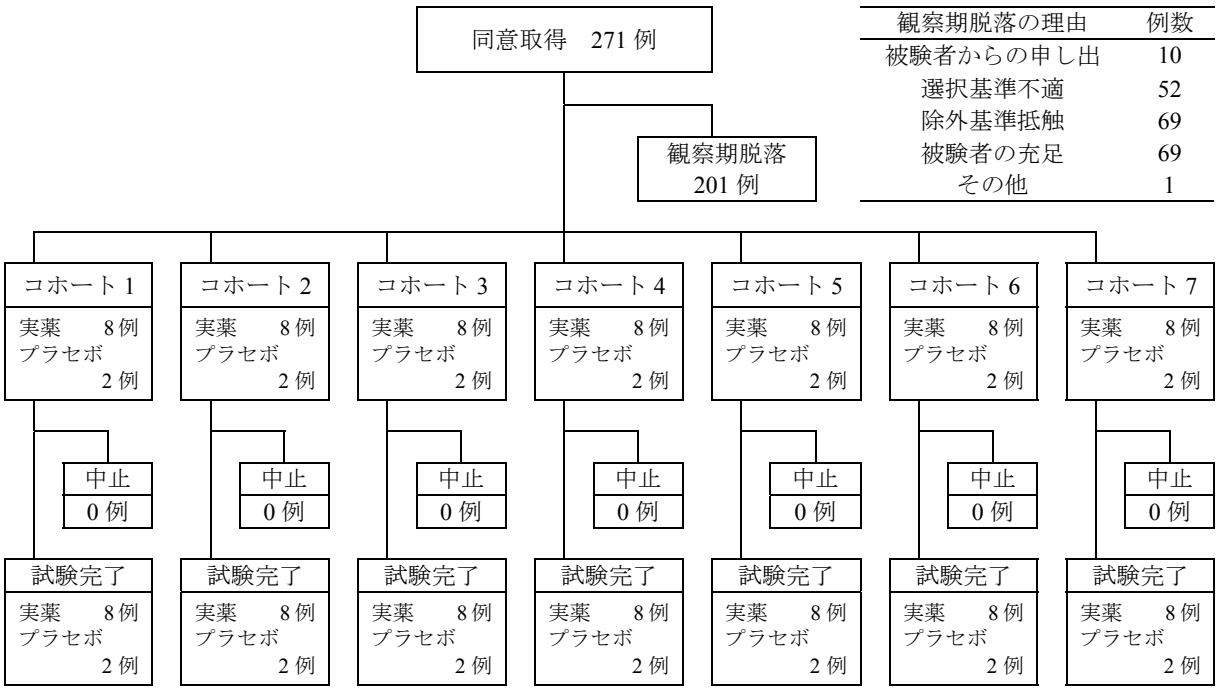
2.7.6.1.3　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-2 に示した。

治験薬の投与を受けることとなった被験者 70 例は 10 例ずつ各コホートに振り分けられ, TO-206 錠の実薬投与例（各コホート 8 例）とプラセボ投与例（各コホート 2 例）に無作為に割り付けられた後，治験薬の投与を行った。

治験薬の投与を受けた被験者 70 例で評価が完了し, 治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

図 2.7.6.1-2　　被験者の内訳



コホート 1　：500 JAU 又はプラセボ
コホート 2　：2,000 JAU 又はプラセボ
コホート 3　：5,000 JAU 又はプラセボ
コホート 4　：10,000 JAU 又はプラセボ
コホート 5　：500→2,000→5,000 JAU 又はプラセボ
コホート 6　：2,000→5,000→10,000 JAU 又はプラセボ
コホート 7　：2,000→10,000→20,000 JAU 又はプラセボ

引用元：CTD 5.3.3.2-1 の図 10.1-1

2.7.6.1.4　安全性の評価

(1) 治験薬が投与された被験者数及び投与量

本治験において治験薬が投与された被験者数及び投与量を表 2.7.6.1-1 に示した。

各コホートにおいて，TO-206 錠の実薬が 8 例に，プラセボが 2 例に投与され，本治験で投薬が行われた被験者 70 例全例が安全性の解析対象となった。

表 2.7.6.1-1　　治験薬が投与された被験者数及び投与量

コホート		実薬投与量（JAU）	投与期間（日）	被験者数		
				実薬	プラセボ	計
固定群	1	500	7	8 例	2 例	10 例
	2	2,000	7	8 例	2 例	10 例
	3	5,000	7	8 例	2 例	10 例
	4	10,000	7	8 例	2 例	10 例
漸増群	5	500→2,000→5,000	14	8 例	2 例	10 例
	6	2,000→5,000→10,000	14	8 例	2 例	10 例
	7	2,000→10,000→20,000	14	8 例	2 例	10 例
計				56 例	14 例	70 例

引用元：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.3-1

(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の要約を付録 2.7.6.1-1 に示した。被験者背景の各項目において，特記すべきものはなかった。

(3) 有害事象

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 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-2　　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	%
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：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.5-2

1. 有害事象

TO-206 錠の実薬を投与された 56 例において，19 例（33.9%）に 49 件の有害事象が認められた。

TO-206 錠の実薬投与例のうち，投与量固定群の 4 用量（500，2,000，5,000，10,000 JAU 投与）における有害事象発現率は各々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）における有害事象発現率は各々25.0%，50.0%，12.5%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，プラセボを投与された 14 例においては，5 例（35.7%）に 9 件の有害事象が認められた。

2. 副作用

TO-206 錠の実薬を投与された 56 例において認められた有害事象 19 例（33.9%），49 件の内，副作用とされたものは，6 例（10.7%），32 件であった。

TO-206 錠の実薬投与例のうち，投与量固定群の 4 用量（500，2,000，5,000，10,000 JAU 投与）における副作用発現率は各々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）における副作用発現率は各々12.5%，12.5%，0.0%であった。

有害事象発現率と同様に，副作用発現率も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。

一方，プラセボを投与された 14 例においては，2 例（14.3%）に 4 件の副作用が認められた。

2) 有害事象及び副作用の重症度

本治験で認められた有害事象及び副作用は，すべて軽度であった。

3) SOC 分類別副作用

本治験で発現が認められた副作用の発現件数及び例数を TO-206 錠の実薬投与例で発現した副作用の SOC 分類別に頻度順で集計し，表 2.7.6.1-3 に示した。

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。

表 2.7.6.1-3　　本治験で発現が認められた副作用（SOC 分類別）

副作用（MedDRA/J V[redacted]）		実薬合計（56 例）			プラセボ合計（14 例）		
SOC	PT	E	N	%	E	N	%
全体		32	6	10.7	4	2	14.3
呼吸器，胸郭および縦隔障害		29	4	7.1	2	1	7.1
	咽喉刺激感	16	2	3.6	0	0	0.0
	口腔咽頭不快感	11	1	1.8	0	0	0.0
	鼻漏	1	1	1.8	1	1	7.1
	咽頭紅斑	1	1	1.8	0	0	0.0
	くしゃみ	0	0	0.0	1	1	7.1
胃腸障害		2	2	3.6	1	1	7.1
	舌炎	1	1	1.8	0	0	0.0
	口唇腫脹	1	1	1.8	0	0	0.0
	口内炎	0	0	0.0	1	1	7.1
皮膚および皮下組織障害		1	1	1.8	0	0	0.0
	異汗性湿疹	1	1	1.8	0	0	0.0
眼障害		0	0	0.0	1	1	7.1
	眼そう痒症	0	0	0.0	1	1	7.1

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 の有害事象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 に属する有害事象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 の表 11.5-4

4) 比較的頻度の高い有害事象及び副作用

本治験で発現が認められた有害事象を TO-206 錠の実薬投与例で発現した有害事象の頻度順に集計し，そのうち，TO-206 錠の実薬投与例で 2 例以上に発現が認められた有害事象を表 2.7.6.1-4 に示した。

TO-206 錠の実薬投与例において認められた有害事象のうち，2 例以上に発現が認められた事象は，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。また，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。

また, 本治験で発現が認められた副作用を TO-206 錠の実薬投与例で発現した副作用の頻度順に集計し，表 2.7.6.1-5 に示した。

TO-206 錠の実薬投与例において，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 件の発現であった。

一方，プラセボ投与例において認められた 4 件の副作用（鼻漏，眼そう痒症，くしゃみ，口内炎）は，各々1 例（7.1%）に 1 件の発現であった。

表 2.7.6.1-4　　実薬投与例において 2 例以上に発現が認められた有害事象

有害事象名 PT（MedDRA/JV[redacted]）	500 JAU（8 例）			2,000 JAU（8 例）			5,000 JAU（8 例）			10,000 JAU（8 例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
下痢	1	1	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5
鼻咽頭炎	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽喉刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	6	1	12.5

有害事象名 PT（MedDRA/JV[redacted]）	500 → 2,000 → 5,000 JAU（8 例）			2,000 → 5,000 →10,000 JAU（8 例）			2,000 → 10,000 →20,000 JAU（8 例）			実薬合計（56 例）			プラセボ合計（14 例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
下痢	1	1	12.5	1	1	12.5	1	1	12.5	7	7	12.5	1	1	7.1
鼻咽頭炎	0	0	0.0	2	2	25.0	0	0	0.0	3	3	5.4	0	0	0.0
咽喉刺激感	10	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	16	2	3.6	0	0	0.0

E：件数，N：例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.5-5

表 2.7.6.1-5　　本治験で発現が認められた副作用（発現頻度順）

副作用名 PT（MedDRA/JV[redacted]）	500 JAU（8 例）			2,000 JAU（8 例）			5,000 JAU（8 例）			10,000 JAU（8 例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
咽喉刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	6	1	12.5
口腔咽頭不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0
咽頭紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
舌炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇腫脹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0
異汗性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0
眼そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
くしゃみ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

副作用名 PT（MedDRA/JV[redacted]）	500 → 2,000 → 5,000 JAU（8 例）			2,000 → 5,000 →10,000 JAU（8 例）			2,000 → 10,000 →20,000 JAU（8 例）			実薬合計（56 例）			プラセボ合計（14 例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
咽喉刺激感	10	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	16	2	3.6	0	0	0.0
口腔咽頭不快感	0	0	0.0	11	1	12.5	0	0	0.0	11	1	1.8	0	0	0.0
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	1	1	7.1
咽頭紅斑	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
舌炎	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
口唇腫脹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
異汗性湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0
眼そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	7.1
くしゃみ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	7.1
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	7.1

E：件数，N：例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.5-6

5) 投与部位に関連した副作用の発現状況

TO-206 錠の実薬投与例において発現した副作用のうち，投与部位に関連した副作用の発現時期及び持続期間を付録 2.7.6.1-2 に示した。

TO-206 錠の実薬投与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。

口唇腫脹（固定群 5,000 JAU）及び咽頭紅斑（漸増群 500→2,000→5,000 JAU）は投与期間中に 1 回のみ発現し，速やかに消失した。

咽喉刺激感（固定群 10,000 JAU 及び漸増群 500→2,000→5,000 JAU）及び口腔咽頭不快感（漸増群 2,000→5,000→10,000 JAU）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。

また，舌炎（漸増群 500→2,000→5,000 JAU）は投与初期に発現し，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。

(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認められなかった。また，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。

(5) 臨床検査値の評価

本治験において，臨床検査値の変動に基づく有害事象として，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 例［プラセボ投与例に 1 例，TO-206 錠の実薬（2,000→5,000→10,000 JAU）投与例に 1 例］に認められたが，いずれも因果関係は否定された。

また，治験開始前に治験依頼者によって定められた「臨床検査値異常の基準」に抵触した事例が 1 例認められた。TO-206 錠の実薬（2,000→5,000→10,000 JAU）投与例の 1 例において，カリウム値の増加方向への変動（上限抵触値：5.4 mEq/L に対して Day –1：4.9 mEq/L，Day7：5.4 mEq/L，Day 14：5.2 mEq/L）が認められたが，当該被験者は事前検査日においても高値（5.3 mEq/L）を呈していた。なお，有害事象アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた被験者と同一の被験者であった。

以上のことから，臨床検査値の評価において問題となる変動はないと判断した。

(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) 体重，血圧，脈拍数，体温

体重，血圧，脈拍数及び体温の推移は，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) 標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図所見において，特記すべき所見は認められなかった。

2.7.6.1.5　その他

(1) 免疫学的検査

1) 総 IgE

総 IgE の平均値は，TO-206 錠の実薬及びプラセボ投与例において投与前と比較して特記すべき変化は認められなかった（CTD 5.3.3.2-1 の 14.4.1 参照）。

2) スギ特異的 IgE

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（CTD 5.3.3.2-1 の 14.4.2 参照）。

また，プラセボ投与例においては，特記すべき変化は認められなかった。

3) スギ特異的 IgG4

スギ特異的 IgG4 の平均値は，TO-206 錠の実薬及びプラセボ投与例ともに投与前と比較して特記すべき変化は認められなかった（CTD 5.3.3.2-1 の 14.4.3 参照）。

(2) サイトカイン

サイトカイン（IL-4，IL-5，IL-10，IL-13，IFN-γ）の平均値の推移は，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（CTD 5.3.3.2-1 の 14.4.4～14.4.8 参照）。

2.7.6.1.6　安全性のまとめと全般的結論

(1) 安全性のまとめ

治験薬が投与された被験者 70 例[TO-206 錠の実薬投与例 56 例(固定群 32 例, 漸増群 24 例)，プラセボ投与例 14 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，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。

2. 有害事象及び副作用の発現状況

• 有害事象

TO-206 錠の実薬投与例 56 例において，19 例 (33.9%) に 49 件の有害事象が認められた。重症度はすべて軽度であった。

TO-206 錠の実薬投与例のうち，投与量固定群の 4 用量（500，2,000，5,000，10,000 JAU 投与）における有害事象発現率は各々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）における有害事象発現率は各々25.0%，50.0%，12.5%であった。有害事象発現率に用量相関性は認められなかった。

一方，プラセボ投与例 14 例においては 5 例（35.7%）に 9 件の有害事象が認められた。

• 副作用

TO-206 錠の実薬投与例 56 例において認められた有害事象 19 例（33.9%），49 件の内，副作用とされたものは，6 例（10.7%），32 件で，重症度はすべて軽度であった。

TO-206 錠の実薬投与例のうち，投与量固定群の 4 用量（500，2,000，5,000，10,000 JAU 投与）における副作用発現率は各々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）における副作用発現率は各々12.5%，12.5%，0.0%であった。副作用発現率に用量相関性は認められず，投与量固定群及び漸増群ともに最高用量を投与した群においても低い発現率であった。

一方，プラセボ投与例 14 例においては 2 例（14.3%）に 4 件の副作用が認められた。

3. 比較的頻度の高い有害事象及び副作用

頻度の高い有害事象及び副作用は認められなかった。

TO-206 錠の実薬投与例において認められた有害事象のうち，2 例以上に発現が認められた事象は，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。また，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。

4. 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として咽喉刺激感，口腔咽頭不快感，咽頭紅斑，口唇腫脹及び舌炎が 4 例に認められた。2 例に発現した咽喉刺激感及び 1 例に発現した口腔咽頭不快感は比較的投与初期に発現し，投与終了まで投与直後の発現と消失を繰り返した。

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) 臨床検査

臨床検査値の評価において問題となる変動はなかった。

3) 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

体重，血圧，脈拍数及び体温の推移並びに標準 12 誘導心電図所見において，特記すべき変化又は所見は認められなかった。

4) 免疫学的検査

スギ特異的 IgE の平均値は，投与量漸増群における TO-206 錠の実薬投与例の Day 14 において，Day 7 と比較して増加傾向が認められた。総 IgE 及びスギ特異的 IgG4 の各平均値の推移において特記すべき変化は認められず，また，プラセボ投与例はいずれの項目においても変化は認められなかった。

5) サイトカイン

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，特記すべき変

化は認められなかった。

(2) 全般的結論

TO-206 錠は，投与量固定群の最高用量である 10,000 JAU の 7 日間投与において，また漸増群の最高用量である 2,000→10,000→20,000 JAU の 14 日間投与においても問題となる副作用は認められなかった。したがって，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。

2.7.6.1.7　付録

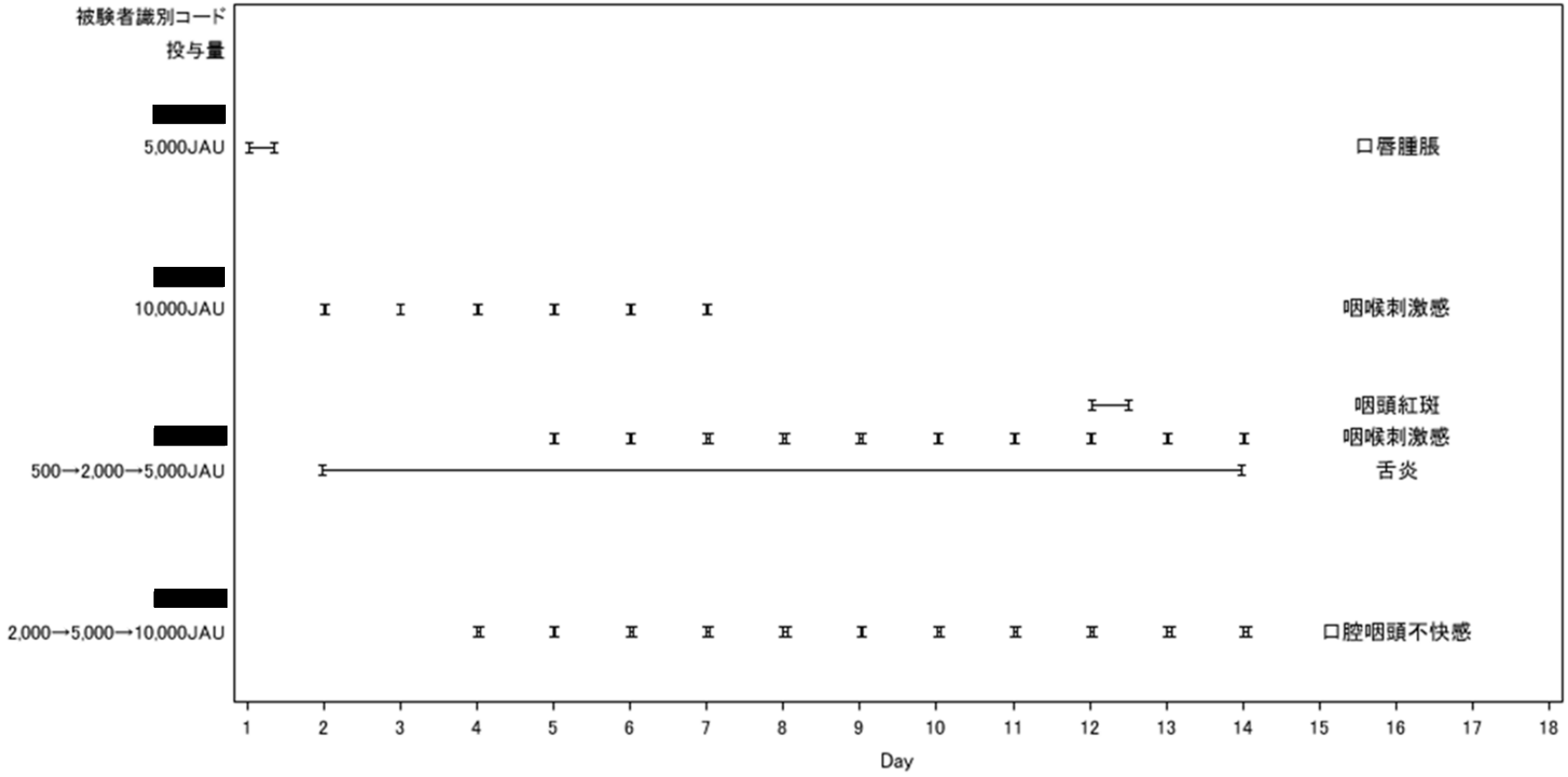
本文中に含めなかった引用する図表を本項に収載した。

付録 2.7.6.1-1　　被験者背景

項目		500 JAU	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	500 → 2,000 → 5,000 JAU	2,000 → 5,000 → 10,000 JAU	2,000 → 10,000 → 20,000 JAU	実薬合計	プラセボ合計
		8 例	8 例	8 例	8 例	8 例	8 例	8 例	56 例	14 例
年齢（歳）	>= 20 < 30	5(62.5%)	5(62.5%)	5(62.5%)	6(75.0%)	5(62.5%)	4(50.0%)	5(62.5%)	35(62.5%)	12(85.7%)
	>= 30 < 40	0(0.0%)	2(25.0%)	2(25.0%)	2(25.0%)	2(25.0%)	2(25.0%)	3(37.5%)	13(23.2%)	1(7.1%)
	>= 40 < 50	3(37.5%)	1(12.5%)	1(12.5%)	0(0.0%)	1(12.5%)	2(25.0%)	0(0.0%)	8(14.3%)	1(7.1%)
	平均値±標準偏差	29.1±12.2	28.4±8.3	30.1±9.8	28.9±3.7	29.0±6.6	31.6±8.8	28.1±3.9	29.3±7.8	25.4±5.7
身長（cm）	平均値±標準偏差	169.38±4.83	173.60±7.19	176.08±7.73	171.23±6.56	172.04±4.08	166.10±6.47	173.35±5.38	171.68±6.55	173.79±3.64
体重（kg）	平均値±標準偏差	62.61±6.50	67.73±11.06	64.78±10.73	64.48±13.11	60.59±6.12	68.80±8.07	65.34±7.17	64.90±9.16	65.19±5.47
BMI	平均値±標準偏差	21.83±2.08	22.39±2.64	20.84±2.63	21.82±3.01	20.52±2.43	25.05±3.68	21.77±2.49	22.03±2.94	21.57±1.53
罹病期間（年）	平均値±標準偏差	15.4±7.2	13.3±7.8	13.1±6.4	12.4±6.4	10.6±5.5	16.0±8.7	11.5±6.1	13.2±6.8	7.8±4.9
免疫療法の施行歴	有	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	無	8(100.0%)	8(100.0%)	8(100.0%)	8(100.0%)	8(100.0%)	8(100.0%)	8(100.0%)	56(100.0%)	14(100.0%)
スギ特異的 IgE 抗体	クラス 3	1(12.5%)	2(25.0%)	2(25.0%)	5(62.5%)	5(62.5%)	3(37.5%)	3(37.5%)	21(37.5%)	6(42.9%)
	クラス 4	3(37.5%)	5(62.5%)	3(37.5%)	3(37.5%)	3(37.5%)	3(37.5%)	5(62.5%)	25(44.6%)	5(35.7%)
	クラス 5	2(25.0%)	1(12.5%)	3(37.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(25.0%)	0(0.0%)	8(14.3%)	2(14.3%)
	クラス 6	2(25.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(3.6%)	1(7.1%)
スギ以外のアレルゲン感作数（特異的 IgE 抗体クラス 2 以上を感作と判断した。）	0（スギ単独感作）	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(25.0%)	2(25.0%)	0(0.0%)	1(12.5%)	5(8.9%)	1(7.1%)
	1, 2	2(25.0%)	5(62.5%)	2(25.0%)	1(12.5%)	2(25.0%)	1(12.5%)	2(25.0%)	15(26.8%)	9(64.3%)
	3, 4	0(0.0%)	1(12.5%)	1(12.5%)	2(25.0%)	1(12.5%)	2(25.0%)	2(25.0%)	9(16.1%)	1(7.1%)
	5, 6	5(62.5%)	1(12.5%)	2(25.0%)	2(25.0%)	2(25.0%)	1(12.5%)	1(12.5%)	14(25.0%)	2(14.3%)
	7, 8	0(0.0%)	1(12.5%)	2(25.0%)	1(12.5%)	0(0.0%)	3(37.5%)	2(25.0%)	9(16.1%)	0(0.0%)
	9 以上	1(12.5%)	0(0.0%)	1(12.5%)	0(0.0%)	1(12.5%)	1(12.5%)	0(0.0%)	4(7.1%)	1(7.1%)

引用元：CTD 5.3.3.2-1 の表 11.2-1

付録 2.7.6.1-2　　TO-206 錠実薬投与例における投与部位に関連した副作用の発現時期及び持続期間



引用元：CTD 5.3.3.2-1 の 14.3.1.12

2.7.6.2　TO-206 第 II/III 相臨床試験（試験番号：206-2-1）

評価資料

報告書の添付場所：CTD 5.3.5.1-1

2.7.6.2.1　治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

TO-206 第 II/III 相臨床試験　－スギ花粉症患者を対象とした有効性及び安全性の検討－

(2) 目的

スギ花粉症患者を対象として，総合鼻症状スコア（Total nasal symptom score：TNSS）及び総合鼻薬物スコア（Total nasal medication score：TNMS）の合計点数である総合鼻症状薬物スコア（Total nasal symptom medication score：TNSMS）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-206 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の検討を行い，至適用量を決定する。

さらに，決定された至適用量を用いたプラセボに対する長期投与による有効性及び安全性の検討，並びに投与終了後の効果の持続に関する検討を行う。

(3) 治験実施医療機関

[redacted]　計 41 施設

(4) 治験責任医師

[redacted]　[redacted]ほか　計 41 名

(5) 治験期間（本項での対象期間）

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

終了日（全症例が Visit 16 の観察を終了した日）：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

無作為化，多施設共同，プラセボ対照，二重盲検，群間比較

2) 治験方法の概略

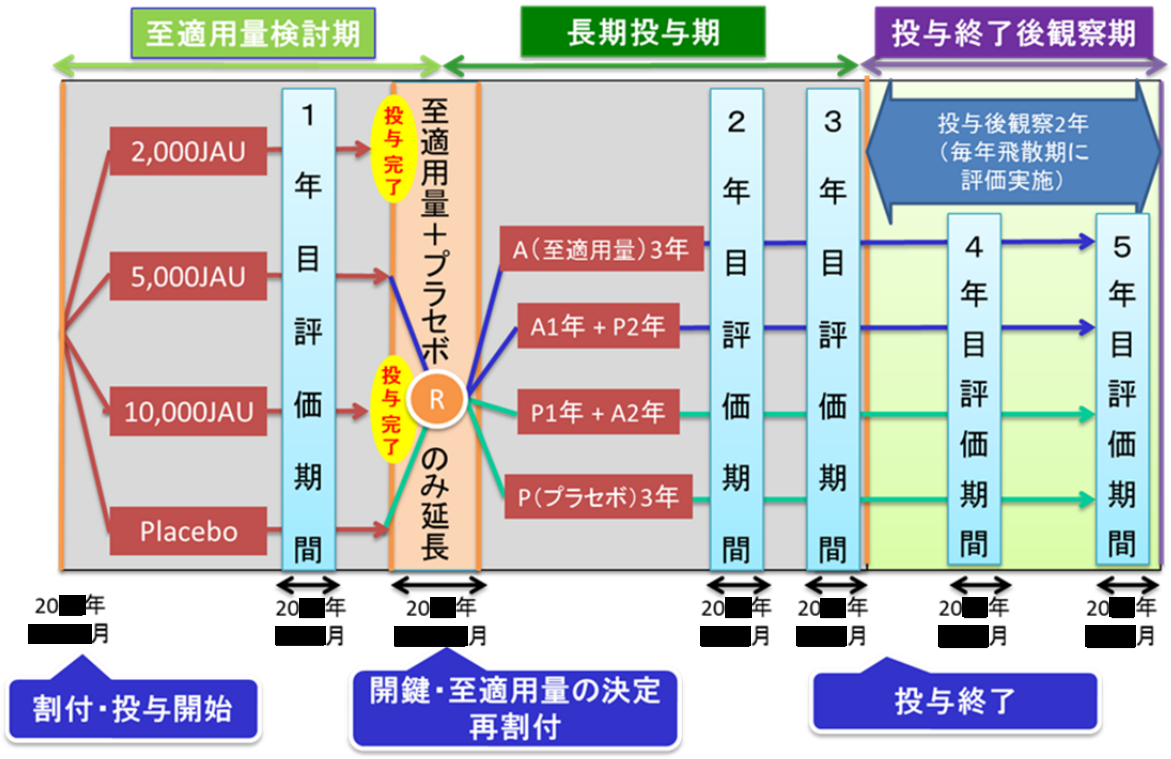
<table>
<tr><td colspan="2">被験薬</td><td colspan="4">TO-206 錠（2,000 JAU，5,000 JAU，10,000 JAU）</td></tr>
<tr><td colspan="2">対象疾患</td><td colspan="4">スギ花粉症患者</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">投与群
（至適用量検討期）</td><td rowspan="2">TO-206 錠
プラセボ群</td><td colspan="3">TO-206 錠</td></tr>
<tr><td>2,000 JAU 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～20[redacted]年[redacted]月（最大 33 ヵ月）
本項における投与期間は Visit 16（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">使用製剤</td><td colspan="4">TO-206 錠　2,000 JAU，5,000 JAU，10,000 JAU 又はプラセボ</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 評価</td></tr>
<tr><td colspan="2">安全性調査項目</td><td colspan="4">(1) 自覚症状，他覚所見
(2) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）
(3) バイタルサイン（血圧，脈拍数）</td></tr>
<tr><td colspan="2">その他の調査項目</td><td colspan="4">• 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］
• 鼻所見
• 妊娠検査
• 治験薬の服薬状況
• レスキュー薬の使用状況
• 有効性評価影響期間</td></tr>
</table>

3) 治験スケジュールの概略

治験スケジュールの概略を図 2.7.6.2-1 に示した。本項は Visit 16（20[redacted]年[redacted]月観察日）までのデータをまとめた資料である。

Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）までのデータを固定後に開鍵し，そのデータを用いて至適用量を決定した後は，該当する至適用量とプラセボの 2 群のみ再割付を行い長期投与期に移行し（20[redacted]年[redacted]月まで投与），他の用量の投与群は再割付の時点で投与完了とすることとした。また，至適用量とプラセボの 2 群は長期投与期終了後，2 年間観察を行うこととした。

図 2.7.6.2-1　　治験スケジュールの概略



4) 被験者数（計画時及び解析時）

＜至適用量検討期＞

目標組入症例数：各群 230 例　合計 920 例

計画時有効性解析対象症例数：各群 200 例　合計 800 例

組み入れ症例数（無作為化割付例数）：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）

有効性解析対象例数（FAS）：1005 例

（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）

5) 主な組み入れ基準

1. 対象被験者

スギ花粉症患者

2. 選択基準

観察開始日から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 5 歳以上 65 歳未満の患者
- 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（6) 有効性の評価基準「鼻症状スコア」参照）が 2＋以上かつ 1 週間以上継続して症状を有した患者
- ■■■

3. 主な除外基準

- 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 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
- 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
- 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

6) 有効性の評価基準

1. 症状スコア

- 鼻症状スコア

くしゃみ (5 段階)	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 (5 段階)	4＋　(目安として，擤鼻回数 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)
鼻閉 (5 段階)	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)

- 眼症状スコア

眼の痒み (4 段階)	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 (4 段階)	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)

• 日常生活支障度（仕事，勉学，家事，睡眠，外出等への支障度）

日常生活支障度 (5 段階)	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）

2. 薬物スコア

• 鼻薬物スコア

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を使用した場合，使用回数に関わらずそれぞれ 3 点，使用しなかった場合 0 点とした。

鼻薬物スコアは，それぞれの和とし，最大点は 6 点とした。

• 眼薬物スコア

ケトチフェンフマル酸塩を使用した場合 3 点，使用しなかった場合 0 点とした。

眼薬物スコアの最大点は 3 点とした。

3. 医師による総合評価

治験責任医師又は治験分担医師は，その年のスギ花粉症症状を総合的に判断し，以下の 5 段階の基準で評価した。

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

被験者は, その年のスギ花粉症症状を総合的に判断し, 以下の 5 段階の基準で評価した。

良い，少し良い，普通，少し悪い，悪い

5. QOL 評価

被験者は，指定された時期に，日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）を用いて，評価を実施した。

7) 安全性の評価基準

1. 有害事象の調査

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，転帰，重篤度，重症度，因果関係を調査した。

有害事象は以下に示す基準に該当するものとした。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しなかった。

• 自覚症状，他覚所見において，治験薬投与開始後より 1 年目完了観察終了時又は最終観察終了時までに「新たな異常の発現」が認められた場合。
• 臨床検査，バイタルサインにおいて，治験薬投与開始後より 1 年目完了観察終了時又は最終観察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，臨床検査，バイタルサインにおけ

る異常が，治験薬投与開始後より 1 年目完了観察終了時又は最終観察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。

2. 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

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」とした。

2.7.6.2.2　統計及び解析手法

(1) 有効性の解析

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) 有効性解析対象集団

1. Full analysis set（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

2. Per protocol set（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

3) 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。

補助解析として，プラセボ群と実薬併合の比較を実施した。TO-206 実薬全体での有効性は，この比較に基づき判断した。

TO-206 実薬各投与量間の対比較も実施したが，それらの比較結果に基づく検証的な判断は行わなかった。

4) 評価項目

1. 主要評価項目

• 期間 A における TNSMS

2. 重要な副次評価項目

• 期間 A における TNOSMS

3. その他の副次評価項目

評価項目	評価期間又は時期
TNSMS，TNOSMS	期間 B 及び期間 C
TOSMS，TNSS，TOSS，TNOSS，TNOMS，個別症状スコア，個別薬物スコア，レスキュー薬無使用被験者の割合，Well day の割合，Severe symptom day の割合	期間 A，期間 B 及び期間 C
レスキュー薬の累積使用回数，レスキュー薬 7 日以内使用被験者の割合	期間 C
寛解割合	期間 A
医師による総合評価，被験者による総合評価	Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）
QOL 評価	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日， 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

5) 評価項目の定義及び算出方法

評価項目	定義
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

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。

6) 解析方法

1. 主要評価項目に対する解析

• 主要解析

FAS を対象集団とした 2015 年の期間 A における TNSMS に対する線形モデル

• 主要解析の感度分析

対象集団の選択，共変量及び解析モデルの分布型の仮定に対する感度分析として，以下の 3 種の解析を実施した。

− 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

• その他の副次解析

FAS を対象集団とした線形モデルによる対比に基づく用量反応関係の検討のための解析を実施した。用量パターンには，線形，高用量のみ，頭打ち（5,000 JAU 以上），頭打ち（2,000 JAU 以上）の 4 パターンを想定した。

2. 重要な副次評価項目に対する解析

重要な副次評価項目である TNOSMS に対して，主要解析と同様の線形モデルを用いた群間比較を，重要な副次解析として実施した。また，主要解析と同様の感度分析も実施した。

3. その他の副次評価項目に対する解析

「4) 評価項目 3 その他の副次評価項目」に示した評価期間又は時期における解析を，適切な解析手法を用いて実施した。

7) 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）

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

主要及び重要な副次解析において，別々に，高用量から検定を順次実施する閉手順を用いた多重性の調整を実施した。具体的には，始めにプラセボ群対 10,000 JAU 群の比較を両側有意水準 5%で実施した（第 1 段階）。第 1 段階で有意な差がある場合に限り，プラセボ群対 5,000 JAU 群の比較を両側有意水準 5%で実施することとした（第 2 段階）。さらに，第 2 段階で有意な差がある場合に限り，プラセボ群対 2,000 JAU 群の比較を両側有意水準 5%で実施することとした（第 3 段階）。これらの調整により，主要及び重要な副次解析の各解析での第 1 種の過誤率は 5%に保たれる（ただし，試験全体での多重性の調整は実施していない）。

その他の副次評価項目の解析に関しては，多重性の調整を実施しなかった。

11) 共変量

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。

(2) 安全性の解析

1) 安全性解析対象集団

治験薬が投与され，安全性に関する調査が実施された症例

2) 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）に読み替えを行った。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。

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。

有害事象の重篤度は，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（PT）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。

3) 臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査及びバイタルサイン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。臨床検査及びバイタルサインの結果は，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。

2.7.6.2.3　被験者の内訳

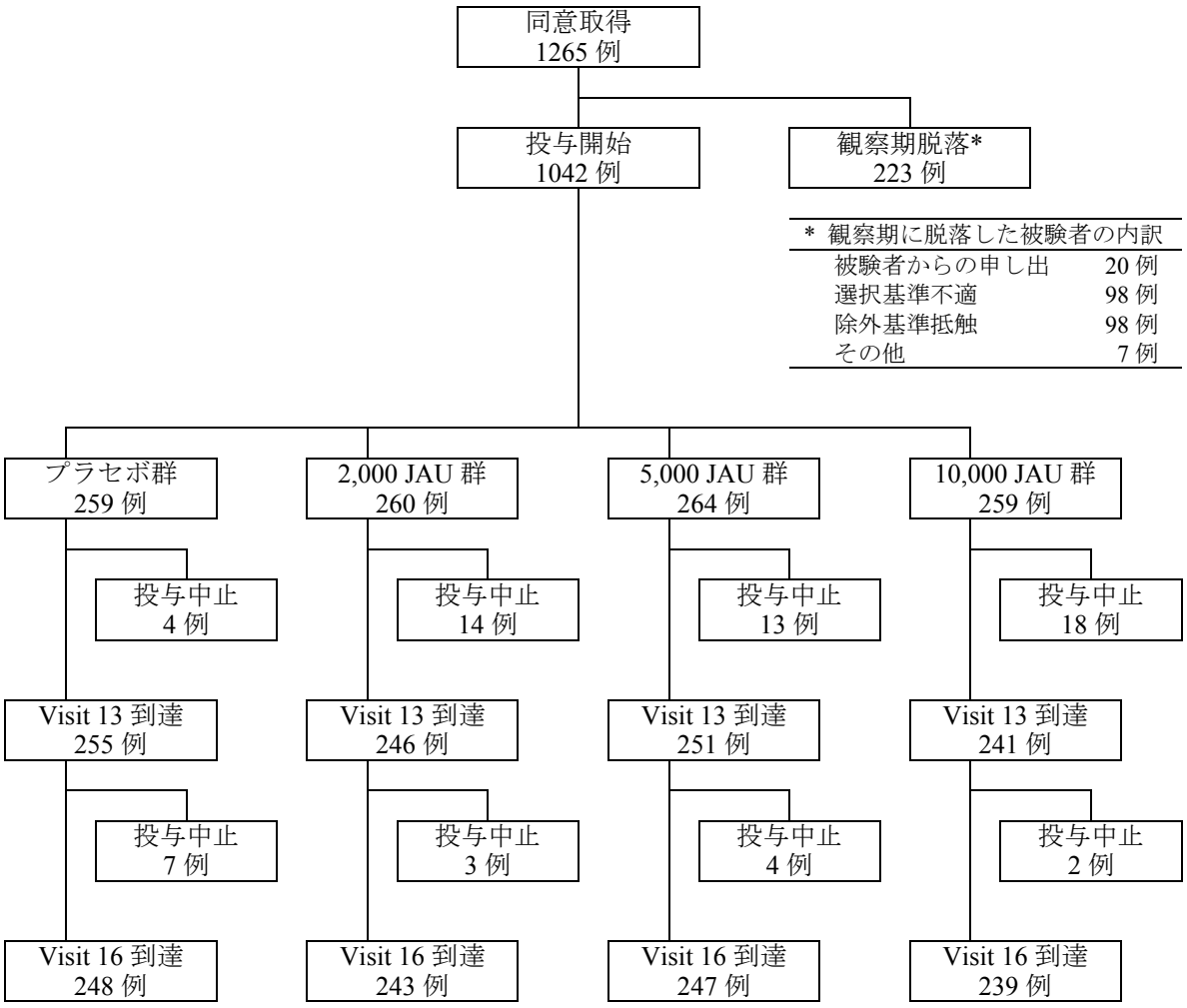
被験者の内訳を図 2.7.6.2-2 に，中止症例の内訳を表 2.7.6.2-1 に示した。

1265 例の被験者から同意を取得し，223 例が観察期に脱落した。1042 例の被験者に治験薬が投与されたが，このうち，259 例がプラセボ群に，260 例が 2,000 JAU 群に，264 例が 5,000 JAU 群に，259 例が 10,000 JAU 群に割り付けられて各々の治験薬を投与された。

Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）の観察を終了した被験者は，プラセボ群においては 255 例，2,000 JAU 群においては 246 例，5,000 JAU 群においては 251 例，10,000 JAU 群においては 241 例であった。

また，Visit 16（20[redacted]年[redacted]月観察日）の観察を終了した被験者は，プラセボ群においては 248 例，2,000 JAU 群においては 243 例，5,000 JAU 群においては 247 例，10,000 JAU 群においては 239 例であった。

図 2.7.6.2-2　　被験者の内訳



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 10.1-1

表 2.7.6.2-1　　中止症例の内訳

	プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU
Visit 13 までの中止症例	4 例	14 例	13 例	18 例
有害事象の発現	0 例	3 例	0 例	5 例
原疾患の著しい悪化	0 例	0 例	0 例	0 例
被験者から中止の申し出（有害事象の発現以外）	0 例	3 例	4 例	3 例
被験者から中止の申し出（有害事象の発現）	1 例	5 例	2 例	4 例
対象として不適切	1 例	1 例	1 例	1 例
転居又は通勤・通学地の変更	1 例	1 例	4 例	3 例
被験者の都合	0 例	1 例	1 例	0 例
被験者の妊娠	0 例	0 例	1 例	1 例
その他	1 例	0 例	0 例	1 例
Visit 13 から Visit 16 までの中止症例	7 例	3 例	4 例	2 例
有害事象の発現	1 例	0 例	0 例	0 例
原疾患の著しい悪化	0 例	0 例	0 例	0 例
被験者から中止の申し出（有害事象の発現以外）	1 例	3 例	2 例	1 例
被験者から中止の申し出（有害事象の発現）	1 例	0 例	0 例	0 例
対象として不適切	0 例	0 例	1 例	0 例
転居又は通勤・通学地の変更	3 例	0 例	0 例	1 例
被験者の都合	0 例	0 例	0 例	0 例
被験者の妊娠	0 例	0 例	0 例	0 例
その他	1 例	0 例	1 例	0 例

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 10.1-1

2.7.6.2.4　有効性の評価

有効性は Visit 13（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）までのデータを用いて評価した。

2.7.6.2.4.1　解析したデータセット

FAS は「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」とし，FAS による解析を主要な解析として実施した。FAS の解析対象例数を表 2.7.6.2-2 に示した。

QOL 評価を除くすべての評価項目において, FAS の解析対象例数は同数であった（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）。QOL 評価においては，評価時点で 5～11 歳であった被験者を FAS から除外した。

表 2.7.6.2-2　　解析対象例数（FAS）

投与開始例数（プラセボ : 259 例，2,000 JAU : 260 例，5,000 JAU : 264 例，10,000 JAU : 259 例）

評価項目		評価期間*	プラセボ		2,000 JAU		5,000 JAU		10,000 JAU	
			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
TNSMS（主要評価項目）		A	257	2	248	12	255	9	245	14
TNOSMS（重要な副次評価項目）		A	257	2	248	12	255	9	245	14
その他の副次評価項目	TNSMS	B，C	257	2	248	12	255	9	245	14
	TNOSMS	B，C	257	2	248	12	255	9	245	14
	TOSMS, TNSS, TOSS, TNOSS, TNOMS	A，B，C	257	2	248	12	255	9	245	14
	くしゃみスコア, 鼻汁スコア, 鼻閉スコア, 日常生活支障度スコア, 眼の痒みスコア, 涙目スコア, フェキソフェナジン塩酸塩又はロラタジン薬物スコア, トラマゾリン塩酸塩薬物スコア, ケトチフェンフマル酸塩薬物スコア	A，B，C	257	2	248	12	255	9	245	14
	フェキソフェナジン塩酸塩又はロラタジン累積使用回数, トラマゾリン塩酸塩累積使用回数, ケトチフェンフマル酸塩累積使用回数	C	257	2	248	12	255	9	245	14
	レスキュー薬無使用被験者の割合, Well day の割合，Severe symptom day の割合	A，B，C	257	2	248	12	255	9	245	14
	レスキュー薬 7 日以内使用被験者の割合	C	257	2	248	12	255	9	245	14
	寛解割合	A	257	2	248	12	255	9	245	14
	医師及び被験者による総合評価	D	257	2	248	12	255	9	245	14
	QOL 評価	E	227	32	218	42	221	43	212	47

* A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 15 日～3 月 31 日），B：スギ花粉本格飛散期間（2 月 23 日～3 月 25 日），C：スギ花粉全飛散期間（2 月 11 日～4 月 25 日），D：Visit 13（[redacted] 月観察日）に評価，E：[redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 月 [redacted] 日に評価

TNSMS：総合鼻症状薬物スコア，TNOSMS：総合鼻眼症状薬物スコア，TOSMS：総合眼症状薬物スコア，TNSS：総合鼻症状スコア，TOSS：総合眼症状スコア，TNOSS：総合鼻眼症状スコア，TNOMS：総合鼻眼薬物スコア

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.1-1

2.7.6.2.4.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の被験者背景の要約を表 2.7.6.2-3 に示した。

FAS におけるプラセボ群，2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の被験者背景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。

表 2.7.6.2-3　　被験者背景（FAS）

項目		プラセボ（257 例）	2,000 JAU（248 例）	5,000 JAU（255 例）	10,000 JAU（245 例）	合計（1005 例）
性別	男	108(42.0%)	104(41.9%)	117(45.9%)	109(44.5%)	438(43.6%)
	女	149(58.0%)	144(58.1%)	138(54.1%)	136(55.5%)	567(56.4%)
年齢（歳）	5 - 17	49(19.1%)	54(21.8%)	49(19.2%)	45(18.4%)	197(19.6%)
	18 - 29	26(10.1%)	23(9.3%)	33(12.9%)	29(11.8%)	111(11.0%)
	30 - 39	63(24.5%)	52(21.0%)	62(24.3%)	47(19.2%)	224(22.3%)
	40 - 49	85(33.1%)	90(36.3%)	78(30.6%)	85(34.7%)	338(33.6%)
	50 - 64	34(13.2%)	29(11.7%)	33(12.9%)	39(15.9%)	135(13.4%)
	Mean±SD	34.6±14.6	34.4±14.8	34.3±15.1	35.6±15.5	34.7±15.0
身長（cm）	Mean±SD	159.81±13.63	158.76±13.85	158.66±15.67	158.99±14.86	159.06±14.51
体重（kg）	Mean±SD	55.29±15.33	55.15±15.26	54.63±16.72	54.36±14.96	54.86±15.57
収縮期血圧（mmHg）	Mean±SD	111.0±15.1	110.3±13.2	111.2±14.6	110.3±13.3	110.7±14.1
拡張期血圧（mmHg）	Mean±SD	68.0±12.2	66.9±10.2	67.4±12.5	67.6±11.0	67.5±11.5
脈拍数（回/分）	Mean±SD	72.3±11.0	74.5±10.9	72.4±11.9	73.4±10.5	73.2±11.1
罹病期間（年）	<5	30(11.7%)	19(7.7%)	25(9.8%)	26(10.6%)	100(10.0%)
	5≤ <10	57(22.2%)	60(24.2%)	47(18.4%)	53(21.6%)	217(21.6%)
	10≤ <15	51(19.8%)	43(17.3%)	57(22.4%)	44(18.0%)	195(19.4%)
	15≤ <20	36(14.0%)	37(14.9%)	39(15.3%)	38(15.5%)	150(14.9%)
	20≤	83(32.3%)	89(35.9%)	87(34.1%)	84(34.3%)	343(34.1%)
	Mean±SD	15.0±9.1	15.9±9.3	16.2±9.5	15.9±9.7	15.7±9.4
免疫療法の治療歴	無	256(99.6%)	247(99.6%)	253(99.2%)	245(100.0%)	1001(99.6%)
	有	1(0.4%)	1(0.4%)	2(0.8%)	0(0.0%)	4(0.4%)
既往歴	無	211(82.1%)	199(80.2%)	192(75.3%)	186(75.9%)	788(78.4%)
	有	46(17.9%)	49(19.8%)	63(24.7%)	59(24.1%)	217(21.6%)
合併症	無	116(45.1%)	116(46.8%)	109(42.7%)	121(49.4%)	462(46.0%)
	有	141(54.9%)	132(53.2%)	146(57.3%)	124(50.6%)	543(54.0%)
スギ特異的 IgE 抗体	Class3	129(50.2%)	98(39.5%)	118(46.3%)	108(44.1%)	453(45.1%)
	Class4	82(31.9%)	89(35.9%)	91(35.7%)	81(33.1%)	343(34.1%)
	Class5	35(13.6%)	39(15.7%)	33(12.9%)	37(15.1%)	144(14.3%)
	Class6	11(4.3%)	22(8.9%)	13(5.1%)	19(7.8%)	65(6.5%)

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

2.7.6.2.4.3　有効性に関する成績

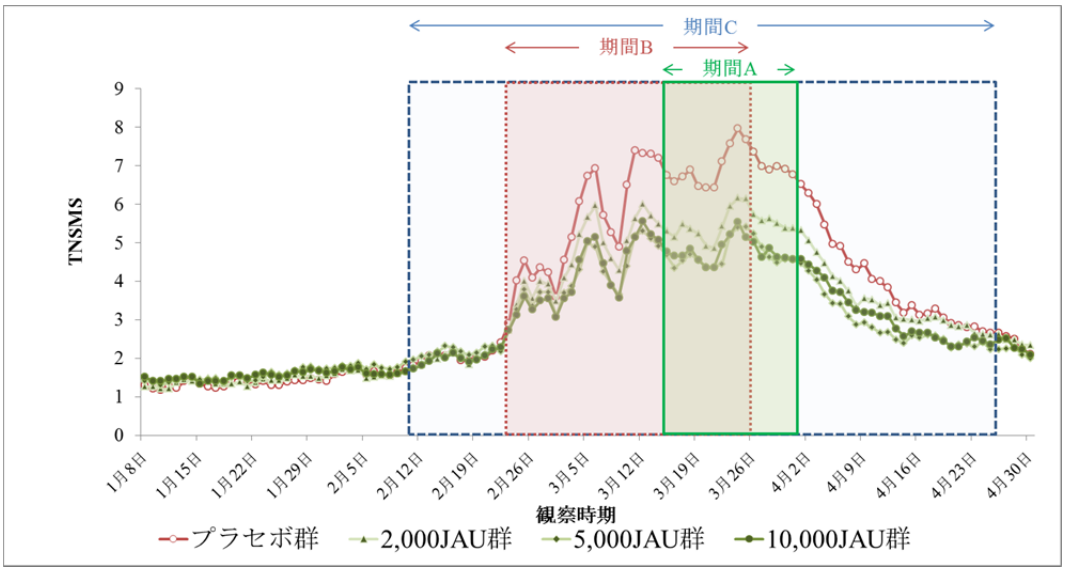
(1) TNSMS 及び TNOSMS の全評価期間の平均値の推移（FAS）

TNSMS 及び TNOSMS の全評価期間（2015 年 1 月 8 日～4 月 30 日）における平均値の推移（FAS）を図 2.7.6.2-3 及び図 2.7.6.2-4 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。

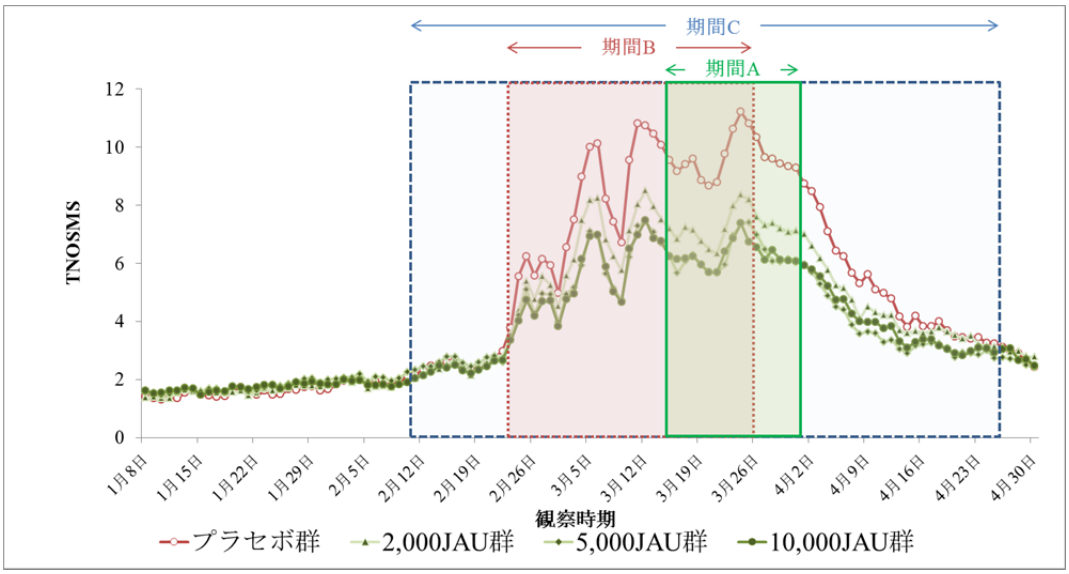
TNOSMS の平均値の推移も TNSMS の平均値の推移と同様であった。

図 2.7.6.2-3　　TNSMS の全評価期間における平均値の推移（FAS）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-1

図 2.7.6.2-4　　TNOSMS の全評価期間における平均値の推移（FAS）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-2

(2) 主要評価項目（期間 A における TNSMS）

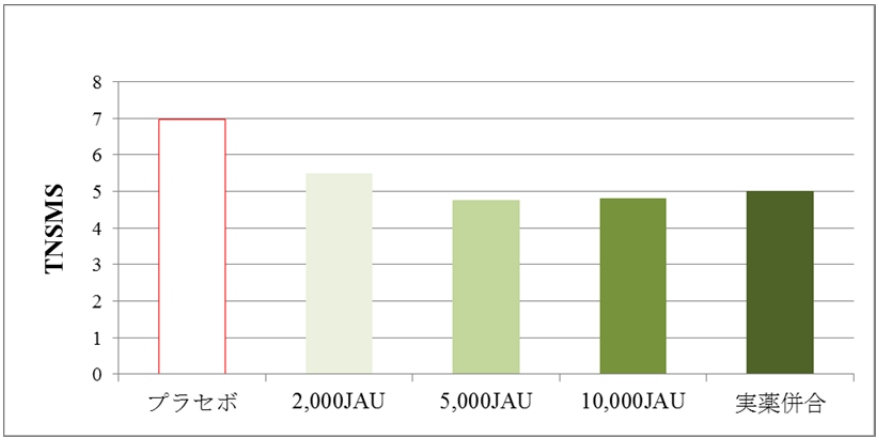
1) 主要評価項目の主要解析

期間 A における TNSMS の最小二乗平均値（FAS）を図 2.7.6.2-5 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 2.7.6.2-4 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 2.7.6.2-5　　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 2.7.6.2-4　　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) 主要評価項目の主要解析の感度分析

主要評価項目の主要解析の感度分析として期間 A における TNSMS の共変量調整解析（FAS），期間 A における TNSMS に対する線形モデルによる解析（PPS）及び期間 A における TNSMS のノンパラメトリック検定による解析（FAS）を実施した。結果を表 2.7.6.2-5,

表 2.7.6.2-6 及び表 2.7.6.2-7 に示した。

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 $p < 0.0001$）。

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 2.7.6.2-5　　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 2.7.6.2-6　　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 2.7.6.2-7　　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

3) 主要評価項目のその他の副次解析（用量反応関係）

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 2.7.6.2-8 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 2.7.6.2-8　　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

(3) 重要な副次評価項目（期間 A における TNOSMS）

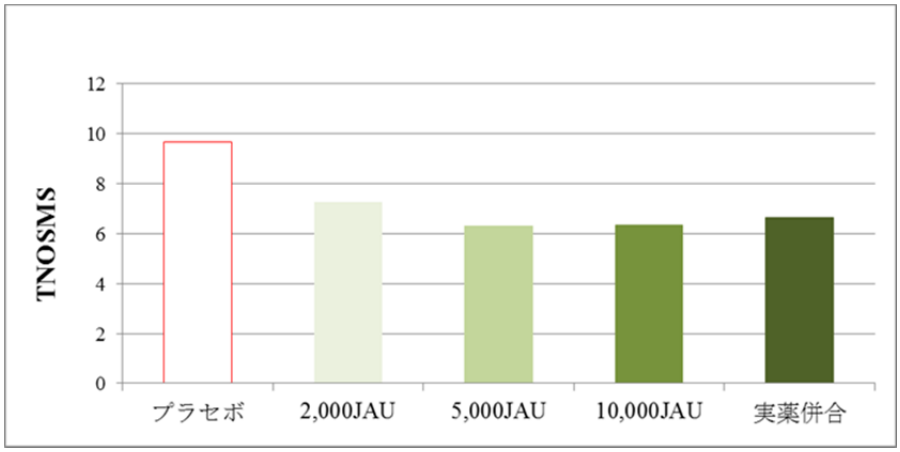
1) 重要な副次評価項目の重要な副次解析

期間 A における TNOSMS の最小二乗平均値（FAS）を図 2.7.6.2-6 に，期間 A における TNOSMS に対する線形モデルによる解析（FAS）を表 2.7.6.2-9 に示した。

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（7.26，6.31，6.32）は，プラセボ群の最小二乗平均値（9.66）と比較していずれも有意に低い値（–2.40, –3.35, –3.34）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（$p = 0.0249$，$p = 0.0278$）。補助解析とした実薬併合の最小二乗平均値（6.63）もプラセボ群の最小二乗平均値と比較して低い値（–3.03）を示し，有意差が認められ，TO-206 錠のプラセボに対する優越性が検証された（$p < 0.0001$）。

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–24.9%，–34.7%，–34.6%及び–31.4%であった。

図 2.7.6.2-6　　期間 A における TNOSMS の最小二乗平均値（FAS）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-6

表 2.7.6.2-9　　期間 A における TNOSMS（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）	9.66 [9.08; 10.24]	—	—	—	—	—	—
2,000 JAU（248 例）	7.26 [6.67; 7.85]	-2.40 [-3.23; -1.58] -24.9 [-32.2; -17.0]	<.0001	—	—	—	—
5,000 JAU（255 例）	6.31 [5.73; 6.89]	-3.35 [-4.17; -2.53] -34.7 [-41.6; -27.2]	<.0001	-0.95 [-1.77; -0.12] -13.0 [-23.1; -1.8]	0.0249	—	—
10,000 JAU（245 例）	6.32 [5.73; 6.91]	-3.34 [-4.17; -2.51] -34.6 [-41.6; -27.1]	<.0001	-0.94 [-1.77; -0.10] -12.9 [-23.1; -1.5]	0.0278	0.01 [-0.82; 0.84] 0.1 [-12.2; 14.2]	0.9836
実薬併合（748 例）	6.63 [6.29; 6.97]	-3.03 [-3.70; -2.36] -31.4 [-36.5; -25.7]	<.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 11.4-6

2) 重要な副次評価項目の重要な副次解析の感度分析

重要な副次評価項目の重要な副次解析の感度分析として，主要評価項目の主要解析の感度分析と同様の解析を実施した。結果を表 2.7.6.2-10, 表 2.7.6.2-11 及び表 2.7.6.2-12 に示した。

期間 A における TNOSMS の共変量調整解析（FAS）及び期間 A における TNOSMS に対する線形モデルによる解析（PPS）においても, 重要な副次評価項目の重要な副次解析と同様に, 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 $p < 0.0001$）。

また, 期間 A における TNOSMS のノンパラメトリック検定による解析（FAS）においても, 重要な副次評価項目の重要な副次解析と同様に，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 2.7.6.2-10　　期間 A における TNOSMS（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	9.77[9.07; 10.47]	―	―	―
2,000 JAU	248	7.38[6.68; 8.08]	-2.39[-3.20; -1.57]	<.0001	-24.4
5,000 JAU	255	6.43[5.73; 7.13]	-3.34[-4.14; -2.53]	<.0001	-34.1
10,000 JAU	245	6.42[5.71; 7.14]	-3.35[-4.16; -2.53]	<.0001	-34.3
実薬併合	748	6.75[6.21; 7.28]	-3.02[-3.68; -2.36]	<.0001	-30.9

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 11.4-7

表 2.7.6.2-11　　期間 A における TNOSMS（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	9.69[9.11; 10.27]	―	―	―
2,000 JAU	248	7.27[6.68; 7.87]	-2.42[-3.24; -1.59]	<.0001	-24.9
5,000 JAU	255	6.31[5.73; 6.89]	-3.38[-4.20; -2.56]	<.0001	-34.9
10,000 JAU	245	6.33[5.74; 6.92]	-3.36[-4.19; -2.53]	<.0001	-34.6
実薬併合	748	6.64[6.30; 6.98]	-3.05[-3.72; -2.38]	<.0001	-31.5

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 11.4-8

表 2.7.6.2-12　　期間 A における TNOSMS（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	8.76	―	―
2,000 JAU	248	6.12	-2.06[-2.92; -1.23]	<.0001
5,000 JAU	255	5.65	-2.65[-3.47; -1.88]	<.0001
10,000 JAU	245	5.00	-2.88[-3.76; -2.12]	<.0001
実薬併合	748	5.65	-2.53[-3.24; -1.88]	<.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 11.4-9

(4) 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 2.7.6.2-13 に示した。その他の副次評価項目の解析結果は，一部の項目を除き，ほとんど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。

表 2.7.6.2-13　　その他の副次評価項目のまとめ（FAS）

項目	解析方法	評価期間	最小二乗平均値				2,000 JAU vs プラセボ		5,000 JAU vs プラセボ		10,000 JAU vs プラセボ	
			プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	最小二乗平均値の差	p 値	最小二乗平均値の差	p 値	最小二乗平均値の差	p 値
TNSMS	a	B	5.98	4.91	4.33	4.37	-1.07	<.0001	-1.65	<.0001	-1.61	<.0001
		C	4.74	4.01	3.53	3.57	-0.73	0.0004	-1.21	<.0001	-1.16	<.0001
TNOSMS	a	B	8.45	6.67	5.82	5.77	-1.78	<.0001	-2.63	<.0001	-2.68	<.0001
		C	6.41	5.24	4.61	4.61	-1.17	<.0001	-1.80	<.0001	-1.80	<.0001
TOSMS	a	A	2.68	1.77	1.57	1.52	-0.91	<.0001	-1.11	<.0001	-1.16	<.0001
		B	2.47	1.76	1.49	1.40	-0.71	<.0001	-0.98	<.0001	-1.07	<.0001
		C	1.67	1.23	1.08	1.03	-0.44	<.0001	-0.59	<.0001	-0.64	<.0001
TNSS	a	A	6.01	4.95	4.51	4.43	-1.06	<.0001	-1.50	<.0001	-1.58	<.0001
		B	5.27	4.50	4.14	4.09	-0.76	<.0001	-1.12	<.0001	-1.18	<.0001
		C	4.22	3.70	3.40	3.37	-0.52	0.0017	-0.82	<.0001	-0.85	<.0001
TOSS	a	A	2.18	1.53	1.41	1.38	-0.65	<.0001	-0.77	<.0001	-0.81	<.0001
		B	2.02	1.50	1.33	1.26	-0.52	<.0001	-0.69	<.0001	-0.75	<.0001
		C	1.40	1.07	0.98	0.95	-0.32	<.0001	-0.42	<.0001	-0.45	<.0001
TNOSS	a	A	8.19	6.48	5.92	5.81	-1.71	<.0001	-2.27	<.0001	-2.38	<.0001
		B	7.29	6.00	5.48	5.36	-1.28	<.0001	-1.81	<.0001	-1.93	<.0001
		C	5.62	4.78	4.38	4.32	-0.84	0.0002	-1.24	<.0001	-1.30	<.0001
TNOMS	a	A	1.47	0.78	0.39	0.51	-0.69	<.0001	-1.08	<.0001	-0.96	<.0001
		B	1.17	0.66	0.34	0.42	-0.50	<.0001	-0.82	<.0001	-0.75	<.0001
		C	0.79	0.46	0.23	0.29	-0.33	<.0001	-0.56	<.0001	-0.50	<.0001
くしゃみスコア	a	A	2.06	1.77	1.60	1.61	-0.29	0.0002	-0.45	<.0001	-0.45	<.0001
		B	1.88	1.67	1.51	1.51	-0.21	0.0018	-0.37	<.0001	-0.37	<.0001
		C	1.51	1.35	1.23	1.24	-0.16	0.0042	-0.28	<.0001	-0.27	<.0001
鼻汁スコア	a	A	2.29	1.92	1.75	1.76	-0.38	<.0001	-0.54	<.0001	-0.53	<.0001
		B	2.02	1.75	1.61	1.65	-0.28	0.0005	-0.42	<.0001	-0.37	<.0001
		C	1.63	1.46	1.33	1.37	-0.17	0.0103	-0.30	<.0001	-0.26	0.0002
鼻閉スコア	a	A	1.66	1.27	1.15	1.06	-0.39	<.0001	-0.51	<.0001	-0.60	<.0001
		B	1.36	1.09	1.03	0.93	-0.28	0.0003	-0.33	<.0001	-0.43	<.0001
		C	1.08	0.89	0.83	0.76	-0.18	0.0045	-0.25	0.0001	-0.32	<.0001
日常生活支障度スコア	a	A	1.62	1.31	1.16	1.12	-0.31	<.0001	-0.46	<.0001	-0.50	<.0001
		B	1.39	1.18	1.05	1.00	-0.21	0.0014	-0.34	<.0001	-0.39	<.0001
		C	1.06	0.93	0.83	0.79	-0.13	0.0136	-0.23	<.0001	-0.28	<.0001
眼の痒みスコア	a	A	1.39	1.05	0.97	0.91	-0.34	<.0001	-0.42	<.0001	-0.48	<.0001
		B	1.32	1.05	0.94	0.87	-0.27	<.0001	-0.38	<.0001	-0.45	<.0001
		C	0.91	0.75	0.69	0.65	-0.16	0.0006	-0.22	<.0001	-0.26	<.0001
涙目スコア	a	A	0.79	0.48	0.44	0.47	-0.31	<.0001	-0.35	<.0001	-0.32	<.0001
		B	0.69	0.45	0.39	0.39	-0.24	<.0001	-0.30	<.0001	-0.30	<.0001
		C	0.49	0.33	0.29	0.30	-0.16	<.0001	-0.20	<.0001	-0.19	<.0001
フェキソフェナジン塩酸塩又はロラタジン薬物スコア	a	A	0.59	0.36	0.13	0.23	-0.23	0.0006	-0.46	<.0001	-0.35	<.0001
		B	0.44	0.27	0.11	0.19	-0.17	0.0010	-0.33	<.0001	-0.25	<.0001
		C	0.31	0.20	0.07	0.13	-0.11	0.0027	-0.24	<.0001	-0.18	<.0001
トラマゾリン塩酸塩薬物スコア	a	A	0.39	0.18	0.10	0.14	-0.21	0.0001	-0.28	<.0001	-0.25	<.0001
		B	0.28	0.14	0.08	0.09	-0.14	0.0004	-0.20	<.0001	-0.18	<.0001
		C	0.21	0.11	0.06	0.07	-0.10	0.0011	-0.15	<.0001	-0.14	<.0001
ケトチフェンフマル酸塩薬物スコア	a	A	0.50	0.24	0.16	0.14	-0.26	<.0001	-0.34	<.0001	-0.35	<.0001
		B	0.45	0.25	0.15	0.14	-0.20	<.0001	-0.30	<.0001	-0.31	<.0001
		C	0.27	0.16	0.10	0.09	-0.11	0.0002	-0.17	<.0001	-0.19	<.0001

評価期間：A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 15 日～3 月 31 日），B：スギ花粉本格飛散期間（2 月 23 日～3 月 25 日），C：スギ花粉全飛散期間（2 月 11 日～4 月 25 日）
解析方法：a；線形モデルによる解析
TNSMS：総合鼻症状薬物スコア，TNOSMS：総合鼻眼症状薬物スコア，TOSMS：総合眼症状薬物スコア，TNSS：総合鼻症状スコア，TOSS：総合眼症状スコア，TNOSS：総合鼻眼症状スコア，TNOMS：総合鼻眼薬物スコア
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-47

表 2.7.6.2-13　　その他の副次評価項目のまとめ（FAS）（続き）

項目		解析方法	評価期間	レスキュー薬累積使用回数の中央値				2,000 JAU vs プラセボ		5,000 JAU vs プラセボ		10,000 JAU vs プラセボ	
				プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	HL 推定値[*1]	p 値[*2]	HL 推定値[*1]	p 値[*2]	HL 推定値[*1]	p 値[*2]
フェキソフェナジン塩酸塩又はロラタジン累積使用回数		b	C	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0003	0.00	<.0001	0.00	<.0001
トラマゾリン塩酸塩累積使用回数		b	C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0015	0.00	<.0001	0.00	<.0001
ケトチフェンフマル酸塩累積使用回数		b	C	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	<.0001	0.00	<.0001	0.00	<.0001
項目		解析方法	評価期間	割合[*3]				2,000 JAU vs プラセボ		5,000 JAU vs プラセボ		10,000 JAU vs プラセボ	
				プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値
レスキュー薬無使用被験者の割合		c	A	47.9	61.7	69.8	73.5	1.75	0.0019	2.52	<.0001	3.02	<.0001
			B	43.2	57.3	62.4	66.5	1.76	0.0016	2.18	<.0001	2.61	<.0001
			C	40.5	54.0	58.0	62.4	1.73	0.0023	2.03	<.0001	2.45	<.0001
レスキュー薬 7 日以内使用被験者の割合		c	C	57.2	76.2	83.5	82.0	2.40	<.0001	3.79	<.0001	3.42	<.0001
項目		解析方法	評価期間	割合[*4]				2,000 JAU vs プラセボ		5,000 JAU vs プラセボ		10,000 JAU vs プラセボ	
				プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値
Well day の割合		d	A	21.3	30.9	33.5	40.2	1.65	0.0018	1.86	<.0001	2.48	<.0001
			B	27.3	33.6	38.4	43.8	1.35	0.0200	1.66	<.0001	2.08	<.0001
			C	45.2	49.5	53.9	57.8	1.19	0.0879	1.42	0.0002	1.66	<.0001
Severe symptom day の割合		d	A	33.6	22.0	13.3	15.1	0.56	0.0002	0.30	<.0001	0.35	<.0001
			B	27.1	18.8	12.0	12.8	0.62	0.0011	0.37	<.0001	0.40	<.0001
			C	18.8	12.9	8.1	9.2	0.64	0.0016	0.38	<.0001	0.44	<.0001
項目		解析方法	評価期間	割合[*3]				2,000 JAU vs プラセボ		5,000 JAU vs プラセボ		10,000 JAU vs プラセボ	
				プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値	オッズ比	p 値
寛解割合		c	A	16.3	21.4	26.7	31.4	1.39	0.1493	1.86	0.0048	2.35	<.0001
補足的寛解割合	1	c	A	30.4	37.9	45.5	51.4	1.40	0.0739	1.91	0.0004	2.43	<.0001
	2	c	A	23.7	36.7	40.4	49.0	1.86	0.0016	2.18	<.0001	3.08	<.0001
	3	c	A	34.6	48.4	54.1	59.6	1.77	0.0018	2.23	<.0001	2.78	<.0001
	4	c	A	40.9	65.7	67.5	71.0	2.78	<.0001	3.00	<.0001	3.55	<.0001
	5	c	A	64.2	84.7	87.5	87.3	3.08	<.0001	3.89	<.0001	3.85	<.0001
	6	c	A	16.7	21.4	27.1	32.7	1.35	0.1850	1.85	0.0050	2.41	<.0001
	7	c	A	30.7	39.9	47.1	53.5	1.50	0.0313	2.00	0.0002	2.59	<.0001
	8	c	A	43.2	69.4	71.0	73.5	2.98	<.0001	3.22	<.0001	3.64	<.0001
	9	c	A	70.4	87.9	91.4	90.6	3.05	<.0001	4.45	<.0001	4.05	<.0001
	10	c	A	3.1	8.5	4.3	9.8	2.88	0.0129	1.40	0.4744	3.38	0.0036
	11	c	A	36.2	48.0	57.3	61.2	1.63	0.0074	2.36	<.0001	2.78	<.0001

評価期間：A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 15 日～3 月 31 日），B：スギ花粉本格飛散期間（2 月 23 日～3 月 25 日），C：スギ花粉全飛散期間（2 月 11 日～4 月 25 日）
解析方法：b；ノンパラメトリックな解析，c；ロジスティック回帰モデルによる解析，d；一般化線形モデルによる解析
*1：Hodges-Lehmann 推定値，*2：Wilcoxon 順位和検定に基づく p 値，*3：ロジスティック回帰モデルに基づく推定値，*4：一般化線形モデルに基づく推定値
寛解割合の定義，期間 A の TNSMS の平均値が 3 点未満
補足的寛解割合の定義，1：TNSMS が 4 点未満，2：TNOSMS が 5 点未満，3：TNOSMS が 6 点未満，4：TOSMS が 2 点未満，5：TOSMS が 3 点未満，6：TNSS が 3 点未満，7：TNSS が 4 点未満，8：TOSS が 2 点未満，9：TOSS が 3 点未満，10：すべて Well day，11：Severe symptom day が 0 日
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-47

表 2.7.6.2-13　　その他の副次評価項目のまとめ（FAS）　（続き）

項目	解析方法	評価	5 段階評価での被験者の分布（%）				2,000 JAU vs プラセボ	5,000 JAU vs プラセボ	10,000 JAU vs プラセボ
			プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	p 値[*2]	p 値[*2]	p 値[*2]
医師による総合評価（Visit 13）	e	良い	16.5	31.7	37.1	35.7	<.0001	<.0001	<.0001
		少し良い	32.2	35.4	36.7	38.6			
		普通	25.9	18.7	19.5	17.8			
		少し悪い	16.9	9.3	3.2	5.8			
		悪い	8.6	4.9	3.6	2.1			
被験者による総合評価（Visit 13）	e	良い	15.7	35.0	40.2	45.2	<.0001	<.0001	<.0001
		少し良い	43.5	42.3	40.6	35.7			
		普通	17.3	13.4	10.8	12.4			
		少し悪い	11.4	5.7	6.4	5.4			
		悪い	12.2	3.7	2.0	1.2			
項目	**解析方法**	**評価**	**5 段階評価での被験者の分布（%）**				**2,000 JAU vs プラセボ**	**5,000 JAU vs プラセボ**	**10,000 JAU vs プラセボ**
			プラセボ	**2,000 JAU**	**5,000 JAU**	**10,000 JAU**	**p 値[*2]**	**p 値[*2]**	**p 値[*2]**
QOL の総括的状態（[redacted]月[redacted]日）	e	0 晴れ晴れ	0.0	2.8	2.7	3.3	<.0001	<.0001	<.0001
		1	14.1	21.7	19.5	23.7			
		2	29.1	39.6	41.2	39.3			
		3	44.1	30.9	34.4	29.4			
		4 泣きたい	12.8	5.1	2.3	4.3			
QOL の総括的状態（[redacted]月[redacted]日）	e	0 晴れ晴れ	1.8	1.4	6.5	5.3	<.0001	<.0001	<.0001
		1	16.4	29.4	24.4	31.7			
		2	33.2	37.2	38.2	33.2			
		3	35.8	28.0	29.0	25.5			
		4 泣きたい	12.8	4.1	1.8	4.3			
項目	**解析方法**	**評価**	**平均値**				**2,000 JAU vs プラセボ**	**5,000 JAU vs プラセボ**	**10,000 JAU vs プラセボ**
			プラセボ	**2,000 JAU**	**5,000 JAU**	**10,000 JAU**	**p 値[*5]**	**p 値[*5]**	**p 値[*5]**
QOL の領域別スコア（[redacted]月[redacted]日）	a	日常生活	1.45	1.06	1.03	1.04	<.0001	<.0001	<.0001
		戸外行動	1.54	1.11	1.14	1.09	<.0001	0.0002	<.0001
		社会生活	1.02	0.73	0.69	0.77	0.0006	0.0001	0.0032
		睡眠	1.42	1.00	0.89	0.90	<.0001	<.0001	<.0001
		身体	1.54	1.11	1.05	1.07	<.0001	<.0001	<.0001
		精神生活	1.35	1.00	0.94	0.95	0.0005	<.0001	<.0001
QOL の領域別スコア（[redacted]月[redacted]日）	a	日常生活	1.37	1.05	0.95	0.96	0.0008	<.0001	<.0001
		戸外行動	1.40	1.04	1.03	1.01	0.0009	0.0006	0.0003
		社会生活	0.99	0.69	0.64	0.69	0.0003	<.0001	0.0003
		睡眠	1.42	0.90	0.75	0.84	<.0001	<.0001	<.0001
		身体	1.48	1.09	0.90	0.97	0.0003	<.0001	<.0001
		精神生活	1.23	0.89	0.80	0.84	0.0007	<.0001	0.0001

解析方法：a；線形モデルによる解析，e；Wilcoxon 順位和検定による群間対比較
*2：Wilcoxon 順位和検定に基づく p 値，*5：線形モデルに基づく p 値
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-47

(5) 部分集団の検討

1) 年齢区分別

年齢区分別の期間 A における TNSMS 及び TNOSMS の最小二乗平均値（FAS）を図 2.7.6.2-7 及び図 2.7.6.2-8 に示し，線形モデルによる解析結果（FAS）を要約して表 2.7.6.2-14 及び表 2.7.6.2-15 に示した。

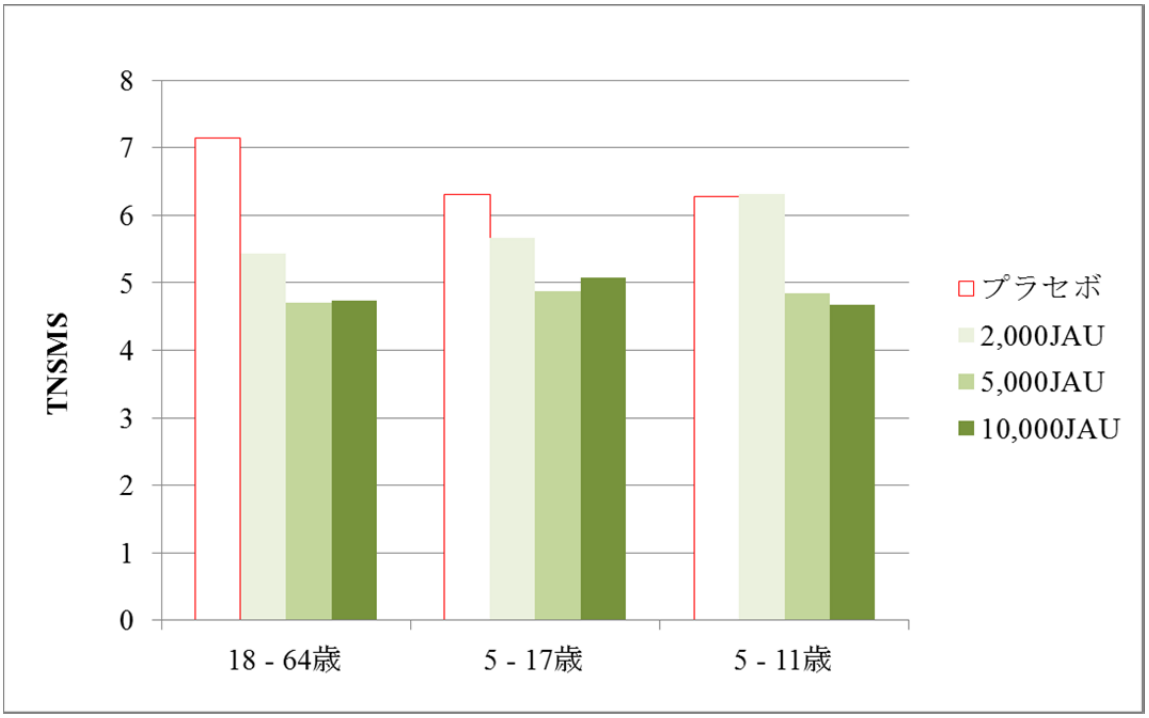
小児（5～17 歳）における 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の期間 A における TNSMS の最小二乗平均値はいずれもプラセボ群と比較して低い値を示した。また，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値は 2,000 JAU 群よりもさらに低い値を示し，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群の最小二乗平均値は同程度であった。この結果は成人（18～64 歳）と同様であり，小児（5～17 歳）と成人（18～64 歳）の間に交互作用はないと考えられた（p = 0.3760）。

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，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。

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，成人と同様に有効であることが示された。

図 2.7.6.2-7　　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

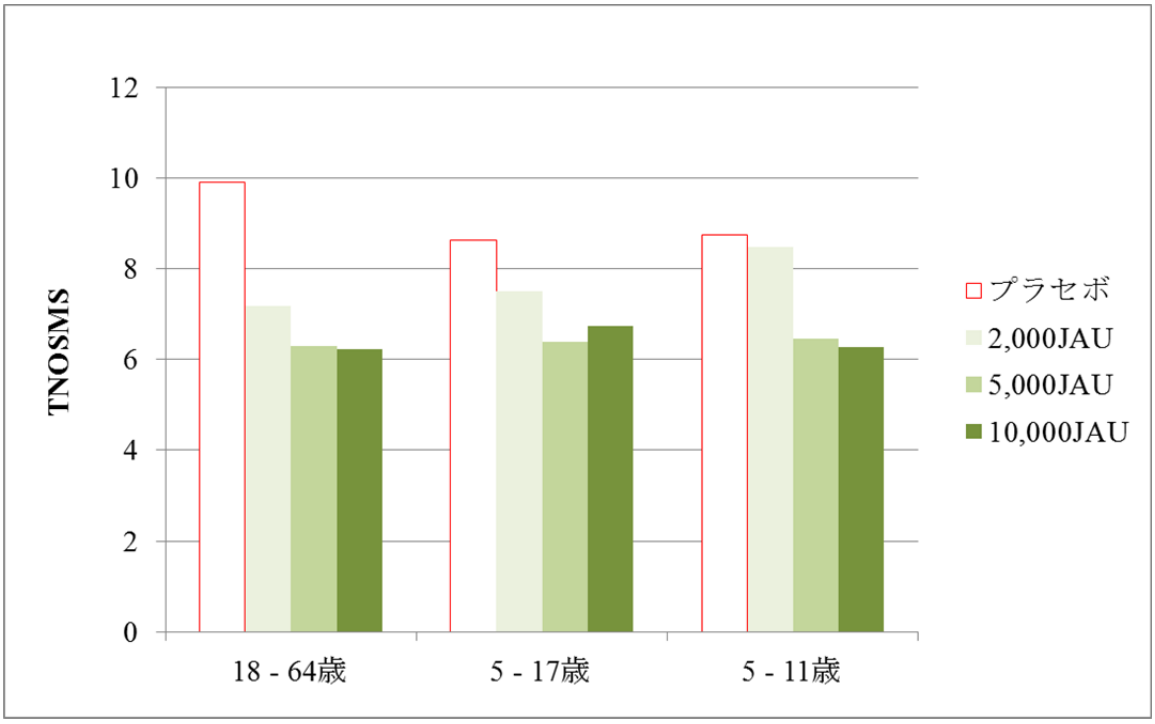
表 2.7.6.2-14　　年齢区分別の期間 A における TNSMS（FAS）

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

図 2.7.6.2-8　　年齢区分別の期間 A における TNOSMS の最小二乗平均値（FAS）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-14

表 2.7.6.2-15　　年齢区分別の期間 A における TNOSMS（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	プラセボとの差 [95%CI]	交互作用項の p 値
18 - 64	プラセボ	208	9.90	－	0.3375
	2,000 JAU	194	7.19	-2.71[-3.62; -1.80]	
	5,000 JAU	206	6.29	-3.61[-4.50; -2.71]	
	10,000 JAU	200	6.23	-3.67[-4.57; -2.77]	
5 - 17	プラセボ	49	8.64	－	
	2,000 JAU	54	7.50	-1.14[-3.10; 0.82]	
	5,000 JAU	49	6.40	-2.25[-4.26; -0.24]	
	10,000 JAU	45	6.73	-1.91[-3.97; 0.14]	
5 - 11	プラセボ	36	8.74	－	
	2,000 JAU	34	8.49	-0.24[-2.75; 2.26]	
	5,000 JAU	38	6.45	-2.29[-4.73; 0.15]	
	10,000 JAU	33	6.28	-2.46[-4.99; 0.07]	

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 11.4-40

2) スギ特異的 IgE 抗体 Class 別

スギ特異的IgE抗体Class別の期間Aにおける TNSMS の線形モデルによる解析結果（FAS）を要約して表 2.7.6.2-16 に示した。

期間 A における TNSMS の最小二乗平均値は，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。

期間 A における TNOSMS についても TNSMS と同様の結果であった（交互作用項の p 値：0.0105，CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-42 参照）。

表 2.7.6.2-16　　スギ特異的 IgE 抗体 Class 別の期間 A における TNSMS（FAS）

線形モデルによる解析

スギ特異的 IgE 抗体 Class	投与群	例数	最小二乗平均値	プラセボとの差 [95%CI]	交互作用項の p 値
Class 3	プラセボ	129	6.67	－	0.0060
	2,000 JAU	98	4.94	-1.73[-2.58; -0.89]	
	5,000 JAU	118	4.49	-2.19[-2.99; -1.38]	
	10,000 JAU	108	4.71	-1.97[-2.79; -1.14]	
Class 4	プラセボ	82	6.68	－	
	2,000 JAU	89	6.53	-0.15[-1.22; 0.92]	
	5,000 JAU	91	5.02	-1.67[-2.73; -0.60]	
	10,000 JAU	81	4.80	-1.89[-2.98; -0.79]	
Class 5・6	プラセボ	46	8.37	－	
	2,000 JAU	61	4.83	-3.54[-4.85; -2.24]	
	5,000 JAU	46	4.85	-3.52[-4.91; -2.12]	
	10,000 JAU	56	4.99	-3.38[-4.71; -2.05]	

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。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-41

3) 重複感作数別

重複感作数別の期間 A における TNSMS の線形モデルによる解析結果（FAS）を要約して表 2.7.6.2-17 に示した。

いずれの重複感作数においても，投与群ごとの期間 A における 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（p = 0.1195）。

期間 A における TNOSMS についても TNSMS と同様の結果であった（交互作用項の p 値：0.1341，CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-44 参照）。

表 2.7.6.2-17　　重複感作数別の期間 A における TNSMS（FAS）

線形モデルによる解析

重複感作数	投与群	例数	最小二乗平均値	プラセボとの差 [95%CI]	交互作用項の p 値
0	プラセボ	34	7.63	－	0.1195
	2,000 JAU	34	4.71	-2.92[-4.70; -1.14]	
	5,000 JAU	27	4.90	-2.73[-4.63; -0.84]	
	10,000 JAU	27	5.65	-1.98[-3.88; -0.09]	
1，2	プラセボ	148	7.27	－	
	2,000 JAU	133	5.71	-1.56[-2.35; -0.76]	
	5,000 JAU	126	4.57	-2.69[-3.50; -1.88]	
	10,000 JAU	147	4.79	-2.47[-3.25; -1.70]	
3 以上	プラセボ	75	6.12	－	
	2,000 JAU	81	5.44	-0.68[-1.71; 0.35]	
	5,000 JAU	102	4.91	-1.22[-2.19; -0.24]	
	10,000 JAU	71	4.50	-1.62[-2.68; -0.56]	

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。
スギ特異的 IgE 以外の特異的 IgE の Class が 2 以上の場合には，重複感作ありと判断した。
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。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 11.4-43

2.7.6.2.4.4　免疫学的検査

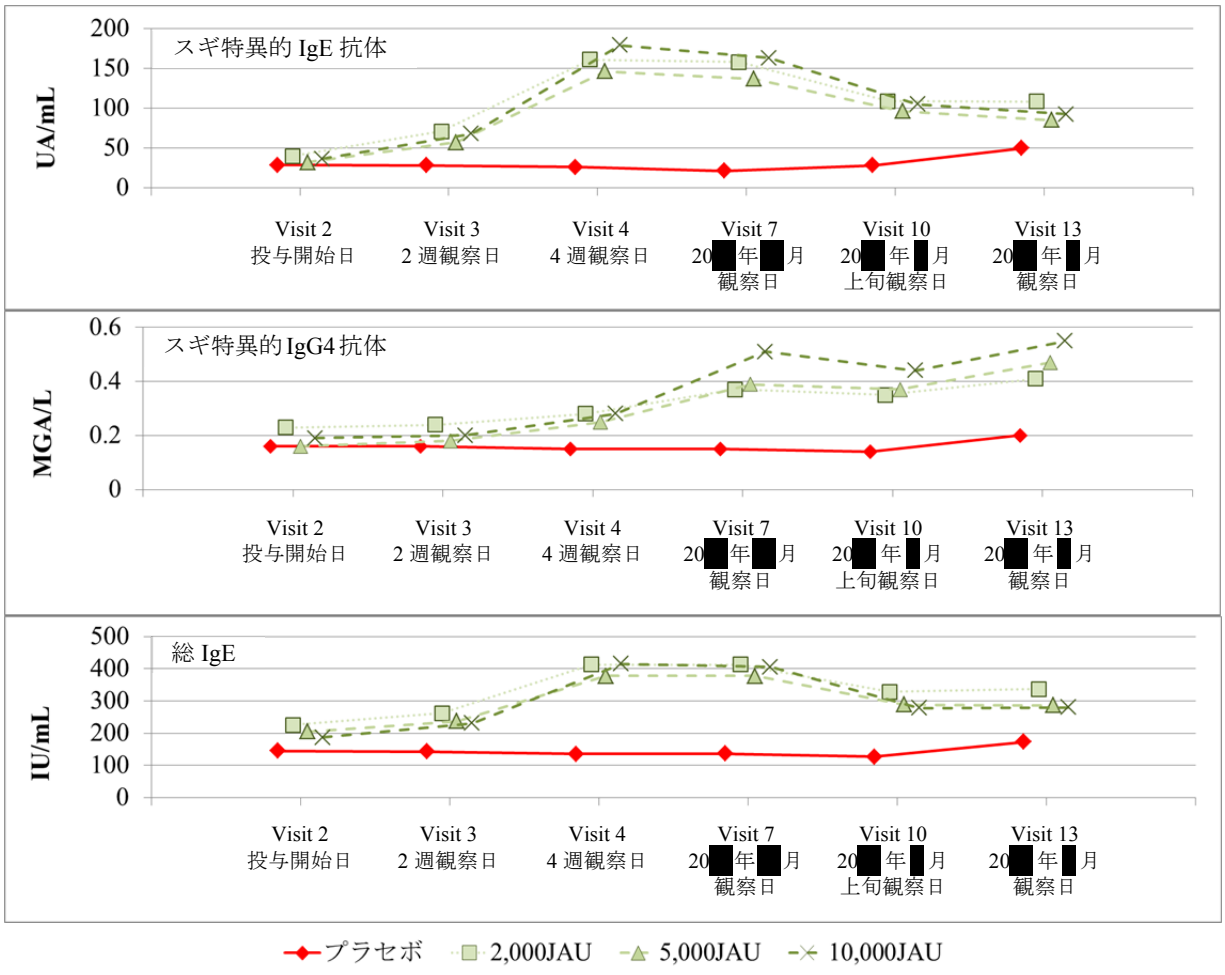
スギ特異的 IgE 抗体, スギ特異的 IgG4 抗体及び総 IgE の平均値の推移を図 2.7.6.2-9 に示した。

各実薬投与群及びプラセボ群のいずれにおいても，スギ特異的 IgE 抗体，スギ特異的 IgG4 抗体及び総 IgE の平均値に変化が認められ，実薬投与群とプラセボ群では変化のパターンが異なり，変化の程度は実薬投与群の方がプラセボ群より大きかったが，各実薬投与群間では大きな差はなかった。

実薬投与群において，スギ特異的 IgE 抗体及び総 IgE の平均値はいずれも投与開始と共に上昇し，4 週観察日（Visit 4）に最高値を示した後，Visit 13（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）まで減少したが，投与開始日（Visit 2）の値に復することはなかった。スギ特異的 IgG4 抗体の平均値は，2 週観察日（Visit 3）まで変化は認められなかったが，4 週観察日（Visit 4）で上昇が認められ，Visit 7（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）まで上昇し，以後 Visit 13（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）まで同程度の値を示した。

プラセボ群におけるスギ特異的 IgE 抗体，スギ特異的 IgG4 抗体及び総 IgE の平均値の変化のパターンは近似しており，いずれも投与開始日（Visit 2）から Visit 10（20[redacted] 年 [redacted] 月上旬観察日）まで変化はなかったが，Visit 13（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）でわずかに上昇した。

図 2.7.6.2-9　　スギ特異的 IgE 抗体，スギ特異的 IgG4 抗体及び総 IgE の平均値の推移



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 11.4-15，図 11.4-16，図 11.4-17

2.7.6.2.5　安全性の評価

安全性は Visit 16（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）までのデータを用いて評価した。

2.7.6.2.5.1　治験薬が投与された被験者数及び投与量

安全性解析対象例数の内訳を表 2.7.6.2-18 に示した。

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 2.7.6.2-18　　安全性解析対象例数の内訳

年齢区分		プラセボ	2,000 JAU	5,000 JAU	10,000 JAU	全被験者
全年齢層	5 - 64 歳	259	260	264	259	1042
成人	18 - 64 歳	210	204	215	213	842
小児	5 - 17 歳	49	56	49	46	200
（低年齢層小児	5 - 11 歳）	（36）	（35）	（38）	（34）	（143）

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.1-1

全年齢層（5～64 歳）における期間ごとの治験薬が投与された被験者数の要約を表 2.7.6.2-19 に示した。

Visit 16（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）時点でいずれの投与群においても約 80%の被験者が 52 週間を超える投薬を受けた。全被験者の平均投与日数は 365.8 日であった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.1.1.3 参照）。

小児（5～17 歳）では，Visit 16（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）時点でいずれの投与群においても約 60%の被験者が 52 週間を超える投薬を受けた（CTD 5.3.5.1-1 の表 12.1-3 参照）。小児（5～17 歳）被験者のエントリーが遅かったため，52 週間に到達した小児（5～17 歳）被験者の割合は全被験者と比較して少なかった。

また，服薬率に関しては，いずれの投与群においても，ほとんどの被験者で 80%以上の服薬率であった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.1.2.2 参照）。

表 2.7.6.2-19　　全年齢層（5～64 歳）における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）

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

2.7.6.2.5.2　被験者背景

全年齢層（5～64 歳）の安全性解析対象集団の主な被験者背景を表 2.7.6.2-20 に示した。

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（CTD 5.3.5.1-1 の表 12.1-5 参照）。

表 2.7.6.2-20　　全年齢層（5～64 歳）の主な被験者背景（安全性解析対象集団）

項目		プラセボ（259 例）	2,000 JAU（260 例）	5,000 JAU（264 例）	10,000 JAU（259 例）	合計（1042 例）
性別	男	110(42.5%)	108(41.5%)	120(45.5%)	113(43.6%)	451(43.3%)
	女	149(57.5%)	152(58.5%)	144(54.5%)	146(56.4%)	591(56.7%)
年齢（歳）	5 - 17	49(18.9%)	56(21.5%)	49(18.6%)	46(17.8%)	200(19.2%)
	18 - 29	27(10.4%)	23(8.8%)	35(13.3%)	32(12.4%)	117(11.2%)
	30 - 39	63(24.3%)	53(20.4%)	65(24.6%)	50(19.3%)	231(22.2%)
	40 - 49	85(32.8%)	94(36.2%)	81(30.7%)	91(35.1%)	351(33.7%)
	50 - 64	35(13.5%)	34(13.1%)	34(12.9%)	40(15.4%)	143(13.7%)
	Mean±SD	34.6±14.7	34.8±15.1	34.5±15.0	35.6±15.4	34.9±15.0
身長（cm）	Mean±SD	159.87±13.59	158.79±13.80	158.71±15.42	159.09±14.59	159.11±14.36
体重（kg）	Mean±SD	55.27±15.27	55.23±15.21	54.70±16.63	54.32±14.81	54.88±15.48
収縮期血圧（mmHg）	Mean±SD	111.0±15.1	110.4±13.4	111.2±14.6	110.2±13.2	110.7±14.1
拡張期血圧（mmHg）	Mean±SD	68.0±12.2	66.8±10.1	67.4±12.4	67.5±11.0	67.4±11.5
脈拍数（回/min）	Mean±SD	72.2±11.0	74.6±10.9	72.5±11.9	73.2±10.4	73.1±11.1
罹病期間（年）	<5	30(11.6%)	19(7.3%)	26(9.8%)	26(10.0%)	101(9.7%)
	5≤ <10	58(22.4%)	64(24.6%)	50(18.9%)	54(20.8%)	226(21.7%)
	10≤ <15	51(19.7%)	46(17.7%)	59(22.3%)	45(17.4%)	201(19.3%)
	15≤ <20	36(13.9%)	38(14.6%)	39(14.8%)	43(16.6%)	156(15.0%)
	20≤	84(32.4%)	93(35.8%)	90(34.1%)	91(35.1%)	358(34.4%)
	Mean±SD	15.0±9.2	15.9±9.4	16.1±9.5	16.1±9.6	15.8±9.4
免疫療法の治療歴	無	258(99.6%)	259(99.6%)	262(99.2%)	259(100.0%)	1038(99.6%)
	有	1(0.4%)	1(0.4%)	2(0.8%)	0(0.0%)	4(0.4%)
既往歴	無	213(82.2%)	210(80.8%)	200(75.8%)	196(75.7%)	819(78.6%)
	有	46(17.8%)	50(19.2%)	64(24.2%)	63(24.3%)	223(21.4%)
合併症	無	118(45.6%)	123(47.3%)	115(43.6%)	123(47.5%)	479(46.0%)
	有	141(54.4%)	137(52.7%)	149(56.4%)	136(52.5%)	563(54.0%)
スギ特異的 IgE 抗体	Class 3	129(49.8%)	104(40.0%)	123(46.6%)	114(44.0%)	470(45.1%)
	Class 4	84(32.4%)	92(35.4%)	95(36.0%)	85(32.8%)	356(34.2%)
	Class 5	35(13.5%)	41(15.8%)	33(12.5%)	40(15.4%)	149(14.3%)
	Class 6	11(4.2%)	23(8.8%)	13(4.9%)	20(7.7%)	67(6.4%)

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 12.1-4

2.7.6.2.5.3　有害事象

(1) 有害事象の要約

有害事象を発現した被験者例数の内訳を表 2.7.6.2-21 に示した。

全年齢層（5～64 歳）のすべての被験者 1042 例において，有害事象が 832 例（79.8%），副作用が 446 例（42.8%）に認められた。

死亡例はなかった。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。

重篤な有害事象が 15 例（1.4%）に認められたが，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 19 例（1.8%），治験薬の休薬に至った副作用（重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象を除く）が 15 例（1.4%）に認められた。

本治験に特有の有害事象とした事象（表 2.7.6.2-21 の脚注*2，脚注*3 参照）のうち，アナフィラキシー関連症状の副作用が 180 例（17.3%）に，スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる副作用が 393 例（37.7%）に認められた。

表 2.7.6.2-21　　有害事象を発現した被験者例数の内訳

全年齢層（5 - 64 歳）	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）		全被験者（1042 例）	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
有害事象	187	72.2	218	83.8	217	82.2	210	81.1	645	82.4	832	79.8
副作用	52	20.1	129	49.6	123	46.6	142	54.8	394	50.3	446	42.8
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	3	1.2	5	1.9	5	1.9	2	0.8	12	1.5	15	1.4
重篤な副作用	0	0.0	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）	4	1.5	9	3.5	5	1.9	13	5.0	27	3.4	31	3.0
治験薬の投与中止に至った有害事象[*1]	3	1.2	7	2.7	1	0.4	8	3.1	16	2.0	19	1.8
治験薬の休薬に至った副作用（投与中止に至った有害事象を除く）	1	0.4	3	1.2	4	1.5	7	2.7	14	1.8	15	1.4
本治験に特有の副作用												
アナフィラキシー関連症状[*2]	16	6.2	58	22.3	48	18.2	58	22.4	164	20.9	180	17.3
スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる事象[*3]	46	17.8	106	40.8	114	43.2	127	49.0	347	44.3	393	37.7

N：発現例数，%：発現率

*1：本項目には含まれないが，重篤な有害事象のうちで投与中止に至ったものが 2,000 JAU 群で 1 例，5,000 JAU 群で 1 例，10,000 JAU 群で 1 例あった。

*2：アナフィラキシー関連症状とした事象［（SOC）PT，MedDRA/J V[redacted]］：（呼吸器，胸郭および縦隔障害）息詰まり感，発声障害，呼吸困難，くしゃみ，咽喉刺激感，喉頭刺激感，（胃腸障害）腹痛，上腹部痛，悪心，嘔吐，（皮膚および皮下組織障害）紅斑，多形紅斑，そう痒症，蕁麻疹，全身性そう痒症

*3：スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる事象［（SOC）PT，MedDRA/J V[redacted]］：（感染症および寄生虫症）胃腸炎，歯肉炎，喉頭炎，歯周炎，鼻炎，（血液およびリンパ系障害）リンパ節炎，リンパ節症，（免疫系障害）季節性アレルギー，口腔アレルギー症候群，（神経系障害）舌の麻痺，（眼障害）アレルギー性結膜炎，眼痛，眼瞼浮腫，流涙増加，眼瞼そう痒症，眼そう痒症，（耳および迷路障害）耳痛，耳不快感，耳そう痒症，（心臓障害）動悸，（血管障害）血管拡張，ほてり，（呼吸器，胸郭および縦隔障害）喘息，咳嗽，咽喉乾燥，喉頭浮腫，喉頭痛，鼻閉，咽頭浮腫，鼻漏，鼻部不快感，アレルギー性咳嗽，喉頭不快感，咽頭紅斑，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，上気道咳症候群，（胃腸障害）腹部不快感，アフタ性口内炎，口唇炎，下痢，口内乾燥，消化不良，胃炎，歯肉痛，歯肉腫脹，舌炎，舌痛，口唇浮腫，口唇腫脹，口腔嚢胞，口腔内出血，口腔浮腫，口腔内不快感，口腔粘膜水疱形成，口腔内痛，口内炎，顎下腺腫大，舌変色，歯肉そう痒症，口腔そう痒症，唾液腺腫瘤，口の感覚鈍麻，口の錯感覚，口腔粘膜びらん，口腔粘膜紅斑，口腔障害，舌そう痒症，口唇そう痒症，歯肉の炎症，（皮膚および皮下組織障害）アレルギー性皮膚炎，湿疹，痒疹，発疹，全身性皮疹，（一般・全身障害および投与部位の状態）胸部不快感，胸痛，熱感，発熱，口渇，適用部位蒼白，異物感，（傷害，中毒および処置合併症）舌損傷

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-1

(2) 有害事象の分析

1) 有害事象及び副作用の発現状況

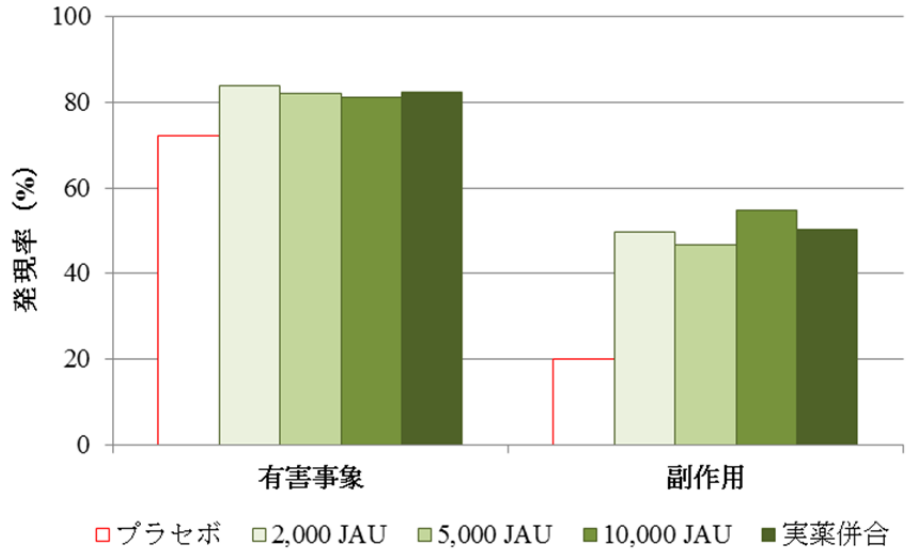
有害事象及び副作用の各発現率を図 2.7.6.2-10 に, 発現状況の要約を表 2.7.6.2-22 に示した。

有害事象発現率はプラセボ群（72.2%）に比べ, 2,000 JAU 群（83.8%）, 5,000 JAU 群（82.2%）, 10,000 JAU 群（81.1%）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（762 件）に比べ，2,000 JAU 群（853 件），5,000 JAU 群（936 件），10,000 JAU 群（927 件）でやや多かった。

一方，副作用発現率はプラセボ群（20.1%）に比べ，2,000 JAU 群（49.6%），5,000 JAU 群（46.6%），10,000 JAU 群（54.8%）で高かった。また，副作用発現件数で見た場合にも，プラセボ群（119 件）に比べ，2,000 JAU 群（272 件），5,000 JAU 群（286 件），10,000 JAU 群（337 件）で多かった。

有害事象及び副作用の発現率は，いずれも実薬投与群間で大きな差はなかった。

図 2.7.6.2-10　　有害事象及び副作用の発現率



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 12.2-1

表 2.7.6.2-22　　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（259 例）	762	187	72.2	119	52	20.1
2,000 JAU（260 例）	853	218	83.8	272	129	49.6
5,000 JAU（264 例）	936	217	82.2	286	123	46.6
10,000 JAU (259 例)	927	210	81.1	337	142	54.8
実薬併合（783 例）	2716	645	82.4	895	394	50.3

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-2

2) 有害事象及び副作用の重症度

有害事象及び副作用の重症度別の発現率を図 2.7.6.2-11 に，発現状況の要約を表 2.7.6.2-23 に示した。

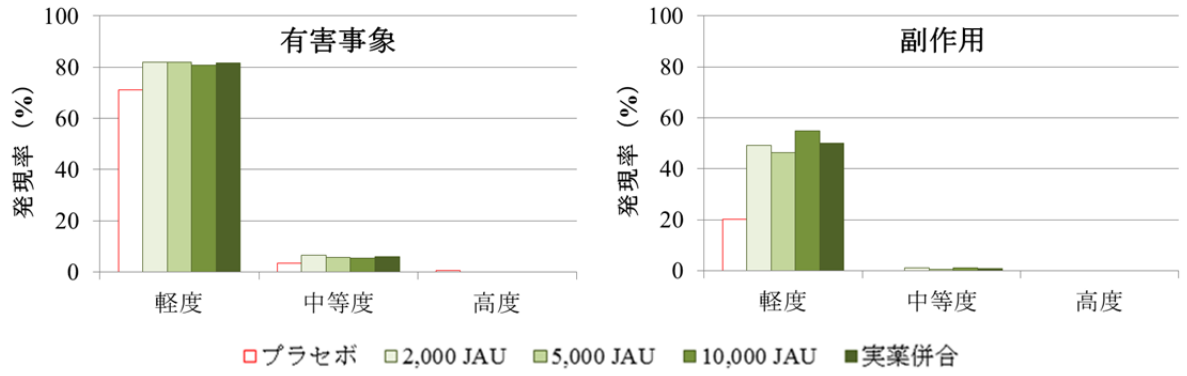
重症度が高度の有害事象は実薬投与群ではなかった。重症度が高度の有害事象がプラセボ群に 1 例（0.4%）1 件（腱断裂）発現し，重篤な有害事象となったが，治験薬との因果関係は否定された。

中等度の有害事象がプラセボ群に 9 例（3.5%）9 件，2,000 JAU 群に 17 例（6.5%）17 件，5,000 JAU 群に 15 例（5.7%）16 件，10,000 JAU 群に 14 例（5.4%）15 件発現し，インフルエンザ等の感染症が多かった。本治験で発現したすべての有害事象のうち 98.3%（3420 件/3478 件）が軽度であった。有害事象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。

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。本治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。

図 2.7.6.2-11　　有害事象及び副作用の重症度別の発現率



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 12.2-2，図 12.2-3

表 2.7.6.2-23　　有害事象及び副作用の重症度別の発現状況

	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（259 例）	752	184	71.0	9	9	3.5	1	1	0.4	119	52	20.1	0	0	0.0	0	0	0.0
2,000 JAU（260 例）	836	213	81.9	17	17	6.5	0	0	0.0	269	128	49.2	3	3	1.2	0	0	0.0
5,000 JAU（264 例）	920	216	81.8	16	15	5.7	0	0	0.0	285	122	46.2	1	1	0.4	0	0	0.0
10,000 JAU（259 例）	912	209	80.7	15	14	5.4	0	0	0.0	333	142	54.8	4	3	1.2	0	0	0.0
実薬併合（783 例）	2668	638	81.5	48	46	5.9	0	0	0.0	887	392	50.1	8	7	0.9	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 12.2-7，表 12.2-8

3) 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

実薬併合における発現率が 2%以上の有害事象（比較的頻度の高い有害事象）を表 2.7.6.2-24 に示した。

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。

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 2.7.6.2-24　　比較的頻度の高い有害事象（実薬併合で発現率 2%以上）

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

2. 比較的頻度の高い副作用

実薬併合における発現率が 2%以上の副作用（比較的頻度の高い副作用）を表 2.7.6.2-25 に示した。

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。

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 2.7.6.2-25　　比較的頻度の高い副作用（実薬併合で発現率 2%以上）

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

4) SOC 別副作用の発現状況

実薬併合で 5%以上の発現率を示した SOC 別副作用の発現状況を表 2.7.6.2-26 に示した。

「胃腸障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」及び「耳および迷路障害」の発現率はプラセボ群に比べ，実薬併合においてはいずれも 10%以上高かった。

表 2.7.6.2-26　　SOC 別副作用の発現状況（実薬併合で発現率 5%以上）

副作用名 SOC（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	%
胃腸障害	21	10	3.9	93	65	25.0	136	83	31.4	131	93	35.9	360	241	30.8
呼吸器，胸郭および縦隔障害	62	32	12.4	99	69	26.5	88	57	21.6	133	82	31.7	320	208	26.6
耳および迷路障害	5	5	1.9	34	32	12.3	36	33	12.5	42	37	14.3	112	102	13.0

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 12.2-4

5) 発現率が高かった SOC 別副作用の内訳

実薬併合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 2.7.6.2-27 に示した。

ほとんどの副作用が投与部位に関連した局所反応であった。

表 2.7.6.2-27　　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（MedDRA/J V.[redacted]）		実薬併合（783 例）		
SOC	PT	発現件数	発現例数	発現率（%）
胃腸障害		360	241	30.8
	口腔浮腫	121	113	14.4
	口腔そう痒症	71	67	8.6
	口腔内不快感	49	47	6.0
呼吸器，胸郭および縦隔障害		320	208	26.6
	咽喉刺激感	128	112	14.3
	口腔咽頭不快感	47	40	5.1
	鼻漏	39	36	4.6
耳および迷路障害		112	102	13.0
	耳そう痒症	108	98	12.5
	耳痛	2	2	0.3
	耳不快感	2	2	0.3

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-6

6) 副作用の発現時期

副作用の期間別発現件数を表 2.7.6.2-28 に示した。

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。

表 2.7.6.2-28　　副作用の期間別発現件数

	≤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< ≤52 週		52 週<		計	
	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%
プラセボ（259 例）	63	52.9	18	15.1	19	16.0	5	4.2	6	5.0	4	3.4	3	2.5	1	0.8	0	0.0	119	100.0
2,000 JAU（260 例）	170	62.5	64	23.5	16	5.9	9	3.3	7	2.6	3	1.1	1	0.4	2	0.7	0	0.0	272	100.0
5,000 JAU（264 例）	165	57.7	68	23.8	30	10.5	6	2.1	10	3.5	2	0.7	3	1.0	1	0.3	1	0.3	286	100.0
10,000 JAU（259 例）	180	53.4	101	30.0	40	11.9	8	2.4	5	1.5	2	0.6	1	0.3	0	0.0	0	0.0	337	100.0
実薬併合（783 例）	515	57.5	233	26.0	86	9.6	23	2.6	22	2.5	7	0.8	5	0.6	3	0.3	1	0.1	895	100.0
全被験者（1042 例）	578	57.0	251	24.8	105	10.4	28	2.8	28	2.8	11	1.1	8	0.8	4	0.4	1	0.1	1014	100.0

E：発現件数，E%：全発現件数に対する割合
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-10

7) 投与開始 6 ヵ月以降の副作用発現状況

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 2.7.6.2-29 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 2.7.6.2-29　　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

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

8) 比較的頻度の高い副作用の発現時期

実薬投与群における比較的頻度の高い副作用（実薬併合における発現率が 2%以上）の期間別発現件数を投与群別に表 2.7.6.2-30 に示した。

比較的頻度の高い副作用は, 実薬併合で見ると治験薬投与開始 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。

表 2.7.6.2-30　　比較的頻度の高い副作用（実薬併合で発現率 2%以上）の期間別発現件数

副作用名 PT（MedDRA/J V[redacted]）	投与群	≤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< ≤52 週	52 週<	計
口腔浮腫	プラセボ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000 JAU	15	8	3	1	1	1	1	1	0	31
	5,000 JAU	14	20	5	1	0	1	0	0	0	41
	10,000 JAU	16	24	6	2	0	0	1	0	0	49
咽喉刺激感	プラセボ	6	0	0	1	0	0	1	0	0	8
	2,000 JAU	34	5	2	2	1	0	0	0	0	44
	5,000 JAU	26	7	0	0	1	0	0	1	1	36
	10,000 JAU	32	11	2	1	2	0	0	0	0	48
耳そう痒症	プラセボ	3	1	1	0	0	0	0	0	0	5
	2,000 JAU	26	5	1	0	0	0	0	0	0	32
	5,000 JAU	25	6	2	1	1	0	0	0	0	35
	10,000 JAU	31	9	1	0	0	0	0	0	0	41
口腔そう痒症	プラセボ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000 JAU	12	4	1	0	0	0	0	0	0	17
	5,000 JAU	19	6	3	0	1	0	1	0	0	30
	10,000 JAU	18	5	1	0	0	0	0	0	0	24
口腔内不快感	プラセボ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000 JAU	6	3	1	0	0	1	0	0	0	11
	5,000 JAU	11	5	2	2	0	0	0	0	0	20
	10,000 JAU	8	8	2	0	0	0	0	0	0	18
口腔咽頭不快感	プラセボ	2	0	1	0	0	0	0	0	0	3
	2,000 JAU	6	5	0	1	0	0	0	0	0	12
	5,000 JAU	4	3	5	0	2	1	0	0	0	15
	10,000 JAU	9	9	1	0	0	1	0	0	0	20
鼻漏	プラセボ	9	5	3	0	0	0	0	0	0	17
	2,000 JAU	7	4	0	1	0	0	0	0	0	12
	5,000 JAU	5	1	2	1	0	0	0	0	0	9
	10,000 JAU	10	3	3	1	1	0	0	0	0	18
口内炎	プラセボ	0	1	1	1	4	4	0	0	0	11
	2,000 JAU	4	2	1	1	1	1	0	1	0	11
	5,000 JAU	5	1	2	0	2	0	1	0	0	11
	10,000 JAU	1	3	4	0	1	0	0	0	0	9
眼そう痒症	プラセボ	3	2	2	0	1	0	0	0	0	8
	2,000 JAU	7	3	0	1	1	0	0	0	0	12
	5,000 JAU	7	0	0	0	0	0	0	0	0	7
	10,000 JAU	6	4	2	0	0	0	0	0	0	12
くしゃみ	プラセボ	3	1	1	0	0	0	0	0	0	5
	2,000 JAU	4	1	0	1	0	0	0	0	0	6
	5,000 JAU	5	2	0	0	0	0	0	0	0	7
	10,000 JAU	8	1	2	1	1	0	0	0	0	13
喉頭不快感	プラセボ	3	0	0	1	0	0	0	0	0	4
	2,000 JAU	4	2	0	0	0	0	0	0	0	6
	5,000 JAU	5	1	1	0	0	0	0	0	0	7
	10,000 JAU	3	3	2	1	0	0	0	0	0	9
鼻閉	プラセボ	10	1	1	0	0	0	0	0	0	12
	2,000 JAU	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	5,000 JAU	3	1	0	0	0	0	0	0	0	4
	10,000 JAU	5	3	2	0	0	0	0	0	0	10
そう痒症	プラセボ	3	0	1	0	0	0	0	0	0	4
	2,000 JAU	7	2	2	1	0	0	0	0	0	12
	5,000 JAU	4	1	0	0	1	0	0	0	0	6
	10,000 JAU	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3
口腔粘膜紅斑	プラセボ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000 JAU	1	3	0	0	0	0	0	0	0	4
	5,000 JAU	5	1	0	0	0	0	0	0	0	6
	10,000 JAU	2	6	0	0	0	0	0	0	0	8
比較的頻度の高い副作用の実薬併合合計		427	192	61	20	17	6	4	3	1	731
比較的頻度の高い副作用の合計		469	203	72	23	22	10	5	3	1	808

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-14

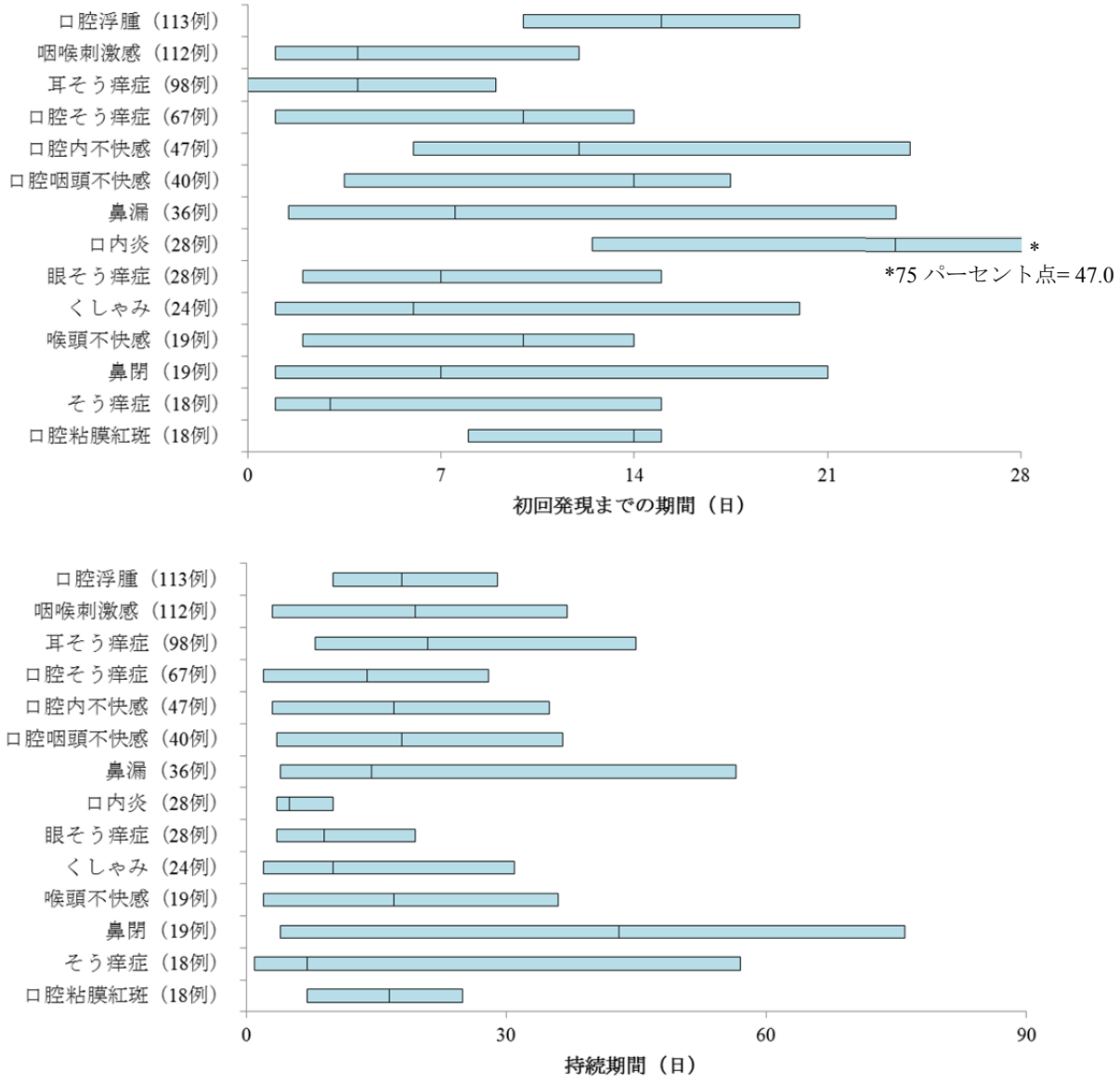
9) 比較的頻度の高い副作用の初回発現までの期間及び持続期間

比較的頻度の高い副作用（実薬併合における発現率が 2%以上）について，実薬併合での初回発現までの期間及び持続期間を図 2.7.6.2-12 及び表 2.7.6.2-31 に示した。

初回発現までの期間は，いずれの事象も治験薬投与後比較的早い時期に発現した。

各事象の持続期間には幅が認められた。

図 2.7.6.2-12　　比較的頻度の高い副作用（実薬併合における発現率が 2%以上）の実薬併合での初回発現までの期間及び持続期間



括弧内の例数は，実薬併合での発現例数を示す。
グラフ左端：25 パーセント点，グラフ中：中央値，グラフ右端：75 パーセント点を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 12.2-4

表 2.7.6.2-31　　比較的頻度の高い副作用（実薬併合における発現率が 2%以上）の実薬併合での初回発現までの期間及び持続期間

副作用名 PT（MedDRA/J V.[redacted]）	発現例数（実薬併合）	初発までの日数（有害事象発現日 - 投与開始日）						持続期間（有害事象転帰日 - 有害事象発現日 +1）					
		平均	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	平均	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
口腔浮腫	113	19.4	0	10.0	15.0	20.0	230	23.2	1	10.0	18.0	29.0	101
咽喉刺激感	112	10.8	0	1.0	4.0	12.0	361	33.7	1	3.0	19.5	37.0	282
耳そう痒症	98	6.2	0	0.0	4.0	9.0	56	38.6	1	8.0	21.0	45.0	267
口腔そう痒症	67	13.9	0	1.0	10.0	14.0	274	21.5	1	2.0	14.0	28.0	128
口腔内不快感	47	19.3	0	6.0	12.0	24.0	196	27.0	1	3.0	17.0	35.0	122
口腔咽頭不快感	40	15.3	0	3.5	14.0	17.5	67	36.5	1	3.5	18.0	36.5	295
鼻漏	36	15.6	0	1.5	7.5	23.5	75	39.8	1	4.0	14.5	56.5	349
口内炎	28	41.7	0	12.5	23.5	47.0	190	8.8	1	3.5	5.0	10.0	38
眼そう痒症	28	15.0	0	2.0	7.0	15.0	118	15.4	1	3.5	9.0	19.5	76
くしゃみ	24	14.9	0	1.0	6.0	20.0	75	25.3	1	2.0	10.0	31.0	145
喉頭不快感	19	13.5	0	2.0	10.0	14.0	68	42.1	1	2.0	17.0	36.0	358
鼻閉	19	11.3	0	1.0	7.0	21.0	47	55.9	1	4.0	43.0	76.0	259
そう痒症	18	14.6	0	1.0	3.0	15.0	94	39.7	1	1.0	7.0	57.0	333
口腔粘膜紅斑	18	12.3	0	8.0	14.0	15.0	24	23.6	1	7.0	16.5	25.0	111

Q1 : 25 パーセント点，Q3 : 75 パーセント点
同一の PT に，初発までの日数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 5.3.5.1-1 の表 12.2-15

10) 本治験特有の有害事象及び副作用

本剤がアレルゲン免疫療法薬であることを考慮し，アナフィラキシー関連症状及びスギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる有害事象を本治験特有の有害事象として取り上げ，その発現状況を評価した。

1. アナフィラキシー関連症状の発現状況

発現したアナフィラキシー関連症状の有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.6.2-32 に示した（該当する個々の有害事象及び副作用の発現状況は CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.1.18，14.3.1.19 参照）。

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。

アナフィラキシー関連症状の発現件数及び発現率は，有害事象，副作用ともに，プラセボ群に比べ実薬投与群で高かったが，実薬投与群間で大きな差はなかった。アナフィラキシー関連症状の有害事象及び副作用で発現頻度が高い事象は咽喉刺激感であった（実薬併合で有害事象が 14.6%，副作用が 14.3%）。

本治験で認められたアナフィラキシー関連症状は，その発現状況から本剤の安全性において特に問題となる有害事象ではないと考えられた。

表 2.7.6.2-32　　アナフィラキシー関連症状の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（259 例）	51	35	13.5	25	16	6.2
2,000 JAU（260 例）	90	72	27.7	70	58	22.3
5,000 JAU（264 例）	90	61	23.1	59	48	18.2
10,000 JAU（259 例）	90	68	26.3	69	58	22.4
実薬併合（783 例）	270	201	25.7	198	164	20.9
全被験者（1042 例）	321	236	22.6	223	180	17.3

アナフィラキシー関連症状とした事象［（SOC）PT，MedDRA/J V.[redacted]］：（呼吸器，胸郭および縦隔障害）息詰まり感，発声障害，呼吸困難，くしゃみ，咽喉刺激感，喉頭刺激感，（胃腸障害）腹痛，上腹部痛，悪心，嘔吐，（皮膚および皮下組織障害）紅斑，多形紅斑，そう痒症，蕁麻疹，全身性そう痒症
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-16

2. スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる事象の発現状況

発現したスギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.6.2-33 に示した（該当する個々の有害事象及び副作用の発現状況は CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.1.20，14.3.1.21 参照）。

スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる事象の発現件数及び発現率は，有害事象，副作用ともに，プラセボ群に比べ実薬投与群で高かったが，実薬投与群間で大きな差はなかった。発現した有害事象及び副作用のほとんどが投与部位に関連した局所反応であった。

本治験で認められたスギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる事象は，その発現状況から本剤の安全性において特に問題となる有害事象ではないと考えられた。

表 2.7.6.2-33　　スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられ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（259 例）	213	101	39.0	89	46	17.8
2,000 JAU（260 例）	303	145	55.8	193	106	40.8
5,000 JAU（264 例）	354	156	59.1	227	114	43.2
10,000 JAU（259 例）	369	159	61.4	263	127	49.0
実薬併合（783 例）	1026	460	58.7	683	347	44.3
全被験者（1042 例）	1239	561	53.8	772	393	37.7

スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる事象［（SOC）PT，MedDRA/J V[redacted]］：（感染症および寄生虫症）胃腸炎，歯肉炎，喉頭炎，歯周炎，鼻炎，（血液およびリンパ系障害）リンパ節炎，リンパ節症，（免疫系障害）季節性アレルギー，口腔アレルギー症候群，（神経系障害）舌の麻痺，（眼障害）アレルギー性結膜炎，眼痛，眼瞼浮腫，流涙増加，眼瞼そう痒症，眼そう痒症，（耳および迷路障害）耳痛，耳不快感，耳そう痒症，（心臓障害）動悸，（血管障害）血管拡張，ほてり，（呼吸器，胸郭および縦隔障害）喘息，咳嗽，咽喉乾燥，喉頭浮腫，喉頭痛，鼻閉，咽頭浮腫，鼻漏，鼻部不快感，アレルギー性咳嗽，喉頭不快感，咽頭紅斑，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，上気道咳症候群，（胃腸障害）腹部不快感，アフタ性口内炎，口唇炎，下痢，口内乾燥，消化不良，胃炎，歯肉痛，歯肉腫脹，舌炎，舌痛，口唇浮腫，口唇腫脹，口腔嚢胞，口腔内出血，口腔浮腫，口腔内不快感，口腔粘膜水疱形成，口腔内痛，口内炎，顎下腺腫大，舌変色，歯肉そう痒症，口腔そう痒症，唾液腺腫瘤，口の感覚鈍麻，口の錯感覚，口腔粘膜びらん，口腔粘膜紅斑，口腔障害，舌そう痒症，口唇そう痒症，歯肉の炎症，（皮膚および皮下組織障害）アレルギー性皮膚炎，湿疹，痒疹，発疹，全身性皮疹，（一般・全身障害および投与部位の状態）胸部不快感，胸痛，熱感，発熱，口渇，適用部位蒼白，異物感，（傷害，中毒および処置合併症）舌損傷
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-17

(3) 年齢区分別の有害事象の分析

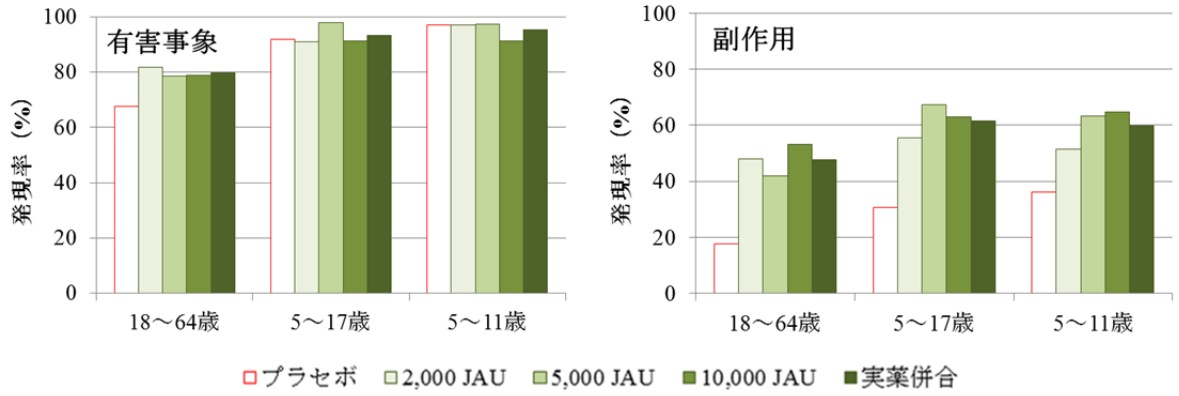
1) 有害事象及び副作用の発現状況（年齢区分別）

年齢区分別の有害事象及び副作用の発現率を図 2.7.6.2-13，発現状況の要約を表 2.7.6.2-34 に示した。

有害事象発現率は，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。成人（18～64 歳）での各投与群の有害事象発現率は，プラセボ群に比べ実薬投与群で高かったが，小児（5～17 歳）での各投与群の有害事象発現率は，プラセボ群と実薬投与群で同様であった。実薬の投与群間で有害事象発現率に大きな差はなかった。また，低年齢層小児（5～11 歳）の各投与群の有害事象発現率は，小児（5～17 歳）の各投与群と同様であった。

副作用発現率においても，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。

図 2.7.6.2-13　　有害事象及び副作用の発現率（年齢区分別）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 12.2-5

表 2.7.6.2-34　　有害事象及び副作用の発現状況（年齢区分別）

	有害事象						副作用					
	18 - 64 歳（842 例）		5 - 17 歳（200 例）		5 - 11 歳（143 例）		18 - 64 歳（842 例）		5 - 17 歳（200 例）		5 - 11 歳（143 例）	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
プラセボ	142	67.6	45	91.8	35	97.2	37	17.6	15	30.6	13	36.1
2,000 JAU	167	81.9	51	91.1	34	97.1	98	48.0	31	55.4	18	51.4
5,000 JAU	169	78.6	48	98.0	37	97.4	90	41.9	33	67.3	24	63.2
10,000 JAU	168	78.9	42	91.3	31	91.2	113	53.1	29	63.0	22	64.7
実薬併合	504	79.7	141	93.4	102	95.3	301	47.6	93	61.6	64	59.8

N：発現例数，%：発現率

被験者数				
18 - 64 歳	；プラセボ：210 例	2,000 JAU：204 例	5,000 JAU：215 例	10,000 JAU：213 例
5 - 17 歳	；プラセボ：49 例	2,000 JAU：56 例	5,000 JAU：49 例	10,000 JAU：46 例
5 - 11 歳	；プラセボ：36 例	2,000 JAU：35 例	5,000 JAU：38 例	10,000 JAU：34 例

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-18

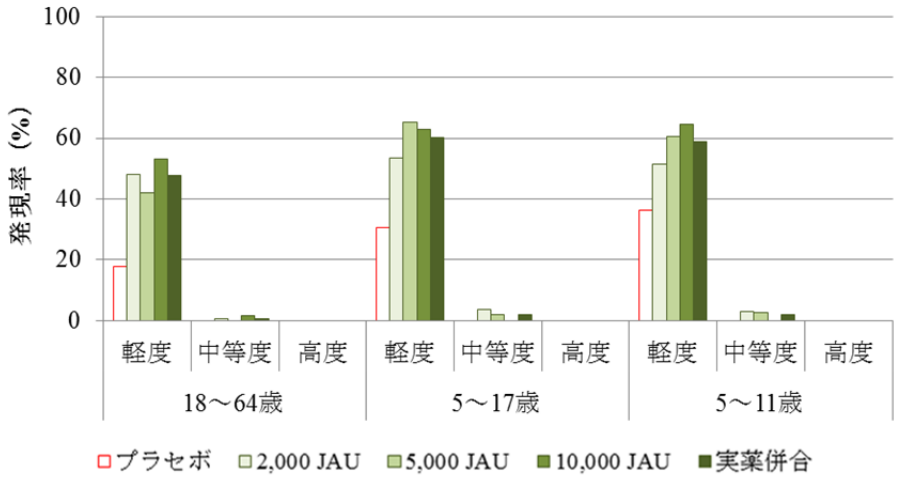
2) 副作用の重症度別発現状況（年齢区分別）

年齢区分別の副作用の重症度別発現率を図 2.7.6.2-14 に，発現状況の要約を表 2.7.6.2-35 に示した。

いずれの年齢区分においても，発現した副作用のほとんどが軽度であった。

各年齢区分の実薬併合で発現した中等度の副作用は，成人（18～64 歳）においては 4 例（0.6%）5 件（2,000 JAU 群：喘息，10,000 JAU 群：悪心，咳嗽，眼そう痒症・眼瞼浮腫），小児（5～17 歳）においては 3 例（2.0%）3 件（2,000 JAU 群：咳嗽，類乾癬，5,000 JAU 群：蕁麻疹），低年齢層小児（5～11 歳）においては 2 例（1.9%）2 件（2,000 JAU 群：咳嗽，5,000 JAU 群：蕁麻疹）であった。

図 2.7.6.2-14　　副作用の重症度別の発現率（年齢区分別）



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 12.2-7

表 2.7.6.2-35　　副作用の重症度別の発現状況（年齢区分別）

	18 - 64 歳（842 例）						5 - 17 歳（200 例）						5 - 11 歳（143 例）					
	軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
プラセボ	37	17.6	0	0.0	0	0.0	15	30.6	0	0.0	0	0.0	13	36.1	0	0.0	0	0.0
2,000 JAU	98	48.0	1	0.5	0	0.0	30	53.6	2	3.6	0	0.0	18	51.4	1	2.9	0	0.0
5,000 JAU	90	41.9	0	0.0	0	0.0	32	65.3	1	2.0	0	0.0	23	60.5	1	2.6	0	0.0
10,000 JAU	113	53.1	3	1.4	0	0.0	29	63.0	0	0.0	0	0.0	22	64.7	0	0.0	0	0.0
実薬併合	301	47.6	4	0.6	0	0.0	91	60.3	3	2.0	0	0.0	63	58.9	2	1.9	0	0.0

N：発現例数，%：発現率

被験者数				
18 - 64 歳	；プラセボ：210 例	2,000 JAU：204 例	5,000 JAU：215 例	10,000 JAU：213 例
5 - 17 歳	；プラセボ：49 例	2,000 JAU：56 例	5,000 JAU：49 例	10,000 JAU：46 例
5 - 11 歳	；プラセボ：36 例	2,000 JAU：35 例	5,000 JAU：38 例	10,000 JAU：34 例

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-20

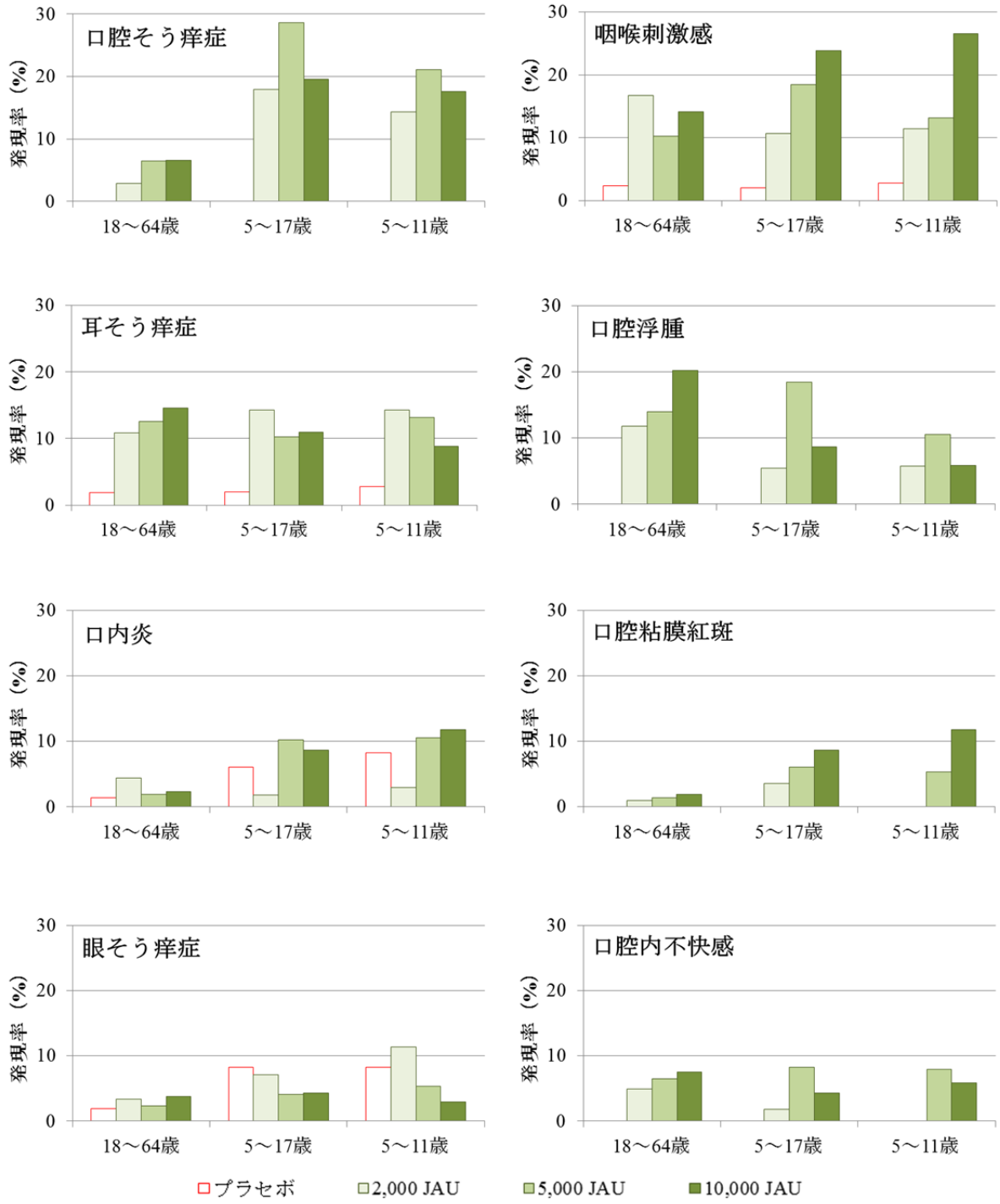
3) 比較的頻度の高い副作用（年齢区分別）

小児（5～17 歳）の実薬併合における上位 8 事象の年齢区分別の発現率を図 2.7.6.2-15 に示した。

口腔そう痒症，咽喉刺激感，口内炎，口腔粘膜紅斑，眼そう痒症の発現率が成人（18～64 歳）と比較して小児（5～17 歳）の方が高い傾向が認められた。このことが全体の副作用発現率（図 2.7.6.2-13 参照）において成人（18～64 歳）と比較して小児（5～17 歳）の方が高い傾向を示した要因と考えられた。

なお，低年齢層小児（5～11 歳）での各副作用の発現率が，小児（5～17 歳）と比較して特に高い事象はなかった。

図 2.7.6.2-15　　小児（5～17 歳）の実薬併合で副作用の発現率上位 8 事象の年齢区分別発現率



引用元：CTD 5.3.5.1-1 の図 12.2-9

4) 本治験特有の副作用（年齢区分別）

1. アナフィラキシー関連症状の発現状況（年齢区分別）

発現したアナフィラキシー関連症状の副作用の発現状況の要約を年齢区分別に表 2.7.6.2-36 に示した（該当する個々の副作用の発現状況は CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.1.58～14.3.1.60 参照）。

アナフィラキシー関連症状の副作用で発現頻度が高い事象は，小児（5～17 歳），成人（18～64 歳）ともに咽喉刺激感であった。

小児（5～17 歳）の 10,000 JAU 群での発現頻度が，小児（5～17 歳）の他の実薬投与群及び成人（18～64 歳）の各実薬投与群と比較してやや高かった。これは小児（5～17 歳）の 10,000 JAU 群で咽喉刺激感の発現頻度が他と比較して高かったことによるものと考えられた。

低年齢層小児（5～11 歳）の各投与群のアナフィラキシー関連症状の副作用発現率は，小児（5～17 歳）と同様であった。

表 2.7.6.2-36　　アナフィラキシー関連症状の副作用の発現状況（年齢区分別）

	副作用								
	18 - 64 歳（842 例）			5 - 17 歳（200 例）			5 - 11 歳（143 例）		
	E	N	%	E	N	%	E	N	%
プラセボ	23	14	6.7	2	2	4.1	2	2	5.6
2,000 JAU	60	48	23.5	10	10	17.9	7	7	20.0
5,000 JAU	43	36	16.7	16	12	24.5	10	8	21.1
10,000 JAU	51	43	20.2	18	15	32.6	15	12	35.3
実薬併合	154	127	20.1	44	37	24.5	32	27	25.2

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
被験者数　18 - 64 歳　；プラセボ：210 例　2,000 JAU：204 例　5,000 JAU：215 例　10,000 JAU：213 例
5 - 17 歳　；プラセボ：49 例　2,000 JAU：56 例　5,000 JAU：49 例　10,000 JAU：46 例
5 - 11 歳　；プラセボ：36 例　2,000 JAU：35 例　5,000 JAU：38 例　10,000 JAU：34 例
アナフィラキシー関連症状とした事象［（SOC）PT，MedDRA/J V.[redacted]］：（呼吸器，胸郭および縦隔障害）息詰まり感，発声障害，呼吸困難，くしゃみ，咽喉刺激感，喉頭刺激感，（胃腸障害）腹痛，上腹部痛，悪心，嘔吐，（皮膚および皮下組織障害）紅斑，多形紅斑，そう痒症，蕁麻疹，全身性そう痒症
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-24

2. スギ抗原によるアレルギー関連反応の発現状況（年齢区分別）

スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる副作用の発現状況の要約を年齢区分別に表 2.7.6.2-37 に示した（該当する個々の副作用の発現状況は CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.1.64～14.3.1.66 参照）。

スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる副作用は，ほとんどが投与部位に関連した局所反応であった。

小児（5～17 歳）の 5,000 JAU 群での発現頻度が，小児（5～17 歳）の他の実薬投与群及び成人（18～64 歳）の各実薬投与群と比較してやや高かった。これは小児（5～17 歳）の 5,000 JAU 群での口腔浮腫及び口腔そう痒症の発現頻度が, 他と比較して高かったことによるものと考えられた。

低年齢層小児（5～11 歳）の各投与群のスギ抗原によるアレルギー関連反応の副作用発現率は，小児（5～17 歳）と同様であった。

表 2.7.6.2-37　　スギ抗原によるアレルギー関連反応の副作用の発現状況（年齢区分別）

	副作用								
	18 - 64 歳（842 例）			**5 - 17 歳（200 例）**			**5 - 11 歳（143 例）**		
	E	**N**	**%**	**E**	**N**	**%**	**E**	**N**	**%**
プラセボ	57	32	15.2	32	14	28.6	26	12	33.3
2,000 JAU	144	80	39.2	49	26	46.4	32	16	45.7
5,000 JAU	165	85	39.5	62	29	59.2	46	20	52.6
10,000 JAU	212	104	48.8	51	23	50.0	39	18	52.9
実薬併合	521	269	42.6	162	78	51.7	117	54	50.5

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
被験者数　18 - 64 歳　；プラセボ：210 例　2,000 JAU：204 例　5,000 JAU：215 例　10,000 JAU：213 例
5 - 17 歳　；プラセボ：49 例　2,000 JAU：56 例　5,000 JAU：49 例　10,000 JAU：46 例
5 - 11 歳　；プラセボ：36 例　2,000 JAU：35 例　5,000 JAU：38 例　10,000 JAU：34 例
スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる事象［（SOC）PT，MedDRA/J V[redacted]］：（感染症および寄生虫症）胃腸炎，歯肉炎，喉頭炎，歯周炎，鼻炎，（血液およびリンパ系障害）リンパ節炎，リンパ節症，（免疫系障害）季節性アレルギー，口腔アレルギー症候群，（神経系障害）舌の麻痺，（眼障害）アレルギー性結膜炎，眼痛，眼瞼浮腫，流涙増加，眼瞼そう痒症，眼そう痒症，（耳および迷路障害）耳痛，耳不快感，耳そう痒症，（心臓障害）動悸，（血管障害）血管拡張，ほてり，（呼吸器，胸郭および縦隔障害）喘息，咳嗽，咽喉乾燥，喉頭浮腫，喉頭痛，鼻閉，咽頭浮腫，鼻漏，鼻部不快感，アレルギー性咳嗽，喉頭不快感，咽頭紅斑，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，上気道咳症候群，（胃腸障害）腹部不快感，アフタ性口内炎，口唇炎，下痢，口内乾燥，消化不良，胃炎，歯肉痛，歯肉腫脹，舌炎，舌痛，口唇浮腫，口唇腫脹，口腔嚢胞，口腔内出血，口腔浮腫，口腔内不快感，口腔粘膜水疱形成，口腔内痛，口内炎，顎下腺腫大，舌変色，歯肉そう痒症，口腔そう痒症，唾液腺腫瘤，口の感覚鈍麻，口の錯感覚，口腔粘膜びらん，口腔粘膜紅斑，口腔障害，舌そう痒症，口唇そう痒症，歯肉の炎症，（皮膚および皮下組織障害）アレルギー性皮膚炎，湿疹，痒疹，発疹，全身性皮疹，（一般・全身障害および投与部位の状態）胸部不快感，胸痛，熱感，発熱，口渇，適用部位蒼白，異物感，（傷害，中毒および処置合併症）舌損傷
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-25

(4) 副作用の男女別発現状況

実薬併合で発現率 2%以上を示した副作用（比較的頻度の高い副作用）について，実薬併合での男女別発現状況を表 2.7.6.2-38 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：6.1%），咽喉刺激感（差：5.1%），口腔内不快感（差：2.8%），口腔咽頭不快感（差：2.8%），口腔そう痒症（差：2.7%），鼻漏（差：2.5%）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 2.7.6.2-38　　比較的頻度の高い副作用の実薬併合での男女別発現状況

副作用名 PT (MedDRA/J V[redacted])	男性（341 例）			女性（442 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	32	32	9.4	89	81	18.3
咽喉刺激感	44	39	11.4	84	73	16.5
耳そう痒症	33	31	9.1	75	67	15.2
口腔そう痒症	25	24	7.0	46	43	9.7
口腔内不快感	16	15	4.4	33	32	7.2
口腔咽頭不快感	15	12	3.5	32	28	6.3
鼻漏	12	11	3.2	27	25	5.7
口内炎	15	14	4.1	16	14	3.2
眼そう痒症	11	11	3.2	20	17	3.8
くしゃみ	9	9	2.6	17	15	3.4
喉頭不快感	10	7	2.1	12	12	2.7
鼻閉	8	8	2.3	11	11	2.5
そう痒症	7	6	1.8	14	12	2.7
口腔粘膜紅斑	8	8	2.3	10	10	2.3

引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.2-27

2.7.6.2.5.4　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

死亡例はなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2-39 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。

表 2.7.6.2-39　　その他の重篤な有害事象の一覧

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

(3) 他の重要な有害事象

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 2.7.6.2-40 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 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。

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。

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。

表 2.7.6.2-40　　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	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

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（重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象を除く）の一覧を表 2.7.6.2-41 に示した。

休薬の原因となった副作用が，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。

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。

表 2.7.6.2-41　　休薬の原因となった副作用の一覧

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

(4) 死亡，その他の重篤な有害事象の叙述

本治験で発現した死亡，重篤な有害事象について，発現の経過の要旨を以下に記載した。

以下の叙述では，PT 表記と併せて，治験責任医師が用いた有害事象名を併せて括弧内に記載した。また，治験薬との因果関係がないと判断された有害事象に対しては，その理由を記載した。年齢は同意取得時のものを記載した。

1) 死亡の叙述

死亡例はなかった。

2) その他の重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象 15 例 15 件はいずれも治験薬との因果関係が否定された。それぞれの事象について，発現の経過を以下に要約した（引用元：CTD 5.3.5.1-1 の 12.3.2.2）。

1. 腱断裂［アキレス腱断裂（右足）］：被験者識別コード　AA†，女性，4[redacted]歳

治験薬（プラセボ）投与開始 21 日目，バレーボールの試合中に，ジャンプをした後の着地の際に右足を痛めた。他院の救急外来を受診し，ギプス固定の処置を受けた。発現 2 日後に同院を再受診し，アキレス腱損傷と診断され，手術施行のため緊急入院となった。入院翌日にアキレス腱断裂手術を施行し，手術施行 6 日後に退院となった。被験者は入院時に治験薬を携帯していなかったため，手術日から 3 日間は治験薬未服薬であったが，その後の服薬は継続された。

退院 15 日後にギプス療法を終了し，リハビリ療法として松葉杖歩行訓練を開始した。その後約 2 ヵ月間リハビリ療法を行い，リハビリ療法の終了をもって転帰を回復とした。

治験責任医師は，当該事象は外的要因による偶発的な事象であるため，治験薬及び治験手順との因果関係は否定できると判断した。

2. 憩室炎（S 字結腸憩室炎）：被験者識別コード　AB†，男性，4[redacted]歳

治験薬（プラセボ）投与開始 309 日目に，数日持続している下腹部痛のため他院を受診した。さらに他院での精密検査の結果，S 字結腸憩室炎と診断され，同日より入院した。治療薬を処方され，入院 4 日後に経過良好にて退院した。治験薬服薬は，入院期間中は休薬し（休薬期間：5 日間），退院翌日から再開した。

退院 6 日後に同院受診にて経過良好であることが確認された。

退院 12 日後に治療薬が終了となったため，また，当該被験者に自覚症状がないとのことから，同日をもって転帰は回復とされた。

治験責任医師は，当該事象の発現が治験薬投与開始より時間が経過していることから，当該事象と治験薬との因果関係は否定できると判断した。

3. レンサ球菌感染（溶連菌感染症）：被験者識別コード　AC†，女性，1[redacted]歳

治験薬（プラセボ）投与開始の約 2 ヵ月前に左足首を虫に刺され，その後，傷口が治りにくかった。治験薬投与開始 37 日目に左足首が腫れ，歩行が困難となったため，他院を受診し，A 群溶連菌感染症と診断された。翌日にも症状が改善せず，同院を再受診し，A 群溶連菌感染症及び蜂窩織炎と診断され，同日に入院となった。入院 5 日後に退院し，経過観察となり，退院から 17 日後に回復を確認された。なお，治験薬投与は，投与量の変更なく継続された。

当該事象は左足首の傷口からの細菌感染症が原因と考えられるため，治験責任医師は，治験薬との因果関係は否定できると判断した。

4. 胃腸炎（急性胃腸炎）：被験者識別コード　AD†，男性，[redacted]歳

治験薬（実薬 2,000 JAU）投与開始 68 日目に発熱・腹痛・下痢の症状が発現し，翌日他院に入院となった。5 日間入院し，退院の 3 日後に症状が回復したことが確認された。

被験者の症状及び他院担当医の見解から食中毒が疑われたため，治験薬投与は投与量の変更なく継続された。

当該事象は，検査の結果よりカンピロバクターによる食中毒であったことが判明したため，治験責任医師は，治験薬との因果関係はないと判断した。

5. 浸潤性乳管癌［左乳癌（浸潤性乳管癌）］：被験者識別コード　AE†，女性，6[redacted]歳

治験薬（実薬 2,000 JAU）投与開始 22 日目に乳がん検診を受診し，悪性腫瘍が疑われた。同検診 9 日後に生検を実施した結果，悪性腫瘍であることが判明した。この結果を受け，治験薬投与開始 67 日目に治験中止と判断した。治験薬の投与は，治験中止と判断する前日まで投与量の変更なく継続された。

治験中止から約 1 ヵ月後に手術のために他院へ入院し，左乳房部分切除及びセンチネルリンパ節生検が施行され，手術施行 4 日後に退院となった。術後療法としてホルモン療法及び放射線療法がとられ，これらは転移予防と捉えられるため，退院日をもって回復とした。

一般的な乳癌の進行速度を考慮し，当該事象は治験参加前から発現していたと考えられるため，治験責任医師は，治験薬との因果関係はないと判断した。

6. 脊椎圧迫骨折［破裂骨折（第 4 腰椎）］：被験者識別コード　AF†，男性，3[redacted]歳

治験薬（実薬 2,000 JAU）投与開始 35 日目に階段から足を踏み外して転倒し，他院に救急搬送され，同日に入院となった。第 4 腰椎の破裂骨折と診断され，入院 11 日後に経皮的腰椎後側方固定術施行，手術施行 15 日後に退院となった。

被験者は入院時に治験薬を携帯していなかったため，入院期間中は治験薬未服薬であった（未服薬期間：26 日間）。治験薬の服薬は当該事象の治療をする上で支障はないことを確認し，投与量の変更なく治験薬の投与が再開された。

治験責任医師は，当該事象は階段から足を踏み外し転倒したことによる明らかな偶発事象であるため，治験薬との因果関はないと判断した。

なお，当該事象の転帰は Visit 16 までのデータ固定時点で軽快であった。

7. 鎖骨骨折（左鎖骨骨折）：被験者識別コード　AG†，男性，1[redacted]歳

治験薬（実薬 2,000 JAU）投与開始 53 日目，体育祭の競技中に転倒し受傷，同日に他院に入院し，左鎖骨骨折と診断された。入院翌日に観血的整後固定術が施行され，手術施行 3 日後に退院した。入院期間中，被験者の自己判断により治験薬は未服薬であったが（未服薬期間：3 日間），その後の服薬は継続された。

手術施行の約 2 ヵ月後（治験薬投与開始約 4 ヵ月後）に，当該事象発生前と同様の運動が可能になったとの情報を得たことから，転帰を回復とした。

治験責任医師は，当該事象は外傷による偶発的事象のため，治験薬との因果関係は否定できると判断した。

8. 黄斑線維症［黄斑上膜（左眼）］：被験者識別コード　AH†，女性，5[redacted]歳

治験薬（実薬 2,000 JAU）投与開始 324 日目に視力の低下が気になるとのことで他科を受診し，黄斑上膜と診断された。治験薬投与開始 347 日目に同院に入院，入院翌日に左目黄斑上膜に対し，左目硝子体手術を局所麻酔にて施行された。手術翌日に退院した。治験薬は入院日から退院日まで休薬した（休薬期間：3 日間）。

治験責任医師は，当該事象は加齢に伴って起こるものであり，偶発的事象と考え，治験薬との因果関係はないと判断した。

手術施行の約 3 ヵ月後（治験薬投与開始約 14 ヵ月半後）に治療薬が終了となったため，同日をもって転帰は回復とされた（Visit 16 までのデータ固定後に入手した「重篤な有害事象に関する報告書」による報告）。

9. 結腸癌（大腸癌）：被験者識別コード　AI†，女性，5[redacted] 歳

治験薬（実薬 5,000 JAU）投与開始 5 ヵ月後頃に健康診断を受診し，便潜血陽性との結果を受けた。治験薬投与開始 326 日目に他院を受診し，下部消化管内視鏡が施行され，大腸ガン（肝弯曲病変生検で adenocarcinoma）と診断された。

治験責任医師は，治験薬はスギ花粉の抽出物を主成分としており，発がん性はないと思われることから，当該事象と治験薬との因果関係は否定できると判断した。

治験薬投与開始 368 日目に同院に入院し，同日に下部消化管内視鏡施行により病変を内視鏡的粘膜切除術で切除され，翌日退院した。なお，手術当日は治験薬を休薬した（休薬期間：1 日間）。手術施行 12 日後に同院を再受診し，病理診断の結果，筋層浸潤のため腹腔鏡下手術を約 2 ヵ月後に行うこととなった。

この経緯から，治験責任医師は，当該事象の治療を優先させるため治験中止を判断した。中止日から約 2 ヵ月半後，予定どおり手術［腹腔鏡補助下横行結腸部分切除，D3 リンパ節郭清，機能的端々吻合（functional end-to-end anastomosis；FEEA）再建］が施行され，術後経過良好にて術後約 2 週間後に退院となったことを確認した。また，被験者からこれ以上の治療は行われないこと，手術により病巣部は切除されている旨を聴取したことから，同日をもって，転帰は軽快とされた（Visit 16 までのデータ固定後に入手した「重篤な有害事象に関する報告書」による報告）。

10. 意識消失（意識消失）：被験者識別コード　AJ†，女性，4[redacted] 歳

治験薬（実薬 5,000 JAU）投与開始 33 日目に急性アルコール中毒による酩酊状態で転倒，頭部を強打し意識消失のため，近医に緊急搬送された。CT 撮影の結果，特に異常は認められず，また，頭部挫創のため 2 針縫合された。当該事象は回復し，同日昼頃に退院した。なお，治験薬投与は投与量の変更なく継続された。

当該事象は急性アルコール中毒による転倒及び外傷の際の意識消失であることから，治験責任医師は，治験薬との因果関係はないと判断した。

11. 浸潤性乳管癌［浸潤性乳管癌（右）］：被験者識別コード　AK†，女性，4[redacted] 歳

治験薬（実薬 5,000 JAU）投与開始 108 日目に被験者の自覚症状があり，翌日に他院を受診し，超音波検査，マンモグラフィー，穿刺吸引細胞診検査の結果，浸潤性乳管癌（右）と診断された。被験者は同診断日より治験薬を服薬しておらず，癌の治療に専念したいとの被験者の申し出により治験薬投与中止となった。診断日から 10 日後に中止時検査を実施し，体調変化がないこと及び PET 検査結果で転移が認められなかったことを確認した。

中止時検査から約 2 ヵ月半後（治験薬投与開始約 6 ヵ月半後）に手術が施行された。

治験責任医師は，腫瘍の大きさから，当該事象は治験薬投与開始前から発現していたと考え，治験薬との因果関係はないと判断した。

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

や連絡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，未回復であるが追跡調査は終了とされた。

12. 挫傷［打撲（左膝，右腸骨部）］：被験者識別コード AL† ，女性，4[redacted]歳

治験薬（実薬 5,000 JAU）投与開始 316 日目，自転車の運転中に雨で車輪が滑り転倒し，他院に救急搬送された。X 線検査, CT 検査施行結果から骨折は認められず, 右腸骨部挫傷，左膝部打撲傷と診断された。左膝，右股関節に痛みがあり歩行困難のため，同日入院となった。入院翌々日に軽快し，退院した。治療薬の処方はなく，また，治験薬投与は投与量の変更なく継続された。

発現 26 日目に左膝の圧痛，動作時の痛み及び右腸骨部の圧痛は消失し，発現 29 日目の診察で腫脹，内出血等の所見が認められなかったため，当該事象の転帰は回復とされた。

治験責任医師は，当該事象は自転車の運転中に雨で車輪が滑ったため転倒したことによる明らかな偶発事象であるため，治験薬との因果関係はないと判断した。

13. 椎間板突出（腰椎椎間板ヘルニア）：被験者識別コード AM†，女性，4[redacted]歳

治験薬（実薬 5,000 JAU）投与開始 149 日目に腰痛及び左足の麻痺が発現し，他院を受診し，腰椎椎間板ヘルニア及び坐骨神経麻痺と診断された。発現 12 日後に入院，入院翌々日にラブ法による手術を施行，手術施行 10 日後に退院した。治験薬の投与は，治験責任医師の指示により手術の前日から翌日まで休薬し（休薬期間：3 日間），手術の翌々日から投与量の変更なく再開した。

治験責任医師は，当該事象は偶発的事象のため，治験薬との因果関係は否定できると判断した。

発現から約 7 ヵ月後（治験薬投与開始約 12 ヵ月後），本事象の経過は良好，マッサージ治療が終了したとの情報を得たことから，転帰は回復とされた。

14. 子宮頚部上皮異形成（子宮頚部高度異形成）：被験者識別コード AN† ，女性，3[redacted]歳

治験薬（実薬 10,000 JAU）投与開始 3 日目に子宮がん検診を受診し，治験薬投与開始 17 日目に子宮頚部高度異形成と診断された。

治験薬投与開始約 2 ヵ月後に手術のために入院し，入院翌日に子宮円錐切除術が施行され，手術施行 2 日後に退院した。入院期間中は治験薬を休薬したが（休薬期間 : 4 日間），その後の服薬は継続された。手術施行の約 2 ヵ月後（治験薬投与開始約 4 ヵ月後）に細胞診を実施し，細胞診結果が良好であったことから当該事象は回復とされた。

当該被験者は治験薬投与開始前より子宮頚部軽度異形成～中等度異形成の指摘を受けており，時間的経過により高度異形成に移行した可能性が高いと考えられることから，治験責任医師は，当該事象と治験薬との因果関係はないと判断した。

なお，当該被験者は治験薬投与開始 122 日目に他院で妊娠 5 週と確認され，確認の翌々日に被験者から治験責任医師へ連絡があり，治験薬投与中止となった（2.7.6.2.5.7 治験期間中に妊娠した症例 参照）。

†：情報公開時に置き換えた

15. クローン病（クローン病）：被験者識別コード　AO†，男性，2[redacted]歳

治験薬（実薬 10,000 JAU）投与開始 2 日目に血便らしき症状が出現し，他院を受診した。その後，大腸内視鏡及び上部消化管内視鏡検査を施行するも異常なしと診断された。治験薬投与開始約 3 ヵ月後に腹痛と血便が出現し，他院を受診し，同日に入院となった。同院にてクローン病（小腸型，穿通型）と診断され，経過により外科的治療と免疫抑制剤での治療を行うことから，治験続行は困難とされるとの連絡があったことから，治験責任医師が治験中止と判断した（治験薬投与開始 101 日目）。治験薬の投与は，入院当日まで投与量の変更なく継続されていた。

入院 8 日後に他院へ転院し，転院 15 日後に回盲部切除手術が施行され，手術施行 12 日後に退院となった。転帰は軽快とされたが，その後も他院で経過観察予定であり，状態が安定していることから，治験としての追跡は不要とされた。

当該被験者は下痢を起こしやすい体質であり以前より発症の素因があったと考えられ，偶発的に発症したものと判断し，また時間的関係から，治験責任医師は当該事象と治験薬との因果関係はないと判断した。

(5) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の考察

死亡例はなく，発現したその他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象のいずれもが，本剤の安全性において特に問題となる有害事象ではないと考えられた。

2.7.6.2.5.5 臨床検査値の評価

(1) 臨床検査値異常

治験開始前に治験依頼者が臨床検査項目の異常値の基準を規定し（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.4.1.1 参照），本基準に抵触した検査値を臨床検査値異常として集計した。

臨床検査値異常のうち，全年齢層の実薬併合で 2%以上の発現率を示した臨床検査値異常を表 2.7.6.2-42 に示し，小児（5～17 歳）の実薬併合で 2%以上の発現率を示した臨床検査値異常を表 2.7.6.2-43 に示した。

これらの臨床検査値異常のうち，治験責任医師により有害事象と判定されたものが数件見られたが，いずれも重症度は軽度であった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.1.7～14.3.1.9 参照）。

好酸球増加の発現率は，全年齢層と小児（5～17 歳）のいずれにおいても，プラセボ群に比べ，実薬併合でやや高かった。

表 2.7.6.2-42　　全年齢層の実薬併合で 2%以上の発現率を示した臨床検査値異常の発現状況

検査項目及び異常の方向	年齢区分	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	全年齢層	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	全年齢層	5	4	1.5	6	6	2.3	9	8	3.0	4	4	1.5	19	18	2.3
γ-GTP 増加	全年齢層	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

†：情報公開時に置き換えた

表 2.7.6.2-43　　5～17 歳の実薬併合で 2%以上の発現率を示した臨床検査値異常の発現状況

検査項目及び異常の方向	年齢区分	プラセボ（49 例）			2,000 JAU（56 例）			5,000 JAU（49 例）			10,000 JAU（46 例）			実薬併合（151 例）		
		E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%	E	N	%
白血球数増加	5 - 17 歳	3	3	6.1	4	4	7.1	4	4	8.2	1	1	2.2	9	9	6.0
好酸球増加	5 - 17 歳	1	1	2.0	4	4	7.1	1	1	2.0	4	4	8.7	9	9	6.0
リンパ球減少	5 - 17 歳	0	0	0.0	3	3	5.4	2	2	4.1	0	0	0.0	5	5	3.3
好中球減少	5 - 17 歳	0	0	0.0	3	3	5.4	1	1	2.0	0	0	0.0	4	4	2.6

E：発現件数，N：発現例数，%：発現率
引用元：CTD 5.3.5.1-1 の表 12.4-2

(2) 治験期間を通しての臨床検査値

1) 血液学的検査

1. 血液学的検査値の推移

好酸球以外の検査値には特記すべき変化は認められなかった。

好酸球の平均値は，2,000 JAU 群，5,000 JAU 群，10,000 JAU 群のいずれにおいても，4 週観察日（Visit 4）で投与開始日（Visit 2）と比較して軽度の上昇が認められたが，Visit 7 で投与開始日（Visit 2）と同程度の値に戻り，Visit 13 までほぼ同じ値で推移した。プラセボ群においては，投与開始日（Visit 2）とほぼ同じ値で Visit 13 まで推移した（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.4.4.1 参照）。

小児（5～17 歳）においても全年齢層の推移と同様の傾向を示した（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.4.4.2 参照）。

2. 血液学的検査値の XY プロット

被験者ごとの検査値の XY プロット（投与開始日と Visit 13）は，いずれの投与群においても特記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 参照）。小児（5～17 歳）でも全年齢層と同様に，いずれの投与群においても特記すべき変化は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.4.3.2 参照）。

2) 血液生化学的検査

1. 血液生化学的検査値の推移

個々の検査値の平均値の推移は，いずれの投与群においても特記すべき変化は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.4.4.3 参照）。小児（5～17 歳）でも全年齢層と同様に，いずれの投与群においても特記すべき変化は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.4.4.4 参照）。

2. 血液生化学的検査値の XY プロット

被験者ごとの検査値の XY プロット（投与開始日と Visit 13）は，いずれの投与群においても特記すべき変化は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.4.3.3 参照）。小児（5～17 歳）でも全年齢層と同様に，いずれの投与群においても特記すべき変化は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 の 14.3.4.3.4 参照）。

(3) 臨床検査値の評価のまとめ

重篤な有害事象及び他の重要な有害事象とみなされた臨床検査値異常はなかった。また，高

度な臨床検査値異常もなかった。

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，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。このような変化はアレルゲン免疫療法薬である本剤特有の変化と考えられるが，変化の程度から本剤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，本治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。

2.7.6.2.5.6　バイタルサイン

特筆すべき変動は認められなかった。

2.7.6.2.5.7　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 2.7.6.2-44 に示した。

治験期間中，2 例の被験者の妊娠が判明した。投与群の内訳は，5,000 JAU 群に 1 例，10,000 JAU 群に 1 例であった。

被験者の出産に関し，2 例ともに異常は認められなかった。

表 2.7.6.2-44　　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	性別/年齢	妊娠判明日*1 (Day*3)	中止日*2 (Day*3)	転帰	転帰日 (Day*3)	備考
AN†	10,000 JAU	女性 /3[redacted]	20[redacted] (124)	20[redacted] (124)	満期産	20[redacted] (366)	新生児転帰は正常。母子ともに産後の経過は良好。
CM†	5,000 JAU	女性 /3[redacted]	20[redacted] (183)	20[redacted] (183)	満期産	20[redacted] (408)	新生児転帰は正常。母子ともに産後の経過は良好。

*1　治験責任医師が知り得た日
*2　治験責任医師が中止と判断した日
*3　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

2.7.6.2.6　まとめ

2.7.6.2.6.1　有効性

(1) 主要評価項目

主要評価項目である期間 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，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。

(2) 用量反応関係

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の検討の結果，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。

(3) 重要な副次評価項目

重要な副次評価項目の結果も主要評価項目と同様であり，期間 A における TNOSMS の 2,000 JAU 群，5,000 JAU 群及び 10,000 JAU 群は，プラセボ群と比較して，いずれも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，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。

(4) 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は，一部の項目を除き，ほとんど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。

(5) 小児における有効性

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 及び TNOSMS 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）と同様であった。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。

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，成人と同様に有効であることが示された。

2.7.6.2.6.2　安全性

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。本治験特有の有害事象として取り上げたアナフィラキシー関連症状及びスギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる有害事象についても，本剤の安全性において特に問題となる有害事象ではないと考えられた。

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，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。

男女別の有害事象及び副作用の発現率は，投与部位に関連した局所反応の有害事象及び副作用が，男性に比べ，女性でやや高い傾向を示したが，本剤の安全性において特に問題となる事象ではないと考えられた。

2.7.6.2.6.3　至適用量

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こと，5,000 JAU と 10,000 JAU の効果は同程度であり，いずれも 2,000 JAU に対する優越性が認められたこと，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こと，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ことから，維持期の臨床用量は 5,000 JAU が適切であると考えられた。

2.7.6.2.6.4　結論

スギ花粉症患者に TO-206 錠を投与して，有効性は 1 シーズン目の有効性評価を終了した 20[redacted]年[redacted]月観察日である Visit 13（最大 43 週間投与）までのデータを用いて評価し，安全性は 20[redacted]年[redacted]月観察日である Visit 16（最大 56 週間投与）までのデータを用いて評価した。その結果，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 に対して有意差が認められた。
- 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。
- TO-206 錠の 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。
- TO-206 錠の 2,000 JAU，5,000 JAU 及び 10,000 JAU の安全性プロファイルは，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，いずれも良好であると考えられた。
- 維持期の臨床用量は 5,000 JAU が適切である。

2.7.6.3　TO-194SL 第 III 相臨床試験（試験番号：194-3-1）

参考資料

報告書の添付場所：CTD 5.3.5.4-1

2.7.6.3.1　治験実施計画の概要

(1) 治験の標題

TO-194SL 第 III 相臨床試験　－スギ花粉症患者を対象とした有効性及び安全性の検討－

(2) 目的

スギ花粉症患者を対象として，総合鼻症状スコア及び薬物スコアの合計点数である総合鼻症状薬物スコア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-194SL 製剤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。

(3) 治験実施医療機関

千葉大学医学部附属病院　耳鼻咽喉・頭頸部外科　ほか　計 12 施設

(4) 治験責任医師

千葉大学医学部附属病院　耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授　岡本 美孝ほか　計 13 名

（1 施設において治験期間中に治験責任医師が変更となり，12 施設で 13 名となった。）

(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（本治験結果の報告文献）

Okamoto Y, Okubo K, Yonekura S, Hashiguchi K, Goto M, Otsuka T, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for two seasons in patients with Japanese cedar pollinosis. Int Arch Allergy Immunol. 2015; 166: 177-88.

(7) 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

(8) 治験方法の概略

投与群	プラセボ群	TO-194SL 群
投与量	—	増量期：40～2,000 JAU/日 維持期：2,000 JAU/日
投与方法	1 日 1 回，舌下に滴下し，2 分間保持した後，飲み込む。その後，5 分間は，うがい・飲食を控える。	
投与期間	増量期：2 週間，維持期：最長約 81 週間 合計投与期間：最長約 83 週間（2010 年 10 月～2012 年 4 月）	
使用製剤	TO-194SL 200 JAU/mL プラセボ TO-194SL 2,000 JAU/mL プラセボ	TO-194SL 200 JAU/mL TO-194SL 2,000 JAU/mL
有効性の調査項目 （調査時期）	(1) 症状スコア，薬物スコア（2011 年及び 2012 年の 1 月 8 日～4 月 30 日） (2) 医師及び被験者による総合評価（2011 年及び 2012 年の 5 月） (3) QOL 評価（2011 年及び 2012 年の 2～4 月の指定時期）	
安全性の調査項目 （調査時期）	(1) 自覚症状・他覚所見 （すべての来院日） (2) 鼻所見（開始時，2010 年 12 月～2011 年 5 月，2011 年 12 月～2012 年 5 月の来院日） (3) 臨床検査：血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査（約 3 ヵ月毎*） (4) 生理検査：血圧，脈拍数，体温（すべての来院日），体重（約 3 ヵ月毎*），標準 12 誘導心電図（開始時，2010 年 12 月，2011 年 12 月，2012 年 5 月）	
その他の調査項目 （調査時期）	(1) 免疫学的検査：総 IgE，特異的 IgE（スギ）及び IgG4（スギ）抗体検査（約 3 ヵ月毎*，2011 年 9 月を除く） (2) 妊娠検査（約 6 ヵ月毎**） (3) 治験薬の服薬状況（すべての来院日） (4) レスキュー薬の使用状況（2011 年及び 2012 年の 1 月～5 月の来院日） (5) バイオマーカー及び効果予測因子[注 1)]：（約 6 ヵ月毎**）	

*：開始時，2010 年 12 月，2011 年 3，6，9，12 月及び 2012 年 3，5 月に実施
**：開始時，2010 年 12 月，2011 年 6，12 月及び 2012 年 5 月に実施
注 1)：バイオマーカー及び効果予測因子については一部の施設（[redacted]）において探索的に実施した項目であり，本剤の評価に影響しない。このため，治験実施計画書に規定したとおり，別途探索的に検討を行うこととし，本資料に検討結果は含めなかった。

(9) 被験者数

計画時

目標組み入れ症例数：440 例（各群 220 例）

有効性解析対象例数：300 例（各群 150 例）

解析時

組み入れ症例数（無作為化割付例数）：531 例（TO-194SL 群 266 例，プラセボ群 265 例）

有効性解析対象例数（FAS）：482 例（TO-194SL 群 241 例，プラセボ群 241 例）

(10) 主な組み入れ基準

1) 対象被験者

スギ花粉症患者

2) 選択基準

観察開始日から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する。

1. 同意取得日の満年齢が 12 歳以上 65 歳未満の患者
2. 観察開始日のスギに対する特異的 IgE 抗体検査で Class 3 以上の患者

3. 2009 年及び 2010 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が 2＋以上かつ 1 週間以上発現した患者
4. 観察開始日に[redacted]に在住及び通勤・通学している患者

3) 主な除外基準

1. 評価の支障となる鼻疾患（鼻茸，鼻中隔弯曲症等），慢性副鼻腔炎等を合併している患者
2. 加療を要する通年性アレルギー性鼻炎，薬物性鼻炎，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
3. 潰瘍性口内炎又はグレード 2*以上の炎症等を伴う口腔内の異常を有する患者
4. 観察開始日のハウスダスト 1，ハウスダスト 2，コナヒョウヒダニ，ヤケヒョウヒダニ，アスペルギルス，アルテルナリア及びカンジダに対する特異的 IgE 抗体検査でいずれかが Class 5 以上の患者
5. 観察開始日から前 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
6. 過去にスギ花粉症に対する特異的免疫療法を実施した患者

*：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号）による。

(11) 治験薬

被験薬：TO-194SL 200 JAU/mL，TO-194SL 2,000 JAU/mL

ロット番号

- TO-194SL 200 JAU/mL（増量期用）：Lot.No. [redacted]
- TO-194SL 2,000 JAU/mL（増量期用）：Lot.No. [redacted]
- TO-194SL 2,000 JAU/mL（維持期用）：Lot.No. [redacted]，Lot.No. [redacted]，Lot.No. [redacted]

対照薬：TO-194SL 200 JAU/mL プラセボ，TO-194SL 2,000 JAU/mL プラセボ

ロット番号

- TO-194SL 200 JAU/mL プラセボ（増量期用）：Lot.No. [redacted]
- TO-194SL 2,000 JAU/mL プラセボ（増量期用）：Lot.No. [redacted]
- TO-194SL 2,000 JAU/mL プラセボ（維持期用）：Lot.No. [redacted]，Lot.No. [redacted]，Lot.No. [redacted]

(12) 治験スケジュールの概略

<table>
<tr><td colspan="8">参　加　予　定　期　間</td></tr>
<tr><td rowspan="2">観察開始日
又は
それ以前</td><td colspan="3">観察期</td><td colspan="3">治療期
（最長約 83 週間）</td><td>後観察期</td></tr>
<tr><td>Day –28
～–5</td><td>・・・</td><td>Day –1</td><td>Day 1</td><td>Day 15～
18</td><td>・・・・</td><td>2012 年
4 月 30 日</td><td>Visit 24</td></tr>
<tr><td>観察
開始日</td><td></td><td>―</td><td>投与
開始日</td><td>2 週後
観察日</td><td></td><td>最終
服薬日</td><td>後観察日</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="4">治験薬を投与する期間</td><td>投与後の
観察期間</td></tr>
<tr><td colspan="8">網掛け部は治験薬を投与する期間を示す。</td></tr>
</table>

(13) 投与スケジュール

	増量期		維持期
	1 週目 200 JAU/mL	2 週目 2,000 JAU/mL	3 週目以降，2012 年 4 月 30 日迄 2,000 JAU/mL
第 1 日	0.2 mL	0.2 mL	1.0 mL
第 2 日	0.2 mL	0.2 mL	1.0 mL
第 3 日	0.4 mL	0.4 mL	1.0 mL
第 4 日	0.4 mL	0.4 mL	1.0 mL
第 5 日	0.6 mL	0.6 mL	1.0 mL
第 6 日	0.8 mL	0.8 mL	1.0 mL
第 7 日	1.0 mL	1.0 mL	1.0 mL

(14) 調査項目及び調査方法

1) 有効性の調査

1. 症状スコア（調査時期：2011 年及び 2012 年の 1 月 8 日～4 月 30 日）

• くしゃみ

4＋（目安として，21 回以上），3＋（同，11～20 回），2＋（同，6～10 回），
1＋（同，1～5 回），－（同，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（仕事，勉学，家事，睡眠，外出等への支障度）

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）

2. 薬物スコア（調査時期：2011 年及び 2012 年の 1 月 8 日～4 月 30 日）

フェキソフェナジン塩酸塩錠，トラマゾリン塩酸塩点鼻液，ケトチフェンフマル酸塩点眼液の使用の有無

3. 医師による総合評価（調査時期：2011 年及び 2012 年の 5 月）

良い（ほぼ無症状），少し良い（軽症），普通（中等症），少し悪い（重症），
とても悪い（最重症）

4. 被験者による総合評価（調査時期：2011 年及び 2012 年の 5 月）

良い（ほぼ無症状），少し良い（軽症），普通（中等症），少し悪い（重症），
とても悪い（最重症）

5. QOL 評価（調査時期：2011 年及び 2012 年の 2～4 月の指定時期）

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

2) 安全性の調査

1. 自覚症状・他覚所見（調査時期：すべての来院日）
2. 鼻所見（調査時期：開始時，2010 年 12 月～2011 年 5 月，2011 年 12 月～2012 年 5 月の来院日）

• 下甲介粘膜の腫脹

3＋（中甲介が見えない），2＋（3＋と 1＋の間），1＋（中甲介中央まで見える），
－（なし）

• 水性分泌量

3＋（充満），2＋（3＋と 1＋の間），1＋（付着程度），－（なし）

3. 臨床検査（調査時期：約 3 ヵ月毎[*1]）

臨床検査は，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査を実施した。臨床検査はいずれも中央測定とした。

4. 生理検査

• 血圧，脈拍数，体温（調査時期：すべての来院日）
• 体重（調査時期：約 3 ヵ月毎[*1]）
• 標準 12 誘導心電図（調査時期：開始時，2010 年 12 月，2011 年 12 月，2012 年 5 月）

5. 有害事象

発現した有害事象について，有害事象名，発現日，発現までの日数，重篤度，重症度，因果関係，治験薬の処方変更，治療の有無，転帰，転帰日，転帰までの日数，持続期間を調査した。調査期間は治験薬投与開始より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，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

3) その他の調査

1. 免疫学的検査（調査時期：約 3 ヵ月毎[*2]）
2. 妊娠検査（調査時期：約 6 ヵ月毎[*3]）

*1：開始時，2010 年 12 月，2011 年 3，6，9，12 月及び 2012 年 3，5 月に実施
*2：開始時，2010 年 12 月，2011 年 3，6，12 月及び 2012 年 3，5 月に実施
*3：開始時，2010 年 12 月，2011 年 6，12 月及び 2012 年 5 月に実施

2.7.6.3.2　統計及び解析手法

(1) 解析対象集団

1) 有効性解析対象集団

FAS 解析対象例による解析を主要な解析とした。PPS 解析対象例による解析は，感度分析として主要評価項目を含む 6 種類のスコアについて実施した。

1. FAS 解析対象集団

治験薬が投与され，治験薬投与後の 2 シーズン目の有効性評価項目の調査が，治験実施計画書への適合に関わらず実施*された症例。

*：有効性評価項目の調査実施とは「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）」の内，少なくとも 1/2 を超える日数の TNSMS の調査が実施されたこととした。

2. PPS 解析対象集団

治験実施計画書に適合し，治験薬の服薬率が 50%以上で，有効性評価に関して 2 シーズン目の評価が終了した症例で，評価期間中の海外旅行などの評価に影響するデータを除いた症例。

2) 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。

(2) 外れ値，欠測値の取り扱い

欠測値の補完は行わなかった。外れ値については，適正に測定が実施され測定値に誤りがないと考えられる場合，そのまま集計に含めた。

中止又は不測の事態により測定値が欠測した場合は補完を実施しなかった。

(3) 患者日記データの集計上の取り扱い

手書き紙患者日記等に基づいて EDC に入力されたデータはすべて採用せず，電子患者日記システムから EDC にアップロードされたデータのみで有効性の解析を実施した。（CTD 5.3.5.4-1 の 9.7.1.2 項 計画された統計手法の補足事項参照）。

(4) 有効性のベースライン値

2011年及び2012年の1月8日から1月31日までの各総合スコア（TNSMS, TNOSMS, TOSMS, TNOSS，TNSS，TOSS）の値の平均値を有効性のベースラインとした。

(5) 有意水準及び多重性

検定手法を用いる場合, 有意水準両側 5%で行うこととした。多重性の調整は実施しなかった。

(6) 有効性の解析

1) 症状，薬物使用のスコア化及び総合指標の算出方法

1. 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 点で計算

2. 眼症状スコア（眼の痒み，涙目）

3+：3 点，2+：2 点，1+：1 点，-：0 点で計算

3. 薬物スコア（フェキソフェナジン塩酸塩錠，トラマゾリン塩酸塩点鼻液，ケトチフェンフマル酸塩点眼液）

当該薬物を使用したら 3 点，使用しなければ 0 点で計算

4. TNSMS（総合鼻症状薬物スコア）

鼻症状 3 項目の合計点とフェキソフェナジン塩酸塩錠，トラマゾリン塩酸塩点鼻液の薬物スコアの合計

5. TNOSMS（総合鼻眼症状薬物スコア）

鼻症状 3 項目の合計点，眼症状 2 項目の合計点とフェキソフェナジン塩酸塩錠，トラマゾリン塩酸塩点鼻液，ケトチフェンフマル酸塩点眼液の薬物スコアの合計

6. TOSMS（総合眼症状薬物スコア）

眼症状 2 項目の合計点とケトチフェンフマル酸塩点眼液の薬物スコアの合計

7. TNOSS（総合鼻眼症状スコア）

鼻症状 3 項目の合計点，眼症状 2 項目の合計点の合計

8. TNSS（総合鼻症状スコア）

鼻症状 3 項目の合計点

9. TOSS（総合眼症状スコア）

眼症状 2 項目の合計点

2) 有効性評価期間

2012 年（2 シーズン目）及び 2011 年（1 シーズン目）の症状ピーク期[*1]及びスギ花粉飛散状況[*2]を基に以下の評価期間で評価した。

1. 期間 A：症状ピーク期＋前後 1 週間（合計 3 週間）（2012 年は 3 月 19 日～3 月 31 日[*3]，2011 年は 3 月 7 日～3 月 27 日）
2. 期間 B：スギ花粉本格飛散期間[*4]（2012 年は 3 月 6 日～3 月 31 日，2011 年は 2 月 25 日～4 月 12 日）
3. 期間 C：スギ花粉全飛散期間[*5]：（2012 年は 3 月 3 日～4 月 27 日，2011 年は 2 月 17 日～4 月 30 日[*6]）

*1：1 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（2012 年は 3 月 26 日～4 月 1 日，2011 年は 3 月 14 日～3 月 20 日）
*2：東京都福祉保健局が発表した東京都の花粉情報（平成 24 年春及び平成 23 年春の千代田区の値）
*3：期間 A に関して「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」との規定により，2012 年の期間 A の評価終了日は 2012 年 3 月 31 日となった。
*4：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。
*5：1 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。
*6：スギ花粉飛散終了日は 5 月 16 日であるが，有効性評価データの収集期間が 4 月 30 日までのため，2011 年の期間 C の評価終了日は 2011 年 4 月 30 日となった。

(7) 有効性の主要評価項目

2 シーズン目（2012 年）の期間 A の TNSMS

1) 主要解析

TO-194SL 群の TNSMS の平均値とプラセボ群の TNSMS の平均値の差を t 検定により検討した。

2) 副次解析

ベースラインの TNSMS の平均値を共変量として共分散分析を実施した。

TNSMS に関し Wilcoxon 順位和検定で群間の差を検討した。

(8) 有効性の副次評価項目

以下の項目を副次評価項目とした。

TNSMS（主要評価項目の評価期間と異なる評価期間における評価），TNOSMS，TOSMS，TNOSS，TNSS，TOSS，個別症状スコア（くしゃみ，鼻汁，鼻閉，日常生活支障度，眼の痒み，涙目），個別薬物スコア（フェキソフェナジン塩酸塩錠，トラマゾリン塩酸塩点鼻液，ケトチフェンフマル酸塩点眼液），レスキュー薬の累積使用量，レスキュー薬無使用日数，Well day 日数，Severe symptom day 日数，レスキュー薬無使用被験者数，レスキュー薬 7 日以内使用被験者数，医師による総合評価，被験者による総合評価，日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）を用いた QOL 評価，効果無効による中止

(9) 有効性の副次評価項目の解析

1) TNSMS : 2012 年の期間 B 及び期間 C 並びに 2011 年の期間 A，期間 B 及び期間 C について主要評価項目と同様の解析を行った。
2) TNOSMS，TOSMS，TNOSS，TNSS，TOSS : 2012 年，2011 年の期間 A，期間 B 及び期間 C について主要評価項目と同様の解析を行った。
3) 個別症状スコア : 2012 年, 2011 年の期間 A について主要評価項目と同様の解析を行った（ベースライン調整解析実施せず）。
4) 個別薬物スコア : 2012 年，2011 年の期間 A についてプラセボ群の平均値と TO-194SL 群の平均値の差を t 検定により検討を行った。
5) レスキュー薬の累積使用量 : 2012 年，2011 年の期間 C について累積使用量を算出し，プラセボ群の平均値と TO-194SL 群の平均値の差を t 検定により検討すると共に，追加解析として Wilcoxon 順位和検定により検討を行った。
6) レスキュー薬無使用日数，Well day 日数，Severe symptom day 日数 : 2012 年，2011 年の期

間 A 及び期間 C について被験者毎の平均日数を算出し，プラセボ群の平均値と TO-194SL 群の平均値の差を t 検定により検討を行った。

7) レスキュー薬無使用被験者数 : 2012 年，2011 年における期間 A 及び期間 C における被験者数を算出し，χ^2 検定で検討を行った。

8) レスキュー薬 7 日以内使用被験者数 : 2012 年，2011 年における期間 C における被験者数を算出し，χ^2 検定で検討を行った。

9) 医師による総合評価及び被験者による総合評価 : 2012 年，2011 年に関し集計表を作成し，Wilcoxon 順位和検定で群間の差を検討した。

10) 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）を用いた QOL 評価 : 各項目に関し 2012 年，2011 年における集計表を作成すると共に「III 総括的状態」に関して Wilcoxon 順位和検定で群間の差を検討した。

11) 効果無効による中止 : 効果無効中止例の集計を実施し，χ^2 検定で検討を行った。

(10) 有効性の感度分析

PPS 解析対象集団における以下の項目に関し，2012 年，2011 年の期間 A，期間 B 及び期間 C について主要評価項目と同様の解析を実施した。

TNSMS，TNOSMS，TOSMS，TNOSS，TNSS，TOSS

(11) 有効性の層別解析

以下の項目に関し，2012 年の期間 A における TNSMS の層別解析を実施した。

- 年齢（10・20 歳代，30 歳代，40 歳代，50 歳以上）
- スギ IgE RAST Class（Class 3，Class 4，Class 5 以上）
- 医療機関

(12) 安全性に関する評価の解析

1) 自覚症状・他覚所見

自覚症状の発現日，転帰日を被験者から聴取した。また，他覚所見は医師の診察により調査した。

2) 鼻所見

鼻所見の推移について一覧表を作成した。

鼻所見の結果は，投与群（TO-194SL 群，プラセボ群）別に集計し，TO-194SL 製剤の安全性について評価した。

3) 臨床検査

臨床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。

治験期間中に認められた異常値は一覧に示した。これらのうち，治験責任医師又は治験分担医師が，臨床的に意味のある異常変動と判断した場合には有害事象として記載した。

臨床検査の結果は，それぞれの項目について投与群（TO-194SL 群，プラセボ群）別に集計し，TO-194SL 製剤の安全性について評価した。

4) 生理検査

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。

生理検査の結果は，それぞれの項目について投与群（TO-194SL 群，プラセボ群）別に集計し，TO-194SL 製剤の安全性について評価した。

5) 有害事象

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（LLT : lowest level term）への読み替えを行った。集計・分析に際しては，基本語（PT : preferred term）又は器官別大分類（SOC : system organ class）を用いた。

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。副作用の集計も有害事象と同様に行った。なお，TO-194SL 製剤は舌下投与のアレルゲン製剤であることから，投与部位である口腔内所見関連症状の有害事象について集計を行った。また，治験は舌下投与後に飲み込む方法で実施したため，消化管症状関連の有害事象についても集計し評価を行った。

有害事象と治験薬の因果関係は「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。

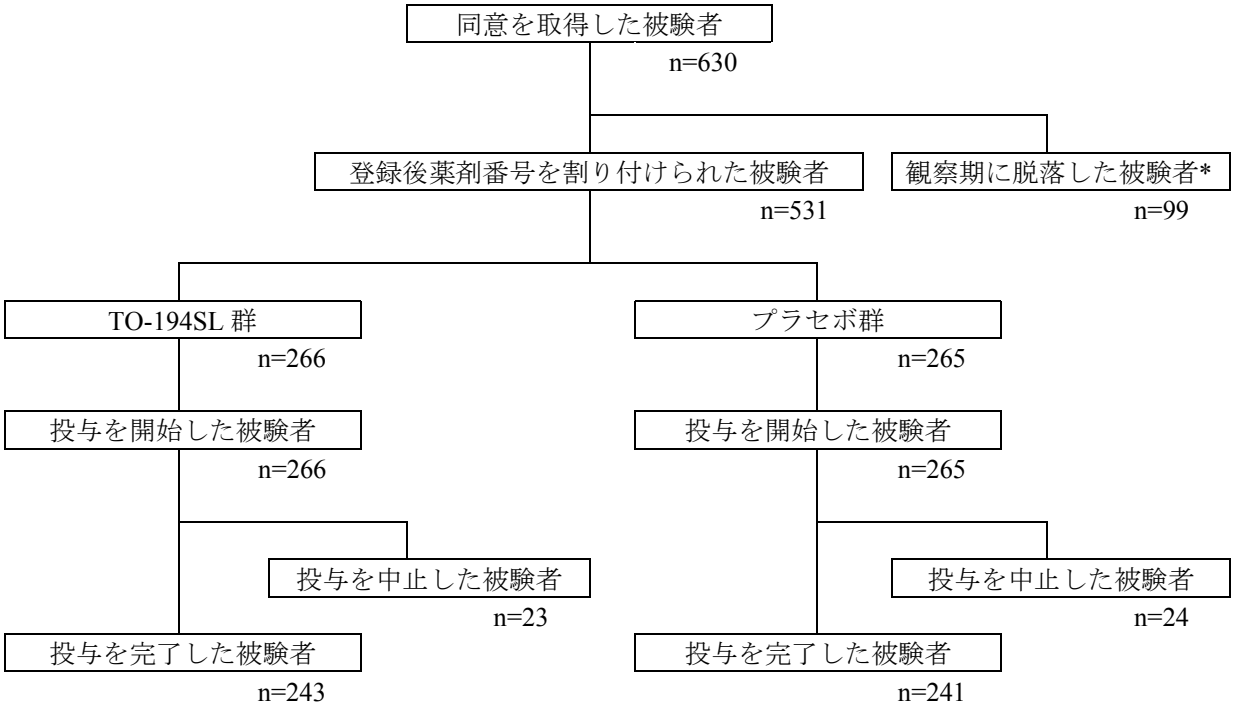
有害事象及び副作用は，それぞれの項目について投与群（TO-194SL 群，プラセボ群）別に集計し，TO-194SL 製剤の安全性について評価した。なお，安全性評価項目については，統計学的解析は実施しなかった。

2.7.6.3.3　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示した。630 例の被験者から同意を取得し，99 例が観察期に脱落した。531 例の被験者が症例登録センターに登録をされた後，266 例が TO-194SL 群に，265 例がプラセボ群に割り付けられて各々投与を開始した。

TO-194SL 群においては 243 例が，プラセボ群においては 241 例が投与を完了した。

図 2.7.6.3-1　　被験者の内訳



中止症例の内訳（TO-194SL 群）
- 有害事象の発現：3
- 被験者から中止の申し出（原疾患の悪化）：1
- 被験者から中止の申し出（有害事象の発現）：2
- 被験者の都合：10
- 対象として不適切：5
- その他：2

中止症例の内訳（プラセボ群）
- 被験者から中止の申し出（原疾患の悪化）：1
- 被験者から中止の申し出（有害事象の発現）：3
- 被験者の都合：14
- 対象として不適切：3
- その他：3

*観察期に脱落した理由
- 被験者の申し出：13
- 選択基準不適：51
- 除外基準抵触：35

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の図 10.1-1

2.7.6.3.4　有効性の評価

2.7.6.3.4.1　解析したデータセット

FAS 解析対象例による解析を主要な解析とし，PPS 解析対象例による解析は，感度分析として主要評価項目を含む 6 種類のスコアについて実施した。

有効性解析対象例（2 シーズン目）は主要評価項目（2 シーズン目の期間 A の TNSMS）において FAS 解析対象例とされた症例とし, 期間 B 及び期間 C の評価においても主要評価項目における解析から除外された症例は除外とした。

副次評価項目においても主要評価項目における解析から除外された症例は除外とし，各項目の評価において解析から除外すべき症例を更に除外して解析した。

1 シーズン目における解析対象例も 1 シーズン目の期間 A の TNSMS において FAS 解析対象例とされた症例とし，その他の評価項目の除外については，2 シーズン目と同様に扱った。

PPS 解析対象例は，PPS 解析対象とすべき規定から逸脱した症例を FAS 解析対象例から除外した症例とした。

2 シーズン目及び 1 シーズン目共に期間 A の TNSMS の評価において FAS 解析から除外された症例は中止症例又は主要評価項目の評価日数不足の症例であった。

2 シーズン目及び 1 シーズン目の FAS 解析対象例の内訳を表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-1　　2 シーズン目の FAS 解析対象例

投与開始例数（TO-194SL 群：266 例，プラセボ群：265 例）

評価項目		評価期間[*1]	TO-194SL 群		プラセボ群	
			解析対象例数[*2]	解析除外例数	解析対象例数	解析除外例数
TNSMS（主要評価項目）		A	241	25	241	24
副次評価項目	TNSMS	B，C	241	25	241	24
	TNOSMS，TOSMS，TNOSS，TNSS，TOSS	A，B，C	241	25	241	24
	くしゃみスコア，鼻汁スコア，鼻閉スコア，日常生活支障度スコア，眼の痒みスコア，涙目スコア，フェキソフェナジン塩酸塩錠薬物スコア，トラマゾリン塩酸塩点鼻液薬物スコア，ケトチフェンフマル酸塩点眼液薬物スコア	A	241	25	241	24
	フェキソフェナジン塩酸塩錠累積使用量，トラマゾリン塩酸塩点鼻液累積使用量，ケトチフェンフマル酸塩点眼液累積使用量	C	241	25	241	24
	レスキュー薬無使用日数，Well day 日数，Severe symptom day 日数，レスキュー薬無使用被験者数	A，C	241	25	241	24
	レスキュー薬 7 日以内使用被験者数	C	241	25	241	24
	医師及び被験者による総合評価	D	241	25	241	24
	JRQLQ 総括的状態評価	E	240	26	241	24
	効果無効による中止	－	266	0	265	0

*1 A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 19 日～3 月 31 日），B：スギ花粉本格飛散期間（3 月 6 日～3 月 31 日），
C：スギ花粉全飛散期間（3 月 3 日～4 月 27 日），D：5 月（Visit 24）に評価，
E：Visit20～23 の間の指定した時期（3 月 19 日）

*2：投与完了例は 243 例であったが，3 例が主要評価項目の評価日数不足で FAS 解析除外，2012 年 4 月 27 日に投与を中止した 1 例は FAS 解析対象例となった。

TNSMS：総合鼻症状薬物スコア，TNOSMS：総合鼻眼症状薬物スコア，TOSMS：総合眼症状薬物スコア，
TNOSS：総合鼻眼症状スコア，TNSS：総合鼻症状スコア，TOSS：総合眼症状スコア

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 11.1-1

表 2.7.6.3-2　　1 シーズン目の FAS 解析対象例

投与開始例数（TO-194SL 群：266 例，プラセボ群：265 例）

評価項目	評価期間*	TO-194SL 群		プラセボ群	
		解析対象例数	解析除外例数	解析対象例数	解析除外例数
TNSMS	A	261	5	256	9
TNSMS	B，C	261	5	256	9
TNOSMS，TOSMS，TNOSS，TNSS，TOSS	A，B，C	261	5	256	9
くしゃみスコア，鼻汁スコア，鼻閉スコア，日常生活支障度スコア，眼の痒みスコア，涙目スコア，フェキソフェナジン塩酸塩錠薬物スコア，トラマゾリン塩酸塩点鼻液薬物スコア，ケトチフェンフマル酸塩点眼液薬物スコア	A	261	5	256	9
フェキソフェナジン塩酸塩錠累積使用量，トラマゾリン塩酸塩点鼻液累積使用量，ケトチフェンフマル酸塩点眼液累積使用量	C	259	7	255	10
レスキュー薬無使用日数，Well day 日数，Severe symptom day 日数，レスキュー薬無使用被験者数	A，C	261	5	256	9
レスキュー薬 7 日以内使用被験者数	C	261	5	256	9
医師及び被験者による総合評価	D	261	5	256	9
JRQLQ 総括的状態評価	E	261	5	256	9

* A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 7 日～3 月 27 日），B：スギ花粉本格飛散期間（2 月 25 日～4 月 12 日），
C：スギ花粉全飛散期間（2 月 17 日～4 月 30 日），D：5 月（Visit 11）に評価，
E：Visit 7～10 の間の指定した時期（3 月 30 日）
TNSMS：総合鼻症状薬物スコア，TNOSMS：総合鼻眼症状薬物スコア，TOSMS：総合眼症状薬物スコア，
TNOSS：総合鼻眼症状スコア，TNSS：総合鼻症状スコア，TOSS：総合眼症状スコア
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 11.1-5

2.7.6.3.4.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

2 シーズン目の FAS 解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.3-3 に示し，1 シーズン目の FAS 解析対象集団の被験者背景を付録 2.7.6.3-1 に示した。また，2 シーズン目及び 1 シーズン目の有効性のベースライン値を付録 2.7.6.3-2 及び付録 2.7.6.3-3 に示した。

2 シーズン目，1 シーズン目共に FAS 解析対象集団における TO-194SL 群及びプラセボ群の被験者背景及び有効性のベースライン値はほぼ同様であった。

表 2.7.6.3-3　　被験者背景（2 シーズン目，FAS 解析対象集団）

項目		投与群		合計 (n=482)
		TO-194SL 群 (n=241)	プラセボ群 (n=241)	
性別	男	94(39.0%)	89(36.9%)	183(38.0%)
	女	147(61.0%)	152(63.1%)	299(62.0%)
年齢 (歳)	<20	17(7.1%)	6(2.5%)	23(4.8%)
	>=20 <30	22(9.1%)	31(12.9%)	53(11.0%)
	>=30 <40	61(25.3%)	72(29.9%)	133(27.6%)
	>=40 <50	89(36.9%)	86(35.7%)	175(36.3%)
	>=50 <60	38(15.8%)	41(17.0%)	79(16.4%)
	>=60	14(5.8%)	5(2.1%)	19(3.9%)
	Mean±SD	40.8±11.3	40.2±10.1	40.5±10.7
	[Min-Max]	[12-63]	[14-64]	[12-64]
身長 (cm)	Mean±SD	162.56±8.72	162.94±8.36	162.75±8.53
体重 (kg)	Mean±SD	58.94±11.78	58.54±11.16	58.74±11.46
収縮期血圧 (mmHg)	Mean±SD	115.2±13.2	114.0±12.2	114.6±12.7
拡張期血圧 (mmHg)	Mean±SD	70.3±10.5	70.1±10.1	70.2±10.3
脈拍数 (回/min)	Mean±SD	67.5±10.5	67.4±10.7	67.5±10.6
体温 (℃)	Mean±SD	36.41±0.39	36.48±0.38	36.44±0.39
花粉症罹病期間 (年)	<5	14(5.8%)	10(4.1%)	24(5.0%)
	>=5 <10	51(21.2%)	39(16.2%)	90(18.7%)
	>=10 <15	59(24.5%)	59(24.5%)	118(24.5%)
	>=15 <20	40(16.6%)	40(16.6%)	80(16.6%)
	>=20	77(32.0%)	93(38.6%)	170(35.3%)
	Mean±SD	16.0±9.1	16.7±8.4	16.4±8.8
	[Min-Max]	[1-47]	[1-40]	[1-47]
スギ花粉症の家族歴	有	146(60.6%)	151(62.7%)	297(61.6%)
	無	95(39.4%)	90(37.3%)	185(38.4%)
免疫療法の治療歴	有	1(0.4%)	0(0.0%)	1(0.2%)
	無	240(99.6%)	241(100.0%)	481(99.8%)
喘息の家族歴	有	34(14.1%)	39(16.2%)	73(15.1%)
	無	207(85.9%)	202(83.8%)	409(84.9%)
アトピー性皮膚炎の家族歴	有	40(16.6%)	36(14.9%)	76(15.8%)
	無	201(83.4%)	205(85.1%)	406(84.2%)
アレルギー性鼻炎の家族歴	有	62(25.7%)	63(26.1%)	125(25.9%)
	無	179(74.3%)	178(73.9%)	357(74.1%)
合併症	有	153(63.5%)	158(65.6%)	311(64.5%)
	無	88(36.5%)	83(34.4%)	171(35.5%)
既往歴	有	57(23.7%)	56(23.2%)	113(23.4%)
	無	184(76.3%)	185(76.8%)	369(76.6%)
当該医療機関他科及び他院での受診状況	有	37(15.4%)	34(14.1%)	71(14.7%)
	無	204(84.6%)	207(85.9%)	411(85.3%)
診療区分	外来	241(100.0%)	241(100.0%)	482(100.0%)
	入院	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

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 5.3.5.4-1 の 14.1.1.1

2.7.6.3.4.3　スギ及びヒノキの花粉飛散状況と有効性の解析の評価期間

2 シーズン目のスギ及びヒノキの花粉飛散状況を付録 2.7.6.3-4 に, 1 シーズン目のスギ及びヒノキの花粉飛散状況を付録 2.7.6.3-5 に示した（東京都福祉保健局が発表した東京都の花粉情報，平成 24 年春及び平成 23 年春の千代田区の値）。2012 年のスギ花粉の累積飛散量は，2011 年と比較して約 1/5 であった（2012 年：1256.4 個/cm^2，2011 年：6537.5 個/cm^2）。

統計解析計画書に規定したとおり，本治験においては有効性指標に関して，期間 A（症状ピーク期＋前後 1 週間，合計 3 週間），期間 B（スギ花粉本格飛散期間）及び期間 C（スギ花粉全飛散期間）の 3 区間で評価した。

2 シーズン目（2012 年）の症状ピーク期は 2012 年 3 月 26 日～4 月 1 日の 7 日間であり，1 シーズン目（2011 年）の症状ピーク期は 2011 年 3 月 14 日～3 月 20 日の 7 日間であった。したがって，その前後 1 週間を含めた期間を期間 A とした。

期間 B 及び期間 C は 2012 年及び 2011 年のスギ花粉の飛散状況を基に決定した。

各シーズンの評価期間は以下のとおりとなった。

(1) 2 シーズン目（2012 年）

1) 期間 A：2012 年 3 月 19 日～3 月 31 日*

2) 期間 B：2012 年 3 月 6 日～3 月 31 日

3) 期間 C：2012 年 3 月 3 日～4 月 27 日

(2) 1 シーズン目（2011 年）

1) 期間 A：2011 年 3 月 7 日～3 月 27 日

2) 期間 B：2011 年 2 月 25 日～4 月 12 日

3) 期間 C：2011 年 2 月 17 日～4 月 30 日**

*：期間 A に関して「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」との規定により，2012 年の期間 A の評価終了日は 2012 年 3 月 31 日となった。

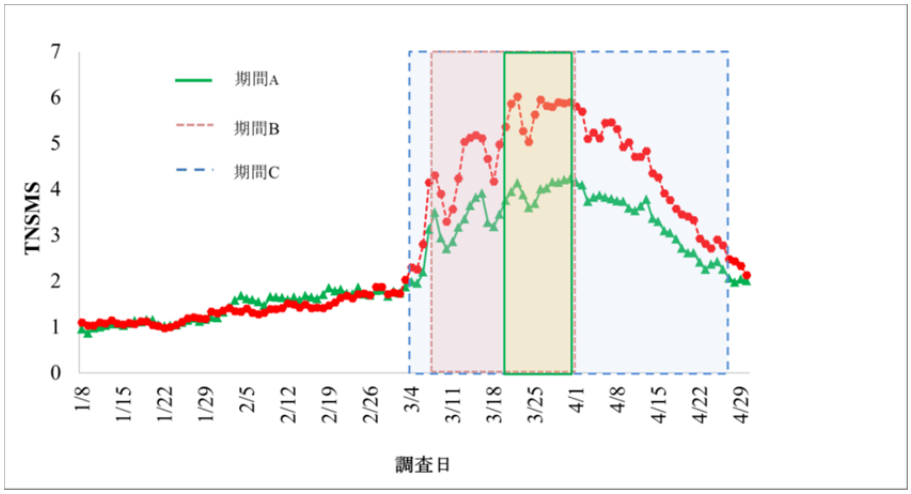
**：スギ花粉飛散終了日は 5 月 16 日であるが，有効性評価データの収集期間が 4 月 30 日までのため，2011 年の期間 C の評価終了日は 2011 年 4 月 30 日となった。

2.7.6.3.4.4　TNSMS の全評価期間の平均値の推移（2 シーズン目及び 1 シーズン目）

2 シーズン目の FAS 解析対象集団における TNSMS の全評価期間（2012 年 1 月 8 日～4 月 30 日）の平均値の推移を図 2.7.6.3-2 に示した。スギ花粉飛散期間における TO-194SL 群の TNSMS の平均値はプラセボ群の TNSMS の平均値と比較して低下した。

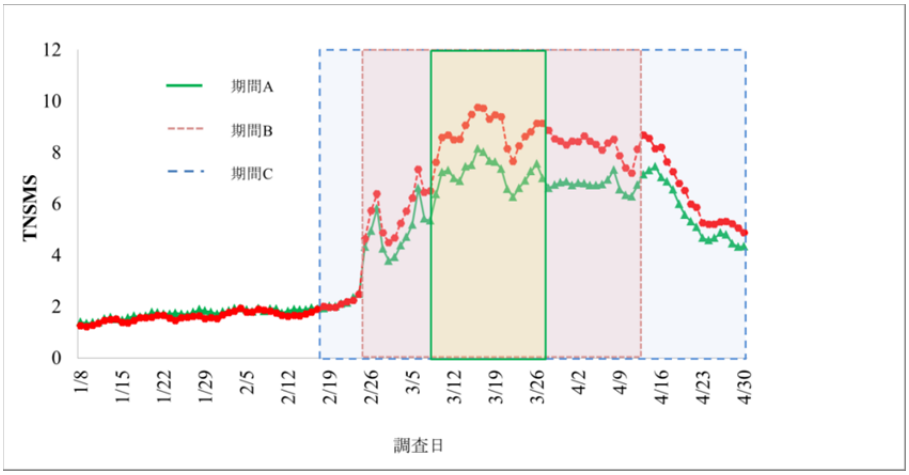
1 シーズン目においても 2 シーズン目と同様に，スギ花粉飛散期間における TO-194SL 群の TNSMS の平均値はプラセボ群の TNSMS の平均値と比較して低下した（図 2.7.6.3-3）。

図 2.7.6.3-2　　TNSMS の全評価期間の平均値の推移（2 シーズン目，FAS）



引用元：CTD 5.3.5.4-1 の 14.2.2.1

図 2.7.6.3-3　　TNSMS の全評価期間の平均値の推移（1 シーズン目，FAS）



引用元：　CTD 5.3.5.4-1 の 14.2.7.1

2.7.6.3.4.5　主要評価項目

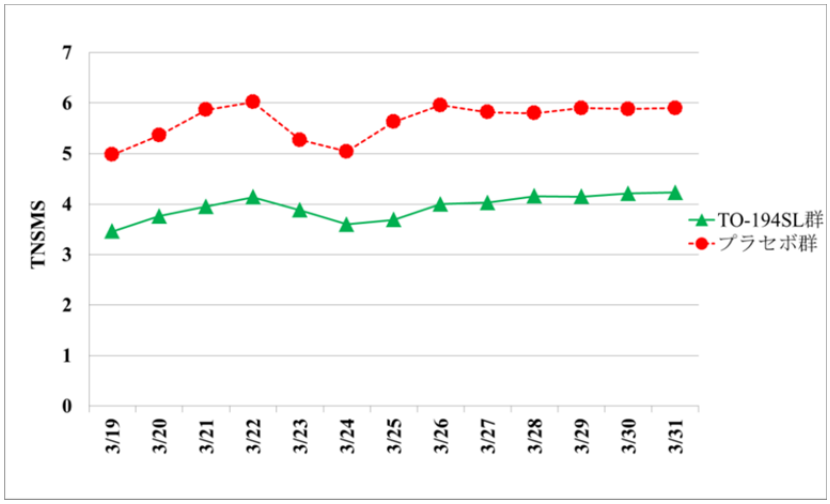
(1) 主要評価項目の主要解析

2 シーズン目の TNSMS の期間 A における平均値の推移を図 2.7.6.3-4 に，TNSMS の期間 A における平均値の比較を図 2.7.6.3-5 に示し，平均値の差の検定結果を表 2.7.6.3-4 に示した。

TO-194SL 群の期間 A における TNSMS の平均値（4.00）はプラセボ群の平均値（5.71）と比較して明らかに低い値（平均値の差：-1.71）を示し，有意差が認められた（p<0.0001）。

なお，参考として算出した平均値の比（TO-194SL 群/プラセボ群）は 0.70 であった。

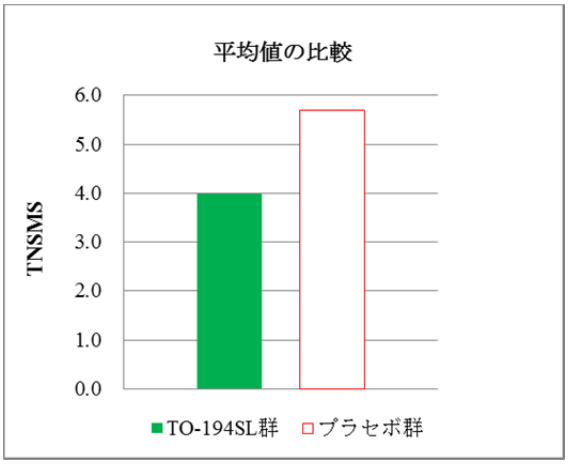
図 2.7.6.3-4　　TNSMS の期間 A における平均値の推移



（2 シーズン目，FAS）

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の 14.2.3.1.1

図 2.7.6.3-5　　TNSMS の期間 A における平均値の比較



（2 シーズン目，FAS）

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の 14.2.3.1.2

表 2.7.6.3-4　　TNSMS の期間 A における平均値の差

（2 シーズン目，FAS）

投与群	例数	平均値±標準偏差	平均値の差（95%信頼区間）	p 値 1)	（参考）平均値の比 TO-194SL/プラセボ
TO-194SL 群	241	4.00±2.99	-1.71(-2.31,-1.11)	<.0001	0.70
プラセボ群	241	5.71±3.70			

1)Student t 検定
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の 14.2.3.1.2

2.7.6.3.4.6　主要評価項目の副次解析及び副次評価項目-1 の解析（2 シーズン目，FAS）

主要評価項目の副次解析として，2 シーズン目の期間 A における TNSMS の「ベースライン調整済平均値の差」及び「中央値の群間の差」の解析を実施した。

また，2 シーズン目の TNSMS，TNOSMS，TOSMS，TNOSS，TNSS，TOSS，個別症状スコア，個別薬物スコア，レスキュー薬の累積使用量，レスキュー薬無使用日数，Well day 日数，Severe symptom day 日数，レスキュー薬無使用被験者数，レスキュー薬 7 日以内使用被験者数，医師及び被験者による総合評価，JRQLQ 総括的状態評価（QOL）を副次評価項目-1 とし，あらかじめ規定した評価期間（期間 A，期間 B，期間 C のすべて又はいずれか）ごとに解析した。

結果を表 2.7.6.3-5 に示した。

いずれの項目においても，また，いずれの評価期間においても TO-194SL 群はプラセボ群と比較して，スギ花粉症の鼻症状及び眼症状を有意に改善すると共に，レスキュー薬の使用量を有意に減少させた。

表 2.7.6.3-5　　主要評価項目の副次解析及び副次評価項目-1 の解析結果（2 シーズン目, FAS）

項目	評価期間[*1]	平均値 TO-194 SL	平均値 プラセボ	p 値（t 検定）	調整済平均値 TO-194 SL[*2]	調整済平均値 プラセボ[*2]	p 値（t 検定）[*3]	中央値 TO-194 SL	中央値 プラセボ	p 値（Wilcoxon 検定）
TNSMS	A				4.01	5.69	<.0001	3.31	4.82	<.0001
	B	3.60	4.98	<.0001	3.61	4.97	<.0001	3.16	4.36	<.0001
	C	3.33	4.47	<.0001	3.34	4.45	<.0001	2.70	3.70	<.0001
TNOSMS	A	5.62	8.10	<.0001	5.64	8.08	<.0001	4.27	6.55	<.0001
	B	5.03	7.11	<.0001	5.05	7.09	<.0001	4.00	5.88	<.0001
	C	4.53	6.13	<.0001	4.55	6.11	<.0001	3.55	4.93	<.0001
TOSMS	A	1.62	2.40	<.0001	1.62	2.39	<.0001	1.00	1.73	<.0001
	B	1.43	2.13	<.0001	1.43	2.12	<.0001	0.91	1.46	<.0001
	C	1.20	1.66	0.0011	1.21	1.66	0.0007	0.70	1.11	<.0001
TNOSS	A	5.19	7.13	<.0001	5.21	7.11	<.0001	4.27	6.33	<.0001
	B	4.69	6.37	<.0001	4.71	6.35	<.0001	4.00	5.65	<.0001
	C	4.20	5.52	<.0001	4.22	5.50	<.0001	3.53	4.76	<.0001
TNSS	A	3.77	5.13	<.0001	3.78	5.12	<.0001	3.25	4.77	<.0001
	B	3.42	4.57	<.0001	3.44	4.56	<.0001	3.12	4.24	<.0001
	C	3.14	4.10	<.0001	3.15	4.09	<.0001	2.65	3.51	<.0001
TOSS	A	1.42	2.00	<.0001	1.43	1.99	<.0001	1.00	1.73	<.0001
	B	1.27	1.80	<.0001	1.27	1.79	<.0001	0.88	1.38	<.0001
	C	1.06	1.42	0.0006	1.07	1.42	0.0003	0.70	1.05	<.0001
くしゃみスコア	A	1.44	1.83	<.0001	-	-	-	1.23	1.64	<.0001
鼻汁スコア	A	1.45	2.00	<.0001	-	-	-	1.23	1.85	<.0001
鼻閉スコア	A	0.89	1.30	<.0001	-	-	-	0.73	1.08	<.0001
日常生活支障度スコア	A	0.95	1.37	<.0001	-	-	-	0.91	1.27	<.0001
眼の痒みスコア	A	0.90	1.30	<.0001	-	-	-	0.85	1.08	<.0001
涙目スコア	A	0.52	0.69	0.0069	-	-	-	0.17	0.46	0.0117
フェキソフェナジン塩酸塩錠薬物スコア	A	0.12	0.34	0.0003	-	-	-	-	-	-
トラマゾリン塩酸塩点鼻液薬物スコア	A	0.10	0.23	0.0188	-	-	-	-	-	-
ケトチフェンフマル酸塩点眼液薬物スコア	A	0.20	0.40	0.0032	-	-	-	-	-	-
フェキソフェナジン塩酸塩錠累積使用量	C	2.61	5.08	0.0238	-	-	-	0.00	0.00	0.0005
トラマゾリン塩酸塩点鼻液累積使用量	C	4.61	7.95	0.2215	-	-	-	0.00	0.00	0.0149
ケトチフェンフマル酸塩点眼液累積使用量	C	6.17	8.94	0.1768	-	-	-	0.00	0.00	0.0015
レスキュー薬無使用日数	A	11.0	9.5	<.0001	-	-	-	-	-	-
	C	50.9	47.2	0.0008	-	-	-	-	-	-
Well day 日数	A	5.7	3.5	<.0001	-	-	-	-	-	-
	C	32.3	24.7	<.0001	-	-	-	-	-	-
Severe symptom day 日数	A	1.4	3.4	<.0001	-	-	-	-	-	-
	C	4.7	10.4	<.0001	-	-	-	-	-	-
レスキュー薬無使用被験者数	A	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0001[*4]
	C	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0002[*4]
レスキュー薬 7 日以内使用被験者数	C	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0007[*4]
医師による総合評価	D	-	-	-	-	-	-	-	-	<.0001
被験者による総合評価	D	-	-	-	-	-	-	-	-	<.0001
JRQLQ 総括的状態評価	E	-	-	-	-	-	-	-	-	<.0001

*1：A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 19 日～3 月 31 日），B：スギ花粉本格飛散期間（3 月 6 日～3 月 31 日），
C：スギ花粉全飛散期間（3 月 3 日～4 月 27 日），D：5 月（Visit 24）に評価，
E：Visit 20～23 の間の指定した時期（3 月 19 日）

*2：ANCOVA によりベースラインのスコアの平均値で調整した平均値
*3：ANCOVA による最小二乗平均値の差の検定，*4：χ^2 検定

TNSMS：総合鼻症状薬物スコア，　TNOSMS：総合鼻眼症状薬物スコア，　TOSMS：総合眼症状薬物スコア，
TNOSS：総合鼻眼症状スコア，　TNSS：総合鼻症状スコア，　TOSS：総合眼症状スコア

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 13.1-2

2.7.6.3.4.7　副次評価項目-2 の解析（1 シーズン目，FAS）

1 シーズン目の各副次評価項目を副次評価項目-2 とし，あらかじめ規定した評価期間（期間 A，期間 B，期間 C のすべて又はいずれか）ごとに解析した。解析結果を付録 2.7.6.3-6 に示した。

1 シーズン目においても 2 シーズン目と同様に，いずれの項目においても，また，いずれの評価期間においても TO-194SL 群はプラセボ群と比較して，スギ花粉症の鼻症状及び眼症状を有意に改善すると共に，レスキュー薬の使用量を有意に減少させた。

2.7.6.3.4.8　2 シーズン目及び 1 シーズン目の期間 A における TNSMS の平均値の比

2 シーズン目及び 1 シーズン目の期間 A における TNSMS の平均値の比（TO-194SL 群/プラセボ群）は 2 シーズン目で 0.70，1 シーズン目で 0.82 であり，プラセボ群と比較した改善の程度は 2 シーズン目の方が 1 シーズン目よりも大きかった（表 2.7.6.3-6）。

表 2.7.6.3-6　　2 シーズン目及び 1 シーズン目の期間 A における TNSMS の平均値の比（FAS）

期間	投与群	例数	平均値±標準偏差	平均値の比 TO-194SL/プラセボ
2 シーズン目	TO-194SL 群	241	4.00±2.99	0.70
	プラセボ群	241	5.71±3.70	
1 シーズン目	TO-194SL 群	261	7.04±3.62	0.82
	プラセボ群	256	8.61±4.01	

引用元： CTD 5.3.5.4-1 の 14.2.3.1.2，14.2.8.1.2

2.7.6.3.4.9　PPS 解析対象集団の評価

2 シーズン目及び 1 シーズン目の PPS 解析対象集団の解析結果を付録 2.7.6.3-7，付録 2.7.6.3-8 に示した。

感度分析として実施した PPS 解析対象集団の主な評価項目（TNSMS, TNOSMS, TOSMS, TNOSS, TNSS，TOSS）において，いずれの評価項目においても 2 シーズン目及び 1 シーズン目共に TO-194SL 群はプラセボ群と比較して，平均値，調整済平均値及び中央値における有意な低下が認められた。

2.7.6.3.4.10　部分集団における TNSMS の評価

(1) 年齢

2 シーズン目の FAS 解析対象集団の期間 A における年齢別 TNSMS の平均値を表 2.7.6.3-7 に示した。

TO-194SL 群とプラセボ群の平均値は，10，20 歳代の若年齢層で差が大きい傾向が認められたが，全体でみるとほぼ同様であった。

表 2.7.6.3-7　　期間 A における年齢別 TNSMS の平均値

（2 シーズン目，FAS）

年齢	投与群	例数	平均値±標準偏差
全例	TO-194SL 群	241	4.00±2.99
	プラセボ群	241	5.71±3.70
10，20 歳代	TO-194SL 群	39	3.43±2.61
	プラセボ群	37	6.36±3.30
30 歳代	TO-194SL 群	61	4.40±3.47
	プラセボ群	72	5.77±4.01
40 歳代	TO-194SL 群	89	4.18±3.00
	プラセボ群	86	5.84±3.89
50 歳以上	TO-194SL 群	52	3.64±2.59
	プラセボ群	46	4.84±3.06

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の 14.2.12.1.2

(2) スギ IgE RAST Class

2 シーズン目の FAS 解析対象集団の期間 A におけるスギ IgE RAST Class 別 TNSMS の平均値を表 2.7.6.3-8 に示した。

各スギ IgE RAST Class における TO-194SL 群の平均値及び TO-194SL 群とプラセボ群の平均値の差はほぼ同様であった。

表 2.7.6.3-8　　期間 A におけるスギ IgE RAST Class 別 TNSMS の平均値

（2 シーズン目，FAS）

スギ IgE RAST Class	投与群	例数	平均値±標準偏差
全例	TO-194SL 群	241	4.00±2.99
	プラセボ群	241	5.71±3.70
Class 3	TO-194SL 群	140	3.85±2.99
	プラセボ群	126	5.90±3.99
Class 4	TO-194SL 群	70	4.37±2.97
	プラセボ群	82	5.55±3.61
Class 5，6	TO-194SL 群	31	3.80±3.05
	プラセボ群	33	5.38±2.69

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の 14.2.12.2.2

(3) 医療機関

症例数の多かった上位 2 施設（[redacted]及び[redacted]）について，2 シーズン目の FAS 解析対象集団の期間 A における TNSMS の平均値を表 2.7.6.3-9 に示した。2 施設における TO-194SL 群，プラセボ群共に全例の成績とほぼ同様であった。

表 2.7.6.3-9　　期間 A における医療機関毎の TNSMS の平均値

（2 シーズン目，FAS）

施設名	投与群	例数	平均値±標準偏差
全例	TO-194SL 群	241	4.00±2.99
	プラセボ群	241	5.71±3.70
[redacted]	TO-194SL 群	84	3.46±2.21
	プラセボ群	85	4.79±3.22
[redacted]	TO-194SL 群	76	4.08±2.78
	プラセボ群	76	5.16±3.36

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の 14.2.11.1.2

2.7.6.3.5　免疫学的検査

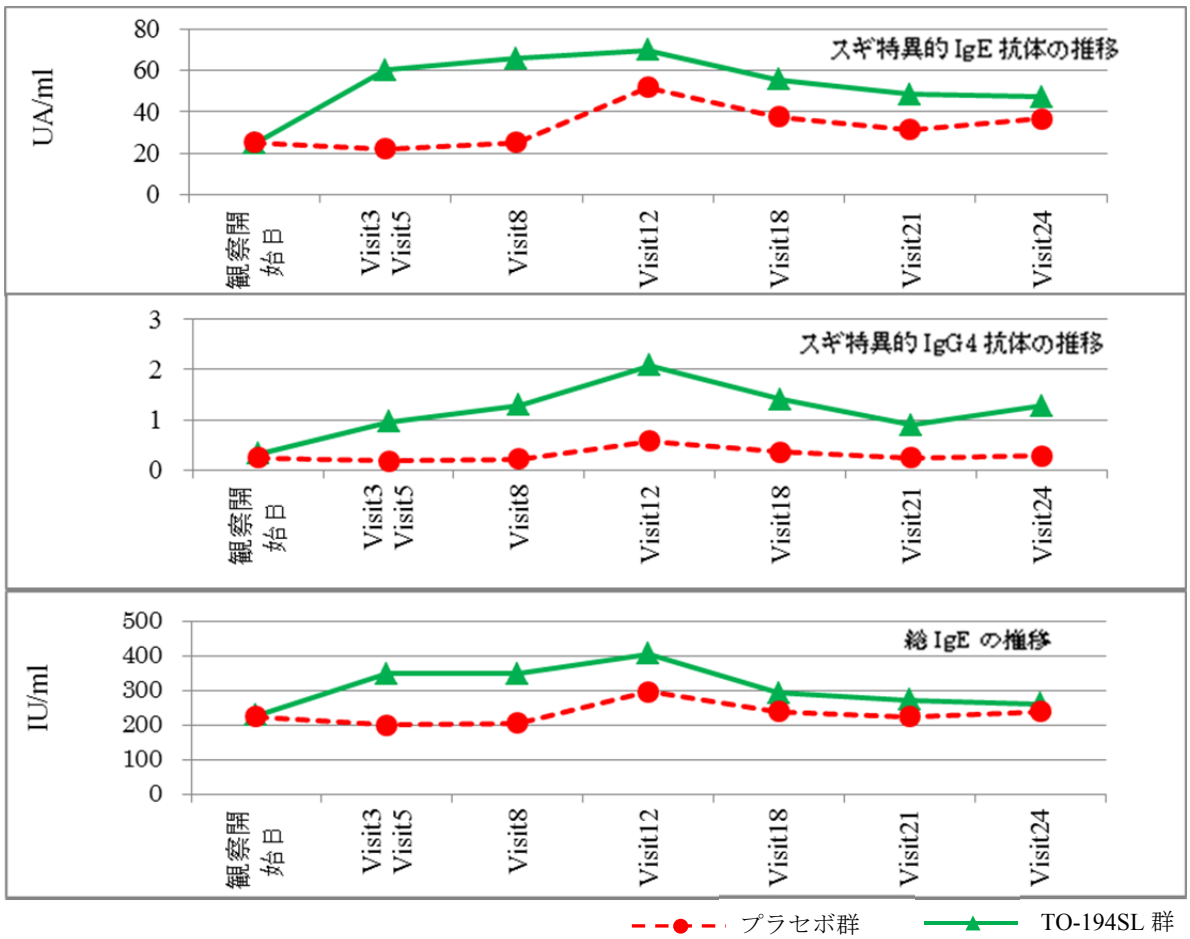
スギ特異的 IgE 抗体，スギ特異的 IgG4 抗体及び総 IgE の推移を図 2.7.6.3-6 に示した。

TO-194SL 群及びプラセボ群のいずれにおいても，スギ特異的 IgE 抗体，スギ特異的 IgG4 抗体及び総 IgE の値に変化が認められたが, TO-194SL 群とプラセボ群では, 変化のパターンが異なり，変化の程度は TO-194SL 群の方が大きかった。

TO-194SL 群におけるスギ特異的 IgE 抗体，スギ特異的 IgG4 抗体及び総 IgE の変化のパターンは近似していたが，最も変化が大きかったのはスギ特異的 IgG4 抗体で，次いでスギ特異的 IgE 抗体であった。いずれも投与開始と共に上昇し，スギ花粉飛散終了直後（Visit 12）に最高値を示した後，スギ花粉非飛散期において減少した。いずれも翌年のスギ花粉飛散前に，投与開始前の値に復することはなかった。

プラセボ群におけるスギ特異的 IgE 抗体，スギ特異的 IgG4 抗体及び総 IgE の変化のパターンは近似しており，スギ花粉の飛散量と相関した変化が認められた。いずれも観察開始日からスギ花粉飛散前までは変化がなかったが，スギ花粉の飛散に伴って上昇し，スギ花粉飛散終了直後（Visit 12）に最高値を示した。その後減少し，2012 年のスギ花粉飛散前には 2011 年のスギ花粉飛散前の値にほぼ復した。

図 2.7.6.3-6　　スギ特異的 IgE 抗体，スギ特異的 IgG4 抗体，総 IgE の推移



引用元：CTD 5.3.5.4-1 の 14.2.13.1，14.2.13.2，14.2.13.3

2.7.6.3.6　安全性の評価

2.7.6.3.6.1　安全性解析対象例

本治験における無作為化症例数（割付症例数），投与症例数，安全性解析対象除外症例数，安全性解析対象症例数を表 2.7.6.3-10 に示した。本治験では無作為割り付けされた症例のすべてが 1 回以上治験薬を服薬し安全性評価を受けたため，安全性解析対象からの除外はなく，無作為化された症例が安全性解析対象集団となった。

表 2.7.6.3-10　　症例数の内訳

	TO-194SL 群	プラセボ群	合計
無作為化症例数（割付症例数）	266	265	531
投与症例数	266	265	531
安全性解析対象除外症例数	0	0	0
安全性解析対象症例数	266	265	531

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.1-1

2.7.6.3.6.2　治験薬が投与された被験者数及び投与量

本治験で治験薬が投与された被験者数，期間，用量を表 2.7.6.3-11 に示した。

表 2.7.6.3-11　　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）

	2 週 未満	2 週～ ＜8 週	8 週～ ＜26 週	26 週～ ＜52 週	52 週～ ＜71 週	71 週 以上	合計
TO-194SL 群	0 (0.0%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	10 (3.8%)	5 (1.9%)	245 (92.1%)	266
プラセボ群	0 (0.0%)	2 (0.8%)	8 (3.0%)	8 (3.0%)	5 (1.9%)	242 (91.3%)	265
合計	0 (0.0%)	4 (0.8%)	12(2.3%)	18 (3.4%)	10 (1.9%)	487 (91.7%)	531

表中の数値はそれぞれの期間に該当する例数，括弧内の数値は各投与群の全例数に対する比率（%）を示す。
増量期の TO-194SL 製剤の投与量：40～2,000 JAU/日
維持期の TO-194SL 製剤の投与量：2,000 JAU/日
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.1-2

また，安全性解析対象集団の被験者背景において，TO-194SL 群とプラセボ群との間に，性別，年齢，身長，体重，花粉症罹病期間等に大きな差はなく，スギ花粉症の家族歴，喘息の家族歴，アトピー性皮膚炎の家族歴，アレルギー性鼻炎の家族歴，合併症，既往歴の有無等においても特に明らかな違いは認められなかった（CTD 5.3.5.4-1 の表 12.1-3 参照）。

2.7.6.3.6.3　有害事象

(1) 有害事象の要約

本治験で有害事象を発現した被験者数の内訳を表 2.7.6.3-12 に示した。

表 2.7.6.3-12　　有害事象を発現した被験者数の内訳

有害事象の種類	投与群				合計 (n=531)	
	TO-194SL 群 (n=266)		プラセボ群 (n=265)			
	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)
有害事象	212	79.7	189	71.3	401	75.5
副作用	36	13.5	14	5.3	50	9.4
死亡	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象	7	2.6	6	2.3	13	2.4
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0
治験薬の投与中止に至った重要な有害事象*	4	1.5	1	0.4	5	0.9
治験薬の休薬に至った副作用	5	1.9	1	0.4	6	1.1

* 治験薬の投与中止に至った重要な有害事象には重篤な有害事象は含めず，中止例の中で中止理由が「被験者からの申し出（有害事象）」の症例を含めた。
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.2-1

(2) SOC 別有害事象及び副作用

本治験において，TO-194SL 群で 10%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」（49.6%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（22.2%），「胃腸障害」（21.8%），「筋骨格系および結合組織障害」(10.2%), 5～10%の発現率を示したものは「神経系障害」(8.6%)，「皮膚および皮下組織障害」（8.6%），「傷害，中毒および処置合併症」（6.8%）であった（CTD 5.3.5.4-1 の表 12.2-2 参照）。

これらの SOC 別有害事象のうち，「感染症および寄生虫症」は発現率が最も高かったが，プラセボ群でも同様に高く，両群間に差はなかった。続いて発現率が高かった「呼吸器，胸郭および縦隔障害」,「胃腸障害」,「筋骨格系および結合組織障害」は，プラセボ群に比べ TO-194SL 群で 3.4～6.7%高かった。

その他の SOC 別有害事象はいずれも発現率が 5%未満であったが，「耳および迷路障害」の発現率は，プラセボ群に比べ，TO-194SL 群で 3.0%高かった。

SOC 別副作用の発現件数及び発現例数を, TO-194SL 群での発現率順に表 2.7.6.3-13 に示した。

本治験において, TO-194SL 群で 5%以上の発現率を示した SOC 別副作用は「胃腸障害」(7.5%) のみであった。TO-194SL 群での発現率が 2～5%の SOC 別副作用は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（4.1%）及び「皮膚および皮下組織障害」（2.3%）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，TO-194SL 群でやや高かった。

その他の SOC 別副作用の発現率はいずれも 2%未満であった。

表 2.7.6.3-13　　SOC 別副作用の発現件数及び発現例数

副作用名（MedDRA/J V.[redacted]） SOC	TO-194SL 群（n=266）			プラセボ群（n=265）		
	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
胃腸障害	22	20	7.5	12	7	2.6
呼吸器，胸郭および縦隔障害	14	11	4.1	8	5	1.9
皮膚および皮下組織障害	6	6	2.3	3	3	1.1
耳および迷路障害	4	4	1.5	1	1	0.4
神経系障害	4	4	1.5	2	2	0.8
眼障害	2	2	0.8	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態	0	0	0.0	1	1	0.4

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 5.3.5.4-1 の表 12.2-3

(3) 有害事象の発現例数及び発現件数

本治験で発現した有害事象は，TO-194SL 群では 266 例中 212 例（79.7%）に 634 件，プラセボ群では 265 例中 189 例（71.3%）に 546 件であった（CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.1.6 参照）。

(4) 副作用の発現例数及び発現件数

副作用の発現件数及び発現例数を表 2.7.6.3-14 に示した。

本治験で発現した副作用は，TO-194SL 群で 266 例中 36 例（13.5%）に 52 件，プラセボ群で 265 例中 14 例（5.3%）に 27 件であった。

表 2.7.6.3-14　　副作用の発現件数及び発現例数

副作用名（MedDRA/J V[redacted]）		TO-194SL 群（n=266）			プラセボ群（n=265）		
SOC	PT	件数	例数	発現率（%）	件数	例数	発現率（%）
全体		52	36	13.5	27	14	5.3
耳および迷路障害		4	4	1.5	1	1	0.4
	耳不快感	1	1	0.4	0	0	0.0
	耳そう痒症	3	3	1.1	1	1	0.4
眼障害		2	2	0.8	0	0	0.0
	眼脂	1	1	0.4	0	0	0.0
	眼そう痒症	1	1	0.4	0	0	0.0
胃腸障害		22	20	7.5	12	7	2.6
	アフタ性口内炎	0	0	0.0	2	1	0.4
	下痢	1	1	0.4	0	0	0.0
	口腔浮腫	10	10	3.8	0	0	0.0
	口腔内不快感	1	1	0.4	2	1	0.4
	口腔粘膜変色	0	0	0.0	1	1	0.4
	口内炎	5	5	1.9	4	2	0.8
	口腔そう痒症	3	3	1.1	2	2	0.8
	口の錯感覚	1	1	0.4	1	1	0.4
	舌そう痒	1	1	0.4	0	0	0.0
全身障害および投与局所様態		0	0	0.0	1	1	0.4
	口渇	0	0	0.0	1	1	0.4
神経系障害		4	4	1.5	2	2	0.8
	浮動性めまい	1	1	0.4	0	0	0.0
	頭痛	3	3	1.1	2	2	0.8
呼吸器，胸郭および縦隔障害		14	11	4.1	8	5	1.9
	喘息	1	1	0.4	0	0	0.0
	咳嗽	0	0	0.0	1	1	0.4
	発声障害	1	1	0.4	0	0	0.0
	鼻漏	2	2	0.8	2	2	0.8
	くしゃみ	2	2	0.8	2	2	0.8
	咽喉刺激感	5	5	1.9	2	2	0.8
	鼻部不快感	2	2	0.8	1	1	0.4
	口腔咽頭不快感	1	1	0.4	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害		6	6	2.3	3	3	1.1
	そう痒症	0	0	0.0	1	1	0.4
	発疹	2	2	0.8	2	2	0.8
	顔面腫脹	1	1	0.4	0	0	0.0
	蕁麻疹	2	2	0.8	0	0	0.0
	中毒性皮疹	1	1	0.4	0	0	0.0

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 5.3.5.4-1 の表 12.2-4

(5) 有害事象の重症度

本治験で発現した重症度が高度な有害事象は，TO-194SL 群に発現した 2 例（0.8%）に 2 件（鎖骨骨折及び中咽頭癌，病期不明）であった。これらの有害事象は被験者が入院となったため重篤な有害事象となったが，いずれも本剤との因果関係が否定された。

重症度が中等度の有害事象は，TO-194SL 群に 16 例（6.0%）19 件，プラセボ群に 18 例（6.8%）20 件発現した。これらのうち，TO-194SL 群に発現した咽喉刺激感，発声障害，中毒性皮疹については治験薬との因果関係が否定されなかった。

本治験では，TO-194SL 群に発現した有害事象 634 件のうち 613 件（96.7%）が，プラセボ群に発現した有害事象 546 件のうち 526 件（96.3%）が軽度であった（CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.1.8，14.3.1.9 参照）。

以上のように，本治験で発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度であったが，中等度の重症度を示した有害事象のうち，本剤との因果関係が否定できなかった咽喉刺激感，発声障害，中毒性皮疹については本剤を投与する際に注意が必要な有害事象と考えられた。

(6) 副作用の重症度

本治験では，重症度が高度な副作用は発現しなかった。重症度が中等度の副作用は，TO-194SL 群に 2 例（0.8%）3 件（咽喉刺激感，発声障害，中毒性皮疹）発現し，プラセボ群には発現しなかった（CTD 5.3.5.4-1 の表 12.2-5，表 12.2-6 参照）。

咽喉刺激感及び発声障害は同一被験者に発現した。これらの事象は，スギ花粉が飛散しはじめた時期に，治験薬を服薬した 10 分後に入浴した後に発現したため，スギアレルゲンの曝露と体内環境の変化が重なり発現したアレルギー反応と考えられ，休薬の措置がとられた（休薬期間：3 日間）。本事象は抗ヒスタミン薬の服薬により，発現したその日のうちに消失し，被験者は治験を完了した。

中毒性皮疹については発現の原因が明確でなく，治験薬との因果関係が否定できなかったため，治験薬の投与が中止となった（2.7.6.3.6.5 項参照）。本事象に対しては抗ヒスタミン薬等が処方され，発現 6 日後には軽快，発現 23 日後には消失が確認された。

本治験では，TO-194SL 群に発現した副作用 52 件のうち 49 件（94.2%）が軽度であり，プラセボ群に発現した副作用 27 件はすべて軽度であった。

以上のように，中等度の重症度を示した咽喉刺激感及び発声障害は 1 例のみでの発現であったが，本剤がアレルゲン製剤であること及び投与部位を考慮すれば，本剤を投与する際に注意が必要な副作用と考えられた。また，治験薬の投与が中止となった中毒性皮疹については，発現の原因が明らかではないことから，本剤を投与する際に注意が必要な副作用と考えられた。発現したその他の副作用はすべて軽度で特に問題となるものはなかった。

(7) 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

TO-194SL 群又はプラセボ群のいずれかにおいて，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）を表 2.7.6.3-15 に示した。

発現率が 2%以上の有害事象は 17 事象あった。これらのうち，TO-194SL 群で 10%以上の発現率を示した有害事象は，鼻咽頭炎（42.5%），上気道の炎症（12.8%），5～10%の発現率を示した有害事象は，インフルエンザ（6.4%），頭痛（5.3%），2～5%の発現率を示した有害事象は，咽頭炎（4.9%），齲歯（4.5%），口腔浮腫（3.8%），背部痛（3.4%），胃腸炎（2.6%），口内炎（2.6%），咳嗽（2.3%），湿疹（2.3%），鼻漏（2.3%），下痢（2.3%），歯肉炎（2.3%）であった。これらのうち，プラセボ群と比較し TO-194SL 群で 2%以上高い発現率を示した事象は，鼻咽頭炎及び口腔浮腫であったが，鼻咽頭炎はプラセボ群でも発現率が高く，両群間に差はないと考えられた。

表 2.7.6.3-15　　比較的頻度の高い有害事象（発現率 2%以上）

有害事象名 PT（MedDRA/J V.[redacted]）	TO-194SL 群（n=266）		プラセボ群（n=265）	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
鼻咽頭炎	113	42.5	104	39.2
上気道の炎症	34	12.8	31	11.7
インフルエンザ	17	6.4	15	5.7
頭痛	14	5.3	21	7.9
咽頭炎	13	4.9	14	5.3
齲歯	12	4.5	11	4.2
口腔浮腫	10	3.8	0	0.0
背部痛	9	3.4	8	3.0
胃腸炎	7	2.6	6	2.3
口内炎	7	2.6	3	1.1
咳嗽	6	2.3	4	1.5
湿疹	6	2.3	4	1.5
鼻漏	6	2.3	4	1.5
下痢	6	2.3	3	1.1
歯肉炎	6	2.3	1	0.4
発疹	5	1.9	6	2.3
口腔咽頭痛	2	0.8	6	2.3

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.2-7

2) 比較的頻度の高い副作用

本治験で 2%以上の発現率を示した副作用は，TO-194SL 群の口腔浮腫（3.8%）のみであった。

発現率を 1%以上で集計すると表 2.7.6.3-16 のとおりであり，1～2%の発現率を示した副作用は，口内炎（1.9%），咽喉刺激感（1.9%），頭痛（1.1%），口腔そう痒症（1.1%），耳そう痒症（1.1%）であった。

これらの副作用のうち，プラセボ群と比較し TO-194SL 群で 2%以上高い発現率を示した副

作用は口腔浮腫のみであり，1～2%高い発現率を示した副作用は，口内炎，咽喉刺激感であった。

表 2.7.6.3-16　　発現率 1%以上の副作用

副作用名 PT（MedDRA/J V.[redacted]）	TO-194SL 群（n=266）		プラセボ群（n=265）	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
口腔浮腫	10	3.8	0	0.0
口内炎	5	1.9	2	0.8
咽喉刺激感	5	1.9	2	0.8
頭痛	3	1.1	2	0.8
口腔そう痒症	3	1.1	2	0.8
耳そう痒症	3	1.1	1	0.4

引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.2-8

(8) 層別解析

比較的頻度の高い副作用に対し，層別解析（年齢別，男女別など）を実施することは通常意味のあることと考えられる。しかし，比較的頻度の高い副作用の発現件数，発現例数が少なく，有用な結果は得られないことから，層別解析は実施しなかった。

(9) 口腔内所見及び消化管症状に関連した有害事象及び副作用

口腔内所見関連の有害事象は，プラセボ群に比べ TO-194SL 群での発現件数がやや多かった（TO-194SL 群：36 件，プラセボ群：22 件）。

口腔内所見関連の副作用についても，プラセボ群に比べ TO-194SL 群での発現件数が多かったが（TO-194SL 群：32 件，プラセボ群：13 件），発現率が 2%以上の口腔内所見関連の副作用は口腔浮腫（3.8%）のみであった（表 2.7.6.3-16）。口腔浮腫 10 例 10 件はいずれも TO-194SL 群に発現した。

口腔浮腫は 10 件中 1 件が治験薬投与開始約 6 週後に発現したが，他の 9 件は維持期投与開始後初期にあたる 2～4 週後に発現した。本事象は，10 件中 1 件が約 10 週間持続したが，他の 9 件は 1～6 週間で消失した（CTD 5.3.5.4-1 の表 12.2-9 参照）。口腔浮腫を発現した被験者のうち，2 例が治験薬の休薬に至ったが（表 2.7.6.3-19），2 日間又は 8 日間の休薬後に投薬が再開され，治験を完了した。本治験で発現した口腔浮腫の重症度はいずれも軽度であった（CTD 5.3.5.4-1 の表 12.2-5，表 12.2-6 参照）。

その他の口腔内所見関連の副作用として，咽喉刺激感，口内炎，耳そう痒症，口腔そう痒症，鼻部不快感が発現した。これらの事象の発現件数は，プラセボ群と比較し大きな差はなかったが，本剤がアレルゲン製剤であること及び投与部位を考慮すれば，本剤投与に関連して認められる可能性のある副作用と考えられた。

本治験で発現した消化管症状に関連した有害事象の発現件数は，両群間で大きな差はなかった（TO-194SL 群：23 件，プラセボ群：21 件）。また，本治験で発現した消化管症状に関連した副作用は，下痢が 1 件のみであった（CTD 5.3.5.4-1 の表 12.2-10 参照）。本事象は TO-194SL 群に発現したが，重症度は軽度で投与量の変更はなく（CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.1.10, 14.3.1.3 参照），発現 6 日後に回復が認められた。本治験で 2%以上の発現率を示した消化管症状関連の副作用は

なかった（表 2.7.6.3-16）。

以上のように，本剤を投与したときに発現する口腔内所見関連の副作用として口腔浮腫が考えられた。その他，発現率は低いものの，咽喉刺激感，口内炎，耳そう痒症，口腔そう痒症，鼻部不快感が考えられた。また，消化管症状関連の副作用としては軽度の下痢の発現が考えられたが，その他の副作用は示唆されなかった。

2.7.6.3.6.4　有害事象及び副作用の期間別発現状況

有害事象及び副作用の期間別発現状況を検討するため，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，12 週以降は 12 週（最終の期間のみ 13 週）毎に期間を区切って有害事象及び副作用の発現状況を検討した（CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.1.16, 14.3.1.17 参照）。

(1) 有害事象の期間別発現状況

有害事象は，いずれの投与群においてもすべての期間で発現したが，冬期にあたる 12 週を超え 24 週以内及び 60 週を超え 72 週以内の期間で多く認められた。これは本治験で発現率が高かった鼻咽頭炎，上気道の炎症，インフルエンザ感染症など（CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.1.12 参照），感冒に関連した有害事象が冬期に多く発現したためと考えられた。

有害事象の期間別発現状況において，その他の特筆すべき傾向は認められなかった。

(2) 副作用の期間別発現状況

すべての副作用で見た場合, TO-194SL 群で発現した副作用計 52 件のうち 21 件が増量期にあたる 2 週以内に発現し，15 件が維持期初期にあたる 2 週を超えた 4 週以内に発現した。このように，治験薬投与開始日から 4 週以内に全体の 69.2%（36/52）にあたる副作用が発現し，以後，発現件数は減少し，24 週を超えた各期間における TO-194SL 群での発現件数はいずれも 1 件以下であった。

表 2.7.6.3-13 に示したように，本治験において TO-194SL 群で 2%以上の発現率を示した SOC 別副作用は，「胃腸障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「皮膚および皮下組織障害」であった。

「胃腸障害」の SOC に属する副作用については，TO-194SL 群で発現した計 22 件のうち，5 件が増量期にあたる 2 週以内に発現し，12 件が維持期初期にあたる 2 週を超えた 4 週以内に発現した。このように，治験薬投与開始日から 4 週以内に全体の 77.3%（17/22）にあたる副作用が発現し，以後，発現件数は大きく減少し，8 週を超えた期間ではいずれの期間においても 1 件以下であった。本治験で発現した「胃腸障害」の SOC に属する副作用のほとんどは投与部位に関連した事象であり，本剤に特徴的な副作用であった。

「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の SOC に属する副作用については，TO-194SL 群で発現した計 14 件のうち，10 件が増量期にあたる 2 週以内に発現した。このように，治験薬投与開始日から 2 週以内に全体の 71.4%（10/14）にあたる副作用が発現し，以後，発現件数は大きく減少し，治験薬投与開始日から 4 週を超え 8 週以内の期間に 1 件，12 週を超え 24 週以内の期間に 3 件発現したが，24 週を超えた期間では発現しなかった。本治験で発現した「呼吸器，胸郭および縦隔障害」の SOC に属する副作用はほとんどが投与部位に関連した事象であった。

「皮膚および皮下組織障害」の SOC に属する副作用については，TO-194SL 群で発現した計 6 件のうち，治験薬投与開始日から 4 週を超え 8 週以内及び 8 週を超え 12 週以内の期間に各 2 件発現した。また，治験薬投与開始日から 60 週を超え 72 週以内及び 72 週を超え 85 週以内の期間に各 1 件発現した。

本治験において治験薬の投与中止又は休薬の原因となった副作用（表 2.7.6.3-18, 表 2.7.6.3-19）は，2 週を超え 4 週以内に口腔浮腫が 1 件，4 週を超え 8 週以内に口腔浮腫，顔面腫脹，蕁麻疹が各 1 件，12 週を超え 24 週以内に同一症例に認められた発声障害，咽喉刺激感が各 1 件，60 週を超え 72 週以内に中毒性皮疹が 1 件発現したが，発現時期については一定の傾向は認められなかった。

以上のように，本治験で発現した副作用の多くは治験薬投与開始日から 4 週以内に発現したが，治験薬の投与中止又は休薬の原因となった副作用については発現時期に一定の傾向が認められなかった。

2.7.6.3.6.5　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験で死亡例はなかった。

本治験で発現したその他の重篤な有害事象の一覧（要約）を表 2.7.6.3-17 に示した。

本治験では SCIT 製剤で発現が懸念される全身性のアナフィラキシー反応は認められなかった。

TO-194SL 群 266 例，プラセボ群 265 例のうち，TO-194SL 群に発現した 7 例（2.6%）7 件，プラセボ群に発現した 6 例（2.3%）6 件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。これらの重篤な有害事象については発現の経過の要旨を 2.7.6.3.6.6 項に叙述で示した。

表 2.7.6.3-17　　重篤な有害事象の一覧（要約）

被験者識別コード	年齢/性別	投与群	有害事象名（PT）MedDRA/J V[redacted]	重症度	発現日 (Day*)	治験薬の変更	因果関係**	転帰日 (Day*)	転帰
DA†	5[redacted]/女	TO-194SL 群	軟部組織新生物	中等度	178	休薬	なし	197	回復
DB†	4[redacted]/女	TO-194SL 群	帯状疱疹	中等度	441	休薬	なし	462	回復
DC†	6[redacted]/男	TO-194SL 群	鎖骨骨折	高度	366	休薬	なし	516	回復
DD†	6[redacted]/女	TO-194SL 群	中咽頭癌，病期不明	高度	567	投与中止	なし	621	軽快
DE†	4[redacted]/女	TO-194SL 群	子宮頚部上皮異形成	中等度	529	投与量変更せず	なし	599	回復
DF†	3[redacted]/男	TO-194SL 群	マイコプラズマ性肺炎	中等度	393	投与量変更せず	なし	413	回復
DG†	4[redacted]/男	TO-194SL 群	憩室炎	中等度	128	投与量変更せず	なし	159	回復
DH†	3[redacted]/女	プラセボ群	脳圧低下	中等度	312	休薬	なし	575	軽快
DI†	3[redacted]/女	プラセボ群	乳癌	中等度	474	投与中止	なし	512	回復
DJ†	4[redacted]/女	プラセボ群	憩室炎	中等度	353	投与量変更せず	なし	368	回復
DK†	5[redacted]/女	プラセボ群	大腸癌	中等度	491	投与中止	なし	606	軽快
DL†	3[redacted]/女	プラセボ群	裂肛	軽度	285	投与量変更せず	なし	479	回復
DM†	3[redacted]/男	プラセボ群	縦隔の良性新生物	軽度	331	投与量変更せず	なし	373	回復

* Day：治験薬投与開始日を Day 1 として起算
** なし：関連なし
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-1

†：情報公開時に置き換えた

本治験において，治験薬の投与が中止となった他の重要な有害事象（重篤な有害事象は除く）の一覧（要約）を表 2.7.6.3-18 に，また，治験薬の投与中止には至らなかったものの，休薬となった副作用の一覧（要約）を表 2.7.6.3-19 に示した。

TO-194SL 群 266 例，プラセボ群 265 例のうち，治験薬の投与中止に至った重要な有害事象は，TO-194SL 群に 4 例（1.5%）4 件，プラセボ群に 1 例（0.4%）1 件発現したが，そのうち，TO-194SL 群に発現した中毒性皮疹 1 例（0.4%）1 件については治験薬との因果関係が否定されなかった。本事象は，発現 23 日後には消失したものの，発現の原因が明らかではなかったことから，本剤を投与する際に注意が必要な有害事象と考えられた。因果関係が否定できなかった本事象については，発現の経過の要旨を 2.7.6.3.6.6 項に叙述で示した。

TO-194SL 群 266 例，プラセボ群 265 例のうち，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が TO-194SL 群に 5 例（1.9%）6 件，プラセボ群に 1 例（0.4%）1 件発現した。これらの事象のうち，TO-194SL 群に発現した顔面腫脹 1 例（0.4%）1 件及び蕁麻疹 1 例（0.4%）1 件は全身性のアレルギー反応の可能性があるが，重症度はいずれも軽度で，それぞれ休薬期間 5 日間及び 1 日間を経て治験薬の投与が再開された。その他の事象のうち，同一被験者に発現したアレルギー性の局所反応と推察される咽喉刺激感及び発声障害 1 例（0.4%）1 件は，重症度が中等度であったが，抗ヒスタミン薬の投与によってその日のうちに回復し，休薬期間 3 日間を経て治験薬の投与が再開された。その他，本剤を投与された被験者にアレルギー性の局所反応と推察される口腔浮腫が 2 例（0.8%）2 件発現し，一時的な休薬となったが治験薬の投与が再開され，治験を完了した。これらの休薬の原因となった副作用については，発現の経過の要旨を 2.7.6.3.6.6 項に叙述で示した。

以上のように，治験薬の投与が中止となった中毒性皮疹は，本剤を投与する際に注意が必要な有害事象と考えられた。また，休薬の原因となった顔面腫脹，蕁麻疹，咽喉刺激感，発声障害，口腔浮腫は，本剤がアレルゲン製剤であること及び投与部位を考慮すれば，本剤を投与する際に注意が必要な副作用と考えられた。

表 2.7.6.3-18　　投与が中止となった重要な有害事象の一覧（要約）

被験者識別コード	年齢/性別	投与群	有害事象名（PT）MedDRA/J V.[redacted]	重症度	発現日 (Day*)	治験薬の変更	因果関係**	転帰日 (Day*)	転帰
[redacted]	4[redacted]/女	TO-194SL 群	中毒性皮疹	中等度	423	投与中止	あるかも	446	回復
EA†	6[redacted]/女	TO-194SL 群	歯周病	軽度	490	投与量変更せず	なし	512	未回復
[redacted]	3[redacted]/男	TO-194SL 群	メニエール病	中等度	92	投与中止	なし	356	未回復
EB†	5[redacted]/女	TO-194SL 群	片頭痛	軽度	3	投与量変更せず	なし	5	回復
EC†	3[redacted]/女	プラセボ群	ブドウ膜炎	軽度	170	投与量変更せず	なし	225	軽快

* Day：治験薬投与開始日を Day 1 として起算
** あるかも：関連あるかもしれない，なし：関連なし
被験者識別コード　EA†，EB†，EC†　は，有害事象のため被験者本人の希望により治験を中止した症例
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.3-2

†：情報公開時に置き換えた

表 2.7.6.3-19　　休薬となった副作用の一覧（要約）

被験者識別コード	年齢/性別	投与群	副作用名（PT）MedDRA/J V.[redacted]	重篤度	重症度	発現日 (Day*)	因果関係**	転帰日 (Day*)	転帰
[redacted]	3[redacted]/男	TO-194SL 群	口腔浮腫	非重篤	軽度	23	あり	42	回復
[redacted]	4[redacted]/女	TO-194SL 群	顔面腫脹	非重篤	軽度	40	あるかも	44	回復
DB†	4[redacted]/女	TO-194SL 群	咽喉刺激感	非重篤	中等度	144	あり	144	回復
DB†	4[redacted]/女	TO-194SL 群	発声障害	非重篤	中等度	144	あり	144	回復
[redacted]	3[redacted]/男	TO-194SL 群	蕁麻疹	非重篤	軽度	37	あるかも	128	回復
[redacted]	3[redacted]/女	TO-194SL 群	口腔浮腫	非重篤	軽度	43	あり	52	回復
[redacted]	3[redacted]/女	プラセボ群	口の錯感覚	非重篤	軽度	484	あるかも	489	回復

* Day：治験薬投与開始日を Day 1 として起算
** 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 12.3-3

2.7.6.3.6.6　重篤な有害事象の叙述

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が，それぞれの事象について，発現の経過の要旨を以下に記載した（引用元：CTD 5.3.5.4-1 の 12.3.2.2 項）。

(1) 軟部組織新生物：被験者識別コード　DA†，5[redacted] 歳，女性

治験薬（TO-194SL 製剤）投与開始から約 4 ヵ月後に CT 検査を実施した結果，脂肪腫と診断された。本被験者は糖尿病，高脂血症，骨粗鬆症を合併していたが，脂肪腫も治験開始以前より自覚していた事象であった。脂肪腫の手術のため入院（治験薬投与開始約 6 ヵ月後），入院当日の朝をもって治験薬が休薬となった。右腋窩部軟部腫瘍摘出術が施行され，入院 3 日後に退院となった。退院後，体調回復を認めたため退院 2 日後より治験薬の投与が再開された。脂肪腫は治験薬投与開始前よりあったものであり，治験薬投与に伴い発現したものではないことから，治験責任医師は治験薬投与に関連した事象ではないと判断した。

(2) 帯状疱疹：被験者識別コード　DB†，4[redacted] 歳，女性

治験薬（TO-194SL 製剤）投与開始から約 1 年 3 ヵ月後に頬部及び口唇の発疹が発現，咽頭痛，咳，痰の感冒様症状を呈し，その後，帯状疱疹と診断され，治験薬が一時休薬となった。眼瞼付近などへの症状拡大が認められたため，入院下での点滴加療となった。入院 7 日後に退院し，退院 2 日後より治験薬が投与再開となった。本事象は，感冒によりヘルペスウィルスが活性化されて発症したものと考えられ，治験責任医師は治験薬投与に関連した事象ではないと判断した。

(3) 鎖骨骨折：被験者識別コード　DC†，6[redacted] 歳，男性

治験薬（TO-194SL 製剤）投与開始から約 1 年後，水場で足を滑らせて転倒し，右鎖骨骨折と診断され，入院となった。骨折観血的手術が施行され，入院 9 日後に退院した。治験薬は入院当日より休薬となったが，退院 3 日後より投与が再開された。被験者にはふらつきなどの自覚症状がなかったことから治験責任医師は治験薬投与に関連した事象ではないと判断した。

(4) 中咽頭癌，病期不明：被験者識別コード　DD†，6[redacted] 歳，女性

治験薬（TO-194SL 製剤）投与開始から約 1 年 6 ヵ月後，細胞診により中咽頭癌と確定診断さ

れ，外科的手術の方針が決定したため安全性等を考慮して治験薬の投与が中止された。約 1 ヵ月後に手術が施行され，その後，軽快に至った。中咽頭癌はウイルス感染の要因も考えられており，子宮頚癌の既往歴がある本被験者においても，ウイルス感染の要因が考えられること，中咽頭（扁桃）に発生した癌であるが，治験薬が投与部位である舌下粘膜に影響を及ぼしていないことから，治験責任医師は治験薬との因果関係はないと判断した。

(5) 子宮頚部上皮異形成：被験者識別コード　DE†，4[redacted]歳，女性

治験薬（TO-194SL 製剤）投与開始から約 1 年 5 ヵ月後，細胞診で高度異形成細胞が認められ手術の予定となった。その約 2 ヵ月後に入院，手術が行われ，入院 2 日後に退院となった。治験薬の休薬はなく，治験を完了した。被験者は 2007 年に子宮癌検診で異常を指摘され，定期的に検査を受けていた。治験責任医師は，被験者は以前より異常を指摘されており，本事象が HPV 感染による可能性が高く，また発症機序を考慮しても治験薬との因果関係はないと判断した。

(6) マイコプラズマ性肺炎：被験者識別コード　DF†，3[redacted]歳，男性

治験薬（TO-194SL 製剤）投与開始から約 1 年 1 ヵ月後，体調不良のため受診したところマイコプラズマ肺炎と診断され入院となった。入院 2 日後より治験薬が不足し一時未服薬となった。入院 5 日後に退院し，退院 12 日後から治験薬の投与が再開された。治験責任医師は，本事象はマイコプラズマ感染が原因で発現したものであり，治験薬との因果関係はないと判断した。

(7) 憩室炎：被験者識別コード　DG†，4[redacted]歳，男性

治験薬（TO-194SL 製剤）投与開始から約 4 ヵ月後，腹痛により他院を受診したところ S 状結腸憩室炎と診断され，その 4 日後に腹膜炎症状を呈したため入院となった。保存的に治癒し，入院 8 日後に軽快退院となった。治験薬は被験者の自己判断で入院日より休薬となっていたが，退院 9 日後より治験実施医療機関で投与が再開された。治験責任医師は，本事象は既往時の大腸憩室炎と同等の腹痛であり大腸憩室炎の再燃であることから，治験薬との因果関係は否定できると考えた。

(8) 脳圧低下：被験者識別コード　DH†，3[redacted]歳，女性

治験薬（プラセボ）投与開始から約 7 ヵ月後に頭痛を訴えたため，CT 及び MRI 検査を実施したが臨床上問題となる異常所見は見当たらなかった。さらに，他院において MRI 検査を再度実施したところ，脳脊髄液減少症の疑いがあると診断され，同院に入院となった（治験薬投与開始約 10 ヵ月後）。入院当日の服薬をもって治験薬は休薬となったが，休薬期間中 1 日だけ被験者の判断により服薬があった。輸液治療が施され，入院 3 日後に退院となったが，自己血パッチを実施する目的で再び入院となった。自己血パッチ及び輸液治療終了後に退院し（再入院 3 日後），頭痛が軽快したため本事象の調査は終了となり，治験薬の投与が開始された（治験薬投与開始約 12 ヵ月後）。本被験者は 1992 年（治験薬投与開始約 18 年前）から頭痛があり一進一退していること，また治験薬投与開始から初回入院となるまで 10 ヵ月以上経過していることから，治験責任医師は治験薬投与に関連した事象ではないと判断した。

(9) 乳癌：被験者識別コード　DI†，3[redacted]歳，女性

治験薬（プラセボ）投与開始から約 1 年 3 ヵ月後，治験開始以前より合併症である乳腺症（左

乳房）の経過観察を行っていたが，腫瘤が大きくなってきたことを自覚したため，細胞診検査が実施されたところ乳癌と診断された。局所麻酔下乳腺腫瘤摘出術が施され，病理組織検査より乳頭腺管癌と診断された。本被験者に対しては治療を優先し治験が中止された。その後，他院に入院し皮下乳腺全摘手術が施行され，入院 7 日目に退院となった。本被験者は乳癌の危険因子である乳腺症を合併していたことから，治験責任医師は治験薬投与との因果関係はないと判断した。

(10) 憩室炎：被験者識別コード　DJ†，4[redacted]歳，女性

治験薬（プラセボ）投与開始から約 1 年後，腹痛を発症，腹膜炎の所見が強く緊急入院となった。造影 CT 施行の結果，上行結腸憩室炎と診断され，入院当日より禁食，抗菌薬投与で経過観察したところ経過良好で，入院 4 日後に退院となった。治験薬の休薬はなく，治験が継続された。治験責任医師は，本事象は器質的な疾患であり偶発的に炎症を起こしたものであることから，また治験薬の薬理作用を考慮しても，治験薬との因果関係はないと判断した。

(11) 大腸癌：被験者識別コード　DK†，5[redacted]歳，女性

治験薬（プラセボ）投与開始から約 1 年 4 ヵ月後，大腸癌と診断され，治療を優先し治験薬の投与が中止された。その後入院，低位前方切除術が施行された。術後の経過は良好で入院 38 日後に退院となった。治験責任医師は，治験参加後の 1 年半で急速に癌が発生・進行したとは考えにくく，治験薬の投与部位や作用機序からも治験薬が影響したとは考え難いこと，また，疫学的に大腸がんの発症が 50 代から増加することを考慮すると，本治験への参加に関わらず本事象は発症していたと考えるのが妥当であると判断し治験薬との因果関係が否定された。

(12) 裂肛：被験者識別コード　DL†，3[redacted]歳，女性

治験薬（プラセボ）投与開始から約 9 ヵ月後，肛門痛のため他院を受診した結果，裂肛と診断された。仕事の都合上，その 5 ヵ月後に入院となり手術が施行された。入院 7 日後に退院し，その後の健康状態に特に異常はなかった。なお，本被験者は入院中も通常通り治験薬を服薬していたが，有害事象の発現はなかった。治験責任医師は，肛門痛は治験参加以前（2002 年頃）より続いていたものであることから，治験薬との因果関係はないと判断した。なお，治験責任医師は，治験薬投与開始前から継続していたヘモグロビン量低値及びヘマトクリット値低値は鉄欠乏性貧血の影響と判断していた。しかし，裂肛治療後の検査値の改善を考えると，裂肛出血が検査値異常の原因であったと考えられるため，裂肛を合併症として取り扱うことが妥当と判断し，有害事象名を「裂肛の悪化」に変更した。

(13) 縦隔の良性新生物：被験者識別コード　DM†，3[redacted]歳，男性

治験薬（プラセボ）投与開始から約 11 ヵ月後，喉の痛み（違和感）により病院を受診したところ，縦隔腫瘍（良性）と診断され，入院となった。入院 5 日後に縦隔腫瘍摘出手術が施行され，入院 15 日後に退院となった。治験薬は自己判断により，手術の当日から未服用であったが，退院日 1 日前より服用が再開された。手術が施行された病院及び治験実施医療機関での検査結果から治験の継続に問題はないと判断され治験が継続された。治験責任医師は，本事象は治験参加以前からの合併症によるものであることから，治験薬との因果関係はないと判断した。

2.7.6.3.6.7　臨床検査値の評価

(1) 臨床検査値の推移

血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査において, 特筆すべき変動は認められなかった（CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.4.1.1，14.3.4.1.2，14.3.4.1.3 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（CTD5.3.5.4-1 の 14.3.4.2.1 参照）に抵触した検査値を臨床検査値異常として取り扱った。本治験で認められた臨床検査値異常の発現例数，発現率を TO-194SL 群での発現率順に付録 2.7.6.3-9 に示した。

臨床検査値異常が TO-194SL 群で 52.6%に認められたが，プラセボ群でも 56.6%に認められ，両群間に大きな差はなかった。

TO-194SL 群で 5%以上の発現率を示した項目は, 潜血定性増加（19.9%）, CRP 増加（6.8%）, 網状赤血球数増加（5.6%），リンパ球減少（5.6%），中性脂肪増加（5.6%）であったが，プラセボ群でも同様に高く，両群間に大きな差はなかった。

各測定項目において，プラセボ群に比べ TO-194SL 群で 2%以上高い発現率を示した検査項目はなく，いずれも両群間で大きな差はなかった。

本治験で認められた臨床検査値異常のうち，TO-194SL 群では 7 例（2.6%）10 件，プラセボ群では 7 例（2.6%）9 件が有害事象として取り上げられた。臨床検査値異常を示し有害事象として取り上げられた検査項目は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 増加），血中トリグリセリド増加（中性脂肪増加），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（γ-GTP 増加），低比重リポ蛋白増加（LDL コレステロール増加）及び白血球数増加であった（CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.1.6 参照）。これらの有害事象の重症度はいずれも軽度で（CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.1.8 参照），治験薬との因果関係が否定された。臨床検査値異常を示した症例で特に問題となるものはなかった。

(3) 臨床検査値の X-Y プロット

血液学的検査値，血液生化学的検査値，尿検査値（比重及び pH のみ）のいずれの項目においても, 投与開始日と後観察日（Visit 24）との間に明らかな差は認められなかった（CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.4.3.1，14.3.4.3.2，14.3.4.3.3 参照）。

2.7.6.3.6.8　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

本治験における血圧，脈拍数，体温，体重の推移は，投与開始日から後観察日（Visit 24）に至るまで大きな変動はなく, 両群間で特に明らかな差は認められなかった（CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.5.1, 14.3.5.2，14.3.5.3，14.3.5.4 参照）。

本治験では TO-194SL 群に 6 例 18 件，プラセボ群に 7 例 16 件の標準 12 誘導心電図の異常所見が観察されたが，特に問題となるものはなく（CTD 5.3.5.4-1 の 14.3.5.5.1，14.3.5.5.2 参照），有害事象として取り上げられたものはなかった。

2.7.6.3.6.9　妊娠検査

本治験では 6 例の女性被験者に妊娠が確認され，1 例の男性被験者の配偶者に妊娠が確認され

た。妊娠が確認された女性被験者 6 例のうち，3 例は TO-194SL 群，他の 3 例はプラセボ群であった。また，配偶者の妊娠が確認された男性被験者は TO-194SL 群であった（付録 2.7.6.3-10）。

妊娠が確認された TO-194SL 群の 3 例の女性被験者のうち, 2 例は妊娠のため治験薬の投与を中止したが，他の 1 例は最終投与まで終了していたため治験を完了した。妊娠判明後に治験薬の投与を中止した 2 例は，胎児齢 6 週又は 8 週の時点で治験薬の投与が中止された。これら 2 例はいずれも正常分娩で出産を終えた。また，最終投与まで終了していた 1 例は出産の意志がなく，胎児齢 5 週で人工中絶を受けた。

一方，妊娠が確認されたプラセボ群の 3 例の女性被験者のうち，2 例は妊娠のため治験薬の投与を中止したが，他の 1 例は最終投与まで終了していたため治験を完了した。治験薬の投与を中止した 2 例は，（推定）胎児齢 7 週 6 日又は 6 週 5 日の時点で人工中絶を受けていた。これら 2 例は術後検診結果で異常を認めなかった。また，最終投与まで終了した 1 例は，妊娠後 2 ヵ月以上に亘って治験薬（プラセボ）の投与を受けていた。本被験者は週齢 41 週にて男児を出産，母子ともに経過は良好で，出産 6 日後に退院した。

配偶者の妊娠が確認された男性被験者は治験を完了した。本被験者の配偶者は，週齢 40 週にて帝王切開で男児を出産，母子共に容体に問題がないことを確認した。

2.7.6.3.6.10　規定の用量を上まわる治験薬が投与された症例

本治験において, 規定の用量を上まわる治験薬が投与された症例が 8 例 8 件あった。そのうち，3 例 3 件が TO-194SL 群，5 例 5 件がプラセボ群であった。

本治験における過量投与の最大量は，2 例で判明した 4,000 JAU/日（計 1 日又は 7 日間）であった。本治験では過量投与による影響は認められなかった（CTD5.3.5.4-1 の表 12.7-1 参照）。

2.7.6.3.7　考察と全般的結論

2.7.6.3.7.1　有効性

(1) 主要評価項目の主要解析

TO-194SL 群の 2 シーズン目の期間 A における TNSMS の平均値はプラセボ群の平均値と比較して有意に低下した（$p<0.0001$）。

(2) 主要評価項目の副次解析及び副次評価項目

主要評価項目の副次解析として，2 シーズン目の期間 A における TNSMS の「ベースライン調整済平均値の差」及び「中央値の群間の差」の解析を行い，副次評価項目として，2 シーズン目及び 1 シーズン目のあらかじめ規定した評価期間における，症状及びレスキュー薬の使用状況をスコア化した評価項目（TNSMS，TNOSMS，TOSMS，TNOSS，TNSS，TOSS，個別症状スコア，個別薬物スコア），レスキュー薬の累積使用量，レスキュー薬無使用日数，Well day 日数，Severe symptom day 日数，レスキュー薬無使用被験者数，レスキュー薬 7 日以内使用被験者数を評価した。また，医師及び被験者による総合評価，JRQLQ を用いた QOL の評価も実施した。

2 シーズン目及び 1 シーズン目共に，TO-194SL 群はプラセボ群と比較して，症状及びレスキュー薬の使用状況をスコア化した評価項目において，有意な平均値の低下（有意な症状の緩和及びレスキュー薬使用量の減少）が認められた。また，TO-194SL 群はプラセボ群と比較して，レスキュー薬の累積使用量及び Severe symptom day 日数は有意に減少し，レスキュー薬無使用日数，レスキュー薬無使用被験者数，レスキュー薬 7 日以内使用被験者数及び Well day 日数は有意に増加した。

また，2 シーズン目及び 1 シーズン目共に，TO-194SL 群はプラセボ群と比較して，医師及び被験者による総合評価，JRQLQ の総括的状態の有意な改善が認められた。

なお，2 シーズン目及び 1 シーズン目の期間 A における TNSMS の平均値の比（TO-194SL 群/プラセボ群）は，2 シーズン目が 0.70，1 シーズン目が 0.82 であり，プラセボ群と比較した改善の程度は 2 シーズン目の方が 1 シーズン目よりも大きかった。

いずれの年齢層においても，また，いずれのスギ IgE RAST Class においても本剤の効果はほぼ同様であった。なお，症例数の多かった上位 2 施設における施設間の有効性はほぼ同様であった。

2.7.6.3.7.2　免疫学的検査

TO-194SL 群におけるスギ特異的 IgE 抗体，スギ特異的 IgG4 抗体及び総 IgE はいずれも治験薬投与開始と共に上昇し，スギ花粉飛散終了直後に最高値を示した後，スギ花粉非飛散期において減少した。いずれも翌年のスギ花粉飛散前に，治験薬投与開始前の値に復することはなかった。

プラセボ群においては，スギ花粉の飛散量と相関した変化が認められた。いずれも治験薬投与開始日からスギ花粉飛散前までは変化がなかったが，スギ花粉の飛散に伴って上昇し，スギ花粉飛散終了直後に最高値を示した。その後減少し，翌年のスギ花粉飛散前には前年のスギ花粉飛散前の値にほぼ復した。変化の程度は TO-194SL 群の方が大きかった。

2.7.6.3.7.3　安全性

本治験で死亡例はなかった。その他の重篤な有害事象が TO-194SL 群に 7 例 7 件，プラセボ群に 6 例 6 件発現したが，いずれも治験薬との因果関係が否定された。本治験では SCIT 製剤で発現が懸念される全身性のアナフィラキシー反応は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った重要な有害事象は TO-194SL 群に 4 例 4 件，プラセボ群に 1 例 1 件発現したが，そのうち，TO-194SL 群で発現した中毒性皮疹については本剤との因果関係が否定されなかった。本事象は，発現 23 日後には消失したものの，発現の原因が明らかではなかったことから，本剤を投与する際に注意が必要な有害事象と考えられた。

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が TO-194SL 群に 5 例 6 件，プラセボ群に 1 例 1 件発現した。これらの事象のうち，TO-194SL 群に発現した顔面腫脹，蕁麻疹，咽喉刺激感，発声障害，口腔浮腫は，本剤がアレルゲン製剤であること及び投与部位を考慮すれば，注意が必要な事象と考えられた。

本治験で重症度が高度な副作用は発現しなかったが，中等度を示した副作用である咽喉刺激感，発声障害，中毒性皮疹については，本剤を投与する際に注意が必要な事象と考えられた。その他の副作用はすべて軽度であった。

本治験において，TO-194SL 群で認められた比較的頻度の高い有害事象は，鼻咽頭炎，上気道の炎症，インフルエンザ，頭痛，咽頭炎，齲歯，口腔浮腫，背部痛，胃腸炎，口内炎，咳嗽，湿疹，鼻漏，下痢，歯肉炎であった。一方，本剤との因果関係が否定できない比較的頻度の高い有害事象（副作用）は口腔浮腫であり，その他，口腔内所見に関連した副作用が認められた。本治験で発現した副作用について期間別に集計し検討した結果，副作用の多くは治験薬投与開始日から 4 週以内に発現したことが明らかとなった。

本治験では臨床検査値異常を示した事象のうち 14 例 19 件が有害事象として取り上げられたが，重症度はいずれも軽度で，治験薬との因果関係が否定された。

その他，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で特に問題となる所見は認められなかった。

以上のように，本剤を投与する際に注意すべき副作用として中毒性皮疹，顔面腫脹，蕁麻疹，咽喉刺激感，発声障害，口腔浮腫が考えられた。また，本剤を投与したときに比較的よく見られる副作用は口腔浮腫及び口腔内所見に関連した事象と考えられた。その他，特に問題となる副作用，臨床検査値異常，身体的所見等は認められず，TO-194SL 製剤を舌下に投与し 2 分間保持後に飲み込む方法（2,000JAU/日，約 1 年 6 ヵ月間）の安全性が確認された。

2.7.6.3.7.4　全般的結論

舌下に投与し 2 分間保持後に飲み込む方法で TO-194SL 製剤（増量期：40～2,000 JAU/日，維持期：2,000 JAU/日）の有効性及び安全性を約 1 年 6 ヵ月間（最長約 83 週間）に亘って検討し，以下の結論を得た。

- TO-194SL 製剤はプラセボと比べ，投与を開始した翌々年のスギ花粉飛散に伴う鼻症状及び眼症状を緩和してレスキュー薬の使用量を減少させることが明らかとなった。さらに，QOL の改善も認められた。
- TO-194SL 製剤はプラセボと比べ，投与を開始した翌年においても，スギ花粉飛散に伴う鼻症状及び眼症状の緩和並びにレスキュー薬の使用量の減少，QOL の改善が認められたことから，スギ花粉飛散開始約 4 ヵ月前からの投与でも本剤は効果を示すことが明らかとなった。
- TO-194SL 製剤で発現した副作用は，ほとんどが軽度で投与部位に関連した局所症状であり，全身性のアナフィラキシー反応の発現は認められなかった。
- TO-194SL 製剤の安全性が確認された。

2.7.6.3.8　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。

付録 2.7.6.3-1　　被験者背景（1 シーズン目，FAS）

項目		投与群		合計 (n=517)
		TO-194SL 群 (n=261)	プラセボ群 (n=256)	
性別	男	100(38.3%)	95(37.1%)	195(37.7%)
	女	161(61.7%)	161(62.9%)	322(62.3%)
年齢 (歳)	<20	21(8.0%)	6(2.3%)	27(5.2%)
	>=20 <30	28(10.7%)	35(13.7%)	63(12.2%)
	>=30 <40	63(24.1%)	76(29.7%)	139(26.9%)
	>=40 <50	93(35.6%)	91(35.5%)	184(35.6%)
	>=50 <60	40(15.3%)	43(16.8%)	83(16.1%)
	>=60	16(6.1%)	5(2.0%)	21(4.1%)
	Mean±SD	40.3±11.8	40.1±10.1	40.2±11.0
	[Min-Max]	[12-63]	[14-64]	[12-64]
身長 (cm)	Mean±SD	162.53±8.71	163.04±8.34	162.78±8.52
体重 (kg)	Mean±SD	59.00±12.06	58.54±11.06	58.77±11.57
収縮期血圧 (mmHg)	Mean±SD	114.7±13.4	114.1±12.4	114.4±12.9
拡張期血圧 (mmHg)	Mean±SD	70.2±10.5	70.1±10.1	70.2±10.3
脈拍数 (回/min)	Mean±SD	67.8±10.3	67.2±10.8	67.5±10.5
体温 (°C)	Mean±SD	36.41±0.39	36.47±0.38	36.44±0.39
花粉症罹病期間 (年)	<5	17(6.5%)	11(4.3%)	28(5.4%)
	>=5 <10	56(21.5%)	42(16.4%)	98(19.0%)
	>=10 <15	65(24.9%)	61(23.8%)	126(24.4%)
	>=15 <20	43(16.5%)	44(17.2%)	87(16.8%)
	>=20	80(30.7%)	98(38.3%)	178(34.4%)
	Mean±SD	15.8±9.1	16.6±8.4	16.2±8.8
	[Min-Max]	[1-47]	[1-40]	[1-47]
スギ花粉症の家族歴	有	156(59.8%)	162(63.3%)	318(61.5%)
	無	105(40.2%)	94(36.7%)	199(38.5%)
免疫療法の治療歴	有	1(0.4%)	0(0.0%)	1(0.2%)
	無	260(99.6%)	256(100.0%)	516(99.8%)
喘息の家族歴	有	36(13.8%)	40(15.6%)	76(14.7%)
	無	225(86.2%)	216(84.4%)	441(85.3%)
アトピー性皮膚炎の家族歴	有	42(16.1%)	37(14.5%)	79(15.3%)
	無	219(83.9%)	219(85.5%)	438(84.7%)
アレルギー性鼻炎の家族歴	有	65(24.9%)	65(25.4%)	130(25.1%)
	無	196(75.1%)	191(74.6%)	387(74.9%)
合併症	有	166(63.6%)	168(65.6%)	334(64.6%)
	無	95(36.4%)	88(34.4%)	183(35.4%)
既往歴	有	65(24.9%)	57(22.3%)	122(23.6%)
	無	196(75.1%)	199(77.7%)	395(76.4%)
当該医療機関他科及び他院での受診状況	有	40(15.3%)	36(14.1%)	76(14.7%)
	無	221(84.7%)	220(85.9%)	441(85.3%)
診療区分	外来	261(100.0%)	256(100.0%)	517(100.0%)
	入院	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

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 5.3.5.4-1 の 14.1.1.4

付録 2.7.6.3-2　　有効性のベースライン値（2 シーズン目，FAS）

項目	記述統計量	投与群		合計
		TO-194SL 群 (n=241)	プラセボ群 (n=241)	(n=482)
TNSMS	Mean	1.08	1.11	1.10
	SD	1.01	1.07	1.04
TNOSMS	Mean	1.20	1.23	1.21
	SD	1.18	1.28	1.23
TOSMS	Mean	0.12	0.12	0.12
	SD	0.32	0.36	0.34
TNOSS	Mean	1.19	1.23	1.21
	SD	1.18	1.28	1.23
TNSS	Mean	1.08	1.11	1.10
	SD	1.01	1.07	1.04
TOSS	Mean	0.11	0.12	0.12
	SD	0.31	0.36	0.33

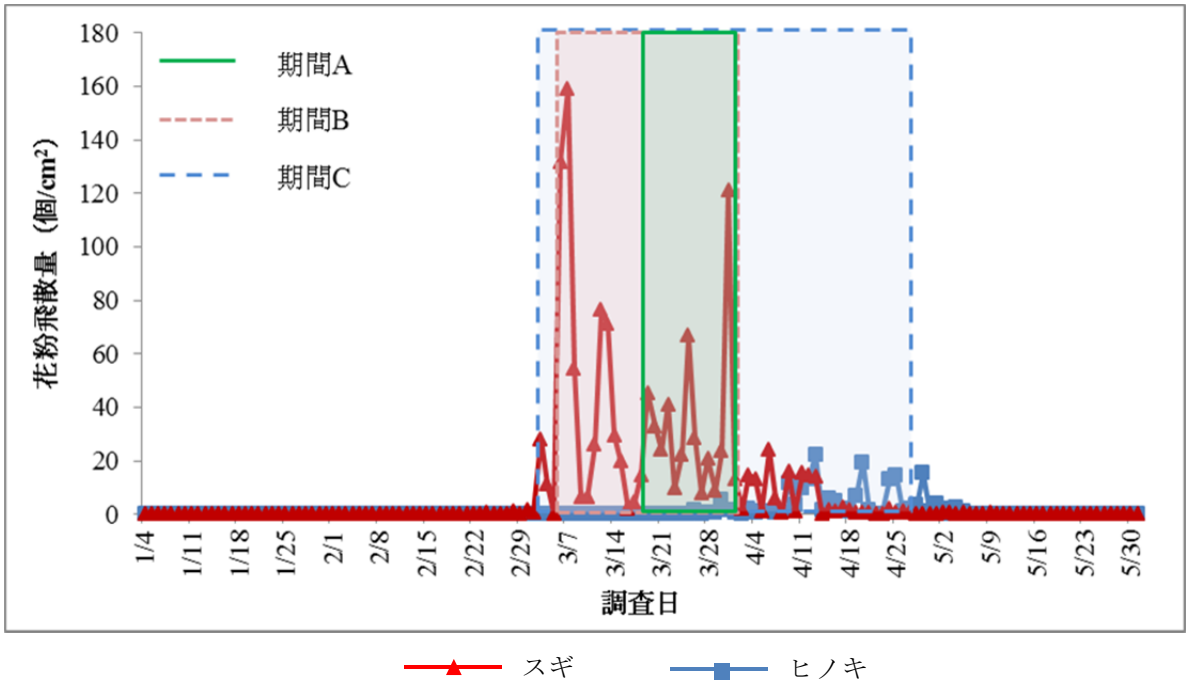
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の 14.1.1.3

付録 2.7.6.3-3　　有効性のベースライン値（1 シーズン目，FAS）

項目	記述統計量	投与群		合計
		TO-194SL 群 (n=261)	プラセボ群 (n=256)	(n=517)
TNSMS	Mean	1.63	1.50	1.57
	SD	1.23	1.26	1.25
TNOSMS	Mean	1.92	1.75	1.84
	SD	1.52	1.54	1.53
TOSMS	Mean	0.28	0.26	0.27
	SD	0.45	0.45	0.45
TNOSS	Mean	1.91	1.75	1.83
	SD	1.50	1.52	1.51
TNSS	Mean	1.62	1.49	1.56
	SD	1.21	1.25	1.23
TOSS	Mean	0.28	0.26	0.27
	SD	0.45	0.45	0.45

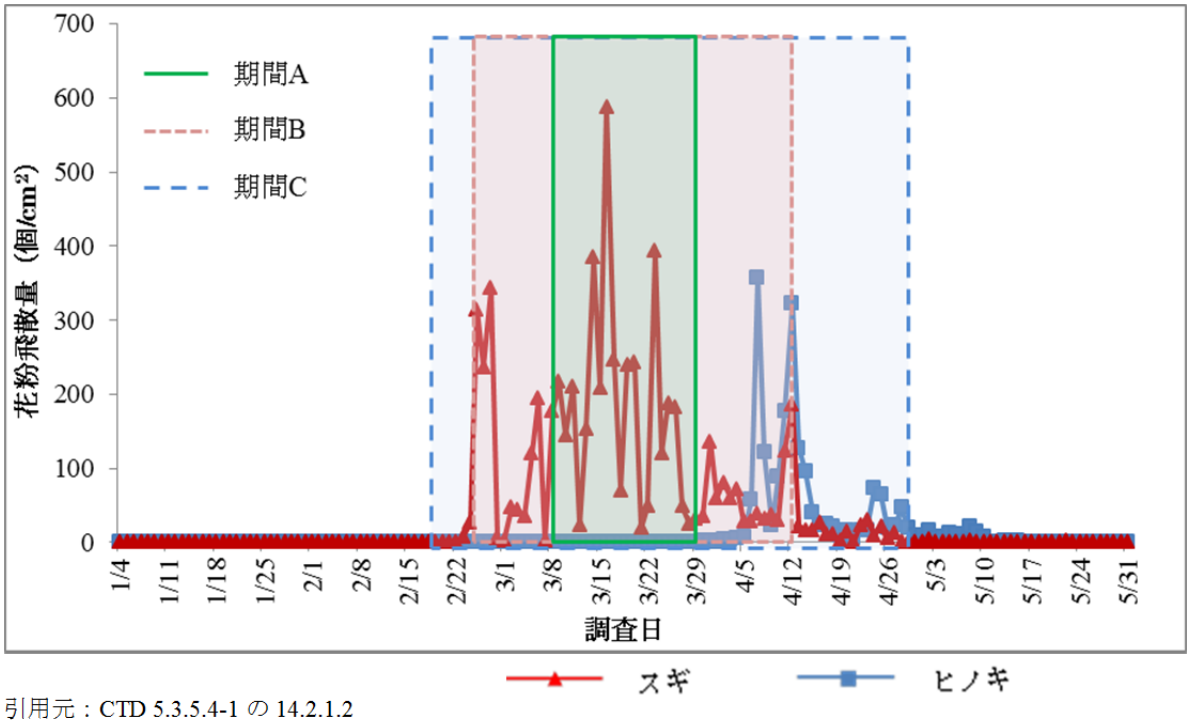
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の 14.1.1.6

付録 2.7.6.3-4　　スギ及びヒノキの花粉飛散状況（2 シーズン目）



引用元：CTD 5.3.5.4-1 の 14.2.1.1

付録 2.7.6.3-5　　スギ及びヒノキの花粉飛散状況（1 シーズン目）



引用元：CTD 5.3.5.4-1 の 14.2.1.2

付録 2.7.6.3-6　　1 シーズン目の FAS 解析対象集団の解析結果

項目	評価期間[*1]	平均値 TO-194 SL	平均値 プラセボ	p 値（t 検定）	調整済平均値 TO-194 SL[*2]	調整済平均値 プラセボ[*2]	p 値（t 検定）[*3]	中央値 TO-194 SL	中央値 プラセボ	p 値（Wilcoxon 検定）
TNSMS	A	7.04	8.61	<.0001	6.99	8.66	<.0001	6.29	8.05	<.0001
	B	6.45	7.83	<.0001	6.40	7.88	<.0001	5.66	7.30	<.0001
	C	5.77	6.85	<.0001	5.72	6.90	<.0001	5.05	6.55	<.0001
TNOSMS	A	9.86	12.35	<.0001	9.80	12.42	<.0001	8.81	11.79	<.0001
	B	8.90	11.05	<.0001	8.83	11.12	<.0001	7.96	10.35	<.0001
	C	7.82	9.43	<.0001	7.75	9.51	<.0001	6.82	8.90	<.0001
TOSMS	A	2.82	3.75	<.0001	2.81	3.76	<.0001	2.43	3.33	<.0001
	B	2.44	3.22	<.0001	2.43	3.23	<.0001	2.13	2.83	<.0001
	C	2.06	2.59	0.0003	2.04	2.60	<.0001	1.78	2.26	0.0004
TNOSS	A	8.69	10.30	<.0001	8.64	10.35	<.0001	8.43	10.50	<.0001
	B	7.93	9.37	<.0001	7.87	9.43	<.0001	7.49	9.35	<.0001
	C	7.00	8.08	0.0002	6.94	8.14	<.0001	6.52	8.06	<.0001
TNSS	A	6.32	7.34	<.0001	6.28	7.38	<.0001	5.95	7.62	<.0001
	B	5.83	6.77	<.0001	5.79	6.81	<.0001	5.62	6.82	<.0001
	C	5.23	5.96	0.0003	5.18	6.00	<.0001	4.99	5.90	0.0001
TOSS	A	2.38	2.95	<.0001	2.36	2.97	<.0001	2.32	2.98	<.0001
	B	2.10	2.60	<.0001	2.09	2.61	<.0001	2.00	2.47	<.0001
	C	1.78	2.12	0.0008	1.76	2.13	<.0001	1.67	2.00	0.0011
くしゃみスコア	A	2.21	2.52	0.0001	-	-	-	2.19	2.52	0.0001
鼻汁スコア	A	2.39	2.78	<.0001	-	-	-	2.38	2.95	<.0001
鼻閉スコア	A	1.72	2.04	0.0009	-	-	-	1.67	2.00	0.0014
日常生活支障度スコア	A	1.66	1.98	<.0001	-	-	-	1.75	2.00	<.0001
眼の痒みスコア	A	1.48	1.82	<.0001	-	-	-	1.48	1.86	<.0001
涙目スコア	A	0.90	1.13	0.0006	-	-	-	0.86	1.05	0.0009
フェキソフェナジン塩酸塩錠薬物スコア	A	0.39	0.73	<.0001	-	-	-	-	-	-
トラマゾリン塩酸塩点鼻液薬物スコア	A	0.33	0.53	0.0074	-	-	-	-	-	-
ケトチフェンフマル酸塩点眼液薬物スコア	A	0.45	0.79	<.0001	-	-	-	-	-	-
フェキソフェナジン塩酸塩錠累積使用量	C	9.40	17.36	0.0001	-	-	-	0.00	3.00	<.0001
トラマゾリン塩酸塩点鼻液累積使用量	C	14.70	26.18	0.0120	-	-	-	0.00	0.00	0.0150
ケトチフェンフマル酸塩点眼液累積使用量	C	13.57	24.93	0.0005	-	-	-	0.00	4.00	0.0005
レスキュー薬無使用日数	A	16.1	12.8	<.0001	-	-	-	-	-	-
	C	60.2	53.1	<.0001	-	-	-	-	-	-
Well day 日数	A	3.7	2.1	0.0004	-	-	-	-	-	-
	C	23.0	18.3	0.0027	-	-	-	-	-	-
Severe symptom day 日数	A	7.2	10.9	<.0001	-	-	-	-	-	-
	C	18.0	26.7	<.0001	-	-	-	-	-	-
レスキュー薬無使用被験者数	A	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0076[*4]
	C	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0111[*4]
レスキュー薬 7 日以内使用被験者数	C	-	-	-	-	-	-	-	-	<.0001[*4]
医師による総合評価	D	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0040
被験者による総合評価	D	-	-	-	-	-	-	-	-	<.0001
JRQLQ 総括的状態評価	E	-	-	-	-	-	-	-	-	<.0001

*1：A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 7 日～3 月 27 日），　B：スギ花粉本格飛散期間（2 月 25 日～4 月 12 日），
C：スギ花粉全飛散期間（2 月 17 日～4 月 30 日），　D：5 月（Visit 11）に評価，
E：Visit 7～10 の間の指定した時期（3 月 30 日）
*2：ANCOVA によりベースラインのスコアの平均値で調整した平均値
*3：ANCOVA による最小二乗平均値の差の検定，*4：χ^2 検定
TNSMS：総合鼻症状薬物スコア，　TNOSMS：総合鼻眼症状薬物スコア，　TOSMS：総合眼症状薬物スコア，
TNOSS：総合鼻眼症状スコア，　TNSS：総合鼻症状スコア，　TOSS：総合眼症状スコア
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 13.1-3

付録 2.7.6.3-7　　2 シーズン目の PPS 解析対象集団の主な評価項目の解析結果

項目	評価期間[*1]	平均値 TO-194 SL	平均値 プラセボ	p 値（t 検定）	調整済平均値 TO-194SL[*2]	調整済平均値 プラセボ[*2]	p 値（t 検定）[*3]	中央値 TO-194SL	中央値 プラセボ	p 値（Wilcoxon 検定）
TNSMS	A	3.91	5.71	<.0001	3.92	5.70	<.0001	3.18	4.82	<.0001
	B	3.53	4.98	<.0001	3.54	4.97	<.0001	3.10	4.36	<.0001
	C	3.26	4.47	<.0001	3.27	4.45	<.0001	2.65	3.70	<.0001
TNOSMS	A	5.48	8.11	<.0001	5.51	8.09	<.0001	4.23	6.55	<.0001
	B	4.91	7.11	<.0001	4.94	7.09	<.0001	3.98	5.88	<.0001
	C	4.42	6.13	<.0001	4.44	6.10	<.0001	3.51	4.93	<.0001
TOSMS	A	1.58	2.40	<.0001	1.58	2.39	<.0001	1.00	1.73	<.0001
	B	1.39	2.13	<.0001	1.39	2.13	<.0001	0.88	1.46	<.0001
	C	1.16	1.66	0.0003	1.17	1.66	0.0001	0.70	1.11	<.0001
TNOSS	A	5.11	7.14	<.0001	5.13	7.12	<.0001	4.23	6.33	<.0001
	B	4.62	6.37	<.0001	4.64	6.35	<.0001	3.98	5.65	<.0001
	C	4.13	5.52	<.0001	4.15	5.50	<.0001	3.46	4.76	<.0001
TNSS	A	3.71	5.14	<.0001	3.73	5.12	<.0001	3.18	4.77	<.0001
	B	3.38	4.58	<.0001	3.39	4.56	<.0001	3.10	4.24	<.0001
	C	3.09	4.10	<.0001	3.11	4.08	<.0001	2.61	3.54	<.0001
TOSS	A	1.39	2.00	<.0001	1.40	1.99	<.0001	1.00	1.73	<.0001
	B	1.24	1.80	<.0001	1.24	1.79	<.0001	0.88	1.38	<.0001
	C	1.03	1.42	0.0002	1.04	1.42	<.0001	0.68	1.05	<.0001

*1：A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 19 日～3 月 31 日），B：スギ花粉本格飛散期間（3 月 6 日～3 月 31 日），
C：スギ花粉全飛散期間（3 月 3 日～4 月 27 日）
*2：ANCOVA によりベースラインのスコアの平均値で調整した平均値
*3：ANCOVA による最小二乗平均値の差の検定
TNSMS：総合鼻症状薬物スコア，　TNOSMS：総合鼻眼症状薬物スコア，　TOSMS：総合眼症状薬物スコア，
TNOSS：総合鼻眼症状スコア，　TNSS：総合鼻症状スコア，　TOSS：総合眼症状スコア
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 13.1-4

付録 2.7.6.3-8　　1 シーズン目の PPS 解析対象集団の主な評価項目の解析結果

項目	評価期間[*1]	平均値 TO-194 SL	平均値 プラセボ	p 値（t 検定）	調整済平均値 TO-194SL[*2]	調整済平均値 プラセボ[*2]	p 値（t 検定）[*3]	中央値 TO-194SL	中央値 プラセボ	p 値（Wilcoxon 検定）
TNSMS	A	7.07	8.64	<.0001	7.03	8.68	<.0001	6.38	8.05	<.0001
	B	6.49	7.85	<.0001	6.44	7.89	<.0001	5.79	7.32	<.0001
	C	5.80	6.86	0.0001	5.75	6.90	<.0001	5.09	6.55	<.0001
TNOSMS	A	9.93	12.39	<.0001	9.87	12.45	<.0001	8.95	11.67	<.0001
	B	8.96	11.06	<.0001	8.90	11.13	<.0001	7.98	10.38	<.0001
	C	7.88	9.44	<.0001	7.81	9.51	<.0001	6.88	8.87	<.0001
TOSMS	A	2.85	3.75	<.0001	2.84	3.77	<.0001	2.43	3.33	<.0001
	B	2.47	3.22	<.0001	2.46	3.24	<.0001	2.15	2.83	<.0001
	C	2.08	2.59	0.0006	2.07	2.60	0.0001	1.81	2.25	0.0008
TNOSS	A	8.74	10.34	<.0001	8.69	10.39	<.0001	8.43	10.52	<.0001
	B	7.98	9.39	<.0001	7.93	9.45	<.0001	7.50	9.38	<.0001
	C	7.04	8.10	0.0003	6.99	8.15	<.0001	6.55	8.04	0.0002
TNSS	A	6.34	7.37	<.0001	6.31	7.40	<.0001	6.14	7.62	<.0001
	B	5.86	6.79	<.0001	5.82	6.82	<.0001	5.66	6.87	<.0001
	C	5.25	5.97	0.0004	5.21	6.01	<.0001	5.04	5.92	0.0002
TOSS	A	2.40	2.97	<.0001	2.39	2.98	<.0001	2.33	3.00	<.0001
	B	2.12	2.61	<.0001	2.11	2.62	<.0001	2.02	2.51	<.0001
	C	1.79	2.12	0.0014	1.78	2.14	0.0002	1.70	2.01	0.0020

*1：A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 7 日～3 月 27 日），B：スギ花粉本格飛散期間（2 月 25 日～4 月 12 日）
C：スギ花粉全飛散期間（2 月 17 日～4 月 30 日）
*2：ANCOVA によりベースラインのスコアの平均値で調整した平均値
*3：ANCOVA による最小二乗平均値の差の検定
TNSMS：総合鼻症状薬物スコア，　TNOSMS：総合鼻眼症状薬物スコア，　TOSMS：総合眼症状薬物スコア，
TNOSS：総合鼻眼症状スコア，　TNSS：総合鼻症状スコア，　TOSS：総合眼症状スコア
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 13.1-5

付録 2.7.6.3-9　　臨床検査値異常の発現例数，発現率

検査項目	TO-194SL 群（n=266）		プラセボ群（n=265）	
	例数	発現率（%）	例数	発現率（%）
全体	140	52.6	150	56.6
潜血定性増加	53	19.9	66	24.9
CRP 増加	18	6.8	22	8.3
網状赤血球数増加	15	5.6	20	7.5
リンパ球減少	15	5.6	16	6.0
中性脂肪増加	15	5.6	14	5.3
γ-GTP 増加	11	4.1	17	6.4
ケトン体定性増加	9	3.4	8	3.0
網状赤血球数減少	8	3.0	6	2.3
白血球数増加	8	3.0	3	1.1
LDL コレステロール増加	8	3.0	11	4.2
直接ビリルビン増加	6	2.3	4	1.5
タンパク定性増加	5	1.9	8	3.0
好酸球増加	4	1.5	3	1.1
総ビリルビン増加	4	1.5	7	2.6
AST (GOT)増加	3	1.1	2	0.8
ALT (GPT)増加	3	1.1	8	3.0
pH 増加	3	1.1	1	0.4
ヘモグロビン量減少	2	0.8	1	0.4
白血球数減少	2	0.8	0	0.0
HDL コレステロール増加	2	0.8	2	0.8
赤血球数減少	1	0.4	0	0.0
血小板数増加	1	0.4	0	0.0
血小板数減少	1	0.4	0	0.0
LDH 増加	1	0.4	0	0.0
K 増加	1	0.4	1	0.4
K 減少	1	0.4	0	0.0
比重増加	1	0.4	2	0.8
ヘマトクリット値減少	0	0.0	1	0.4
単球増加	0	0.0	1	0.4
好塩基球増加	0	0.0	1	0.4
ALP 増加	0	0.0	2	0.8
尿素窒素増加	0	0.0	2	0.8

CRP: C-reactive protein, γ-GTP: γ-glutamyltransferase, LDL: low-density lipoprotein,
AST (GOT): aspartate aminotransferase, ALT (GPT): alanine aminotransferase, HDL: high-density lipoprotein,
LDH: lactate dehydrogenase, ALP: alkaline phosphatase
引用元：CTD 5.3.5.4-1 の表 12.4-1

付録 2.7.6.3-10　　治験期間中に妊娠した症例の一覧（要約）

被験者識別コード	投与群	年齢/性別	治験薬投与開始日	中止日	中止日（Day *）	中止コメント
[redacted]	TO-194SL 群	2[redacted]/女	2010/11/2	2011/11/8	372	妊娠のため中止
[redacted]	TO-194SL 群	4[redacted]/女	2010/10/7	－	－	－
[redacted]	TO-194SL 群	2[redacted]/女	2010/10/14	2011/6/14	244	妊娠が判明したため
DF†	TO-194SL 群	3[redacted]/男	2010/11/10	－	－	－
[redacted]	プラセボ群	2[redacted]/女	2010/10/2	－	－	－
[redacted]	プラセボ群	3[redacted]/女	2010/10/9	2010/12/14	67	妊娠が判明したため
[redacted]	プラセボ群	2[redacted]/女	2010/10/9	2011/6/11	246	妊娠が判明したため

* Day：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 12.6-1

†：情報公開時に置き換えた

2.7.6.4　TO-194SL 製造販売後臨床試験（試験番号：194-4-1）

参考資料

報告書の添付場所：CTD 5.3.5.4-2

2.7.6.4.1　製造販売後臨床試験実施計画書の概要

(1) 試験の標題

TO-194SL 製造販売後臨床試験

－スギ花粉症患者を対象とした長期投与時並びに投与終了後の有効性及び安全性の検討－

(2) 目的

スギ花粉症患者を対象として，総合鼻症状スコア（TNSS）及び総合鼻薬物スコア（TNMS）の合計点数である総合鼻症状薬物スコア（TNSMS）を主要評価項目とする TO-194SL 製剤（シダトレン®スギ花粉舌下液）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。

(3) 製造販売後臨床試験実施医療機関

[redacted]ほか　計 5 施設

(4) 製造販売後臨床試験責任医師

[redacted]　[redacted]ほか　計 5 名

(5) 試験期間（本項でまとめた期間）

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

終了日（全症例が Visit 13 の観察を終了した日）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(6) 公表文献

なし

(7) 試験方法

1) 試験デザイン

多施設共同，非盲検

2) 試験方法の概略

試験薬	TO-194SL 製剤
投与経路	舌下投与
投与期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最大 33 ヵ月） 本項における投与期間は Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）まで
投与群	TO-194SL
投与量（JAU）	表 2.7.6.4-1 参照
投与方法	1 日 1 回，舌下に置き，2 分間保持した後，飲み込む。その後 5 分間は，うがい・飲食を控える。
被験者数	230 例
有効性調査項目	(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
安全性調査項目	(1) 自覚症状，他覚所見 (2) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査） (3) バイタルサイン（血圧，脈拍数）
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］ • 鼻所見 • 妊娠検査 • 試験薬の服薬状況 • レスキュー薬の使用状況 • 有効性評価影響期間

表 2.7.6.4-1　　投与量

	増量期*		**維持期**
	1 週目 200 JAU/mL	**2 週目 2,000 JAU/mL**	**3 週目以降，2017 年 4 月 30 日迄 2,000 JAU/mL**
第 1 曜日	0.2 mL**（1 push）	0.2 mL（1 push）	1.0 mL
第 2 曜日	0.2 mL（1 push）	0.2 mL（1 push）	1.0 mL
第 3 曜日	0.4 mL（2 push）	0.4 mL（2 push）	1.0 mL
第 4 曜日	0.4 mL（2 push）	0.4 mL（2 push）	1.0 mL
第 5 曜日	0.6 mL（3 push）	0.6 mL（3 push）	1.0 mL
第 6 曜日	0.8 mL（4 push）	0.8 mL（4 push）	1.0 mL
第 7 曜日	1.0 mL（5 push）	1.0 mL（5 push）	1.0 mL

*：増量期は，1 push 約 0.2 mL のボトル容器を用いて指示された用量を舌下に滴下する。
**：初回投与は必ず医療機関内で行い，少なくとも投与後 30 分間は被験者を観察する。

3) 試験スケジュールの概略

試験スケジュールの概略を表 2.7.6.4-2 に，調査項目及び時期を表 2.7.6.4-3 に示した。本項は Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）までのデータをまとめた資料である。

表 2.7.6.4-2　　試験スケジュールの概略

	観察期	治療期						投与終了後観察期
		増量期			維持期			
同意取得	Visit 1	Visit 2	Visit 3	・・	Visit 13	・・	・・・	Visit 55
観察	観察開始日	投与開始日	2 週観察日	・・	Visit 13 観察日	・・	最終服薬日	最終観察日
開始日又はそれ以前	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	・・	20[redacted]年[redacted]月	・・	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月
	被験者を選択する期間	⇐ 試験薬を投与する期間 ⇒						
⇐ 本項の該当期間 ⇒								

表 2.7.6.4-3　　調査項目及び時期

調査項目	調査時期
有効性調査	
症状スコア	2015 年 1 月 8 日～4 月 30 日
薬物スコア	2015 年 1 月 8 日～4 月 30 日
医師及び被験者による総合評価	Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）
QOL	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
安全性調査	
自覚症状，他覚所見	観察開始日（Visit 1）から Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）又は中止時観察日
臨床検査	観察開始日（Visit 1），投与開始日（Visit 2），4 週観察日（Visit 4），Visit 7（20[redacted]年[redacted]月観察日），Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）又は中止時観察日
バイタルサイン	観察開始日（Visit 1）から Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）までの観察日又は中止時観察日
その他の調査	
免疫学的検査	観察開始日（Visit 1），投与開始日（Visit 2），2 週観察日（Visit 3），4 週観察日（Visit 4），Visit 7（20[redacted]年[redacted]月観察日），Visit 10（20[redacted]年[redacted]月上旬観察日），Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）又は中止時観察日

4) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

目標組入症例数：230 例

解析時

組み入れ症例数：233 例

有効性解析対象例数（FAS）：219 例

安全性解析対象例数：233 例

5) 主な組み入れ基準

1. 対象被験者

スギ花粉症患者

2. 選択基準

- 同意取得日の満年齢が 12 歳以上 65 歳未満の患者
- 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
- [redacted]に在住及び通勤・通学している患者

3. 主な除外基準

- 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 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
- 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
- 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

6) 試験薬

	製剤	剤形	含量
増量期用	TO-194SL 200 JAU/mL（ボトル容器入り 10 mL 製剤）	液剤	10 mL
	TO-194SL 2,000 JAU/mL（ボトル容器入り 10 mL 製剤）	液剤	10 mL
維持期用	TO-194SL 2,000 JAU/mL（アルミラミネート容器入り 1 mL 製剤）	液剤	1 mL
TO-194SL 2,000 JAU/mL は，Cry j 1 を [redacted]～[redacted] μg/mL を含む無色澄明の液剤である。 TO-194SL 200 JAU/mL は，Cry j 1 を [redacted]～[redacted] μg/mL を含む無色澄明の液剤である。			

7) 有効性の評価基準

1. 症状スコア

• 鼻症状スコア

くしゃみ，鼻汁，鼻閉の各症状の程度を以下の 5 段階で評価した。

くしゃみ (5 段階)	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 (5 段階)	4＋　(目安として，擤鼻回数 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)
鼻閉 (5 段階)	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)

• 眼症状スコア

眼の痒み，涙目の各症状の程度を以下の 4 段階で評価した。

眼の痒み (4 段階)	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 (4 段階)	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)

• 日常生活支障度（仕事，勉学，家事，睡眠，外出等への支障度）

日常生活支障度の程度を以下の 5 段階で評価した。

日常生活支障度 (5 段階)	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)

なお，上記の各症状スコアは，「4＋：4 点，3＋：3 点，2＋：2 点，1＋：1 点，－：0 点」として算出した。

2. 薬物スコア

• 鼻薬物スコア

フェキソフェナジン塩酸塩，トラマゾリン塩酸塩を使用した場合，使用回数に関わらずそれぞれ 3 点，使用しなかった場合 0 点とした。鼻薬物スコアは，それぞれの和とし，最大点は 6 点とした。

• 眼薬物スコア

ケトチフェンフマル酸塩を使用した場合 3 点，使用しなかった場合 0 点とした。眼薬物スコアの最大点は 3 点とした。

3. 医師による総合評価

試験責任医師又は試験分担医師は，その年のスギ花粉症症状を総合的に判断し，以下の5段階の基準で評価した。

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

被験者は，その年のスギ花粉症症状を総合的に判断し，以下の5段階の基準で評価した。

良い，少し良い，普通，少し悪い，悪い

5. QOL

被験者は，指定された時期に，日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票（JRQLQ No.1）を用いて評価した。

8) 安全性の評価基準

1. 有害事象の定義

有害事象とは，試験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも当該試験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち，有害事象とは，試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），症状又は病気のことであり，当該試験薬との因果関係の有無は問わない。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しない。

試験責任医師又は試験分担医師は，以下に示す基準に該当する自覚症状，他覚所見，臨床検査，生理検査における変化を有害事象とみなし，有害事象の調査を開始する。なお，有害事象が発現した場合，試験責任医師又は試験分担医師は適切な処置を行う。

- 自覚症状，他覚所見において，試験薬投与開始後より最終観察終了時までに「新たな異常の発現」が認められた場合。
- 臨床検査，生理検査において，試験薬投与開始後より最終観察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，あるいは製造販売後臨床試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。
- 被験者に試験薬投与開始前から認められていた症状，臨床検査，生理検査における異常が，試験薬投与開始後より最終観察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，あるいは試験責任医師又は試験分担医師が，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。

2. 有害事象の調査

投与開始後に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，試験薬の処方変更，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。

2.7.6.4.2　統計及び解析手法

(1) 有効性の解析

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 16 日～ 2015 年 3 月 31 日
期間 A’	206-2-1 試験の期間 A と同一の期間	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 23 日～2015 年 3 月 29 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) 有効性解析対象集団

• Full analysis set（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

3) 評価項目

1. 主要評価項目

• 期間 A における TNSMS

2. 副次評価項目

表 2.7.6.4-4 に示した各評価項目に対する，評価期間又は時期を規定し，副次評価項目とした。

表 2.7.6.4-4　　副次評価項目

評価項目	評価期間又は時期
TNSMS	期間 A’，期間 B，期間 C
TNOSMS，TOSMS，TNSS，TOSS，TNOSS，TNOMS，個別症状スコア，個別薬物スコア，レスキュー薬無使用被験者の割合，Well day の割合，Severe symptom day の割合	期間 A，期間 A’，期間 B，期間 C
レスキュー薬の累積使用回数， レスキュー薬 7 日以内使用被験者の割合	期間 C
寛解割合	期間 A
医師による総合評価，被験者による総合評価	Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）
QOL	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日， 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

4) 評価項目の定義

表 2.7.6.4-5　　評価項目の定義

評価項目	定義
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，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，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，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–もしくは 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＋，または眼の痒み，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

5) 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集計した。

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表 2.7.6.4-5 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（期間で 1 つの値）を用いて集計した。

Well day 及び Severe symptom day に関しては，表 2.7.6.4-5 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（期間中の日数の分だけの値）を用いて集計した。

6) 解析方法

1. 主要評価項目に対する解析

• 主要解析

FAS を対象集団とした 2015 年の期間 A における TNSMS に対する記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。

2. 副次評価項目に対する解析

表 2.7.6.4-4 に示した副次評価項目に対する記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。

7) 部分集団解析

以下の部分集団において，2015 年の期間 A における TNSMS（FAS）に対する記述統計量及び 95%信頼区間を算出した。

- 年齢（18～64 歳，12～17 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）

8) 欠測値の取り扱い

欠測値の補完は行わなかった。

(2) 安全性の解析

1) 有害事象の集計

安全性評価のための解析対象は，「試験薬が投与され，安全性に関する調査が実施された症例」とした。

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）に読み替えを行った。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。

有害事象と試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。

有害事象の重篤度は，重篤又は非重篤に分類した。試験薬の投与中止に至った重要な有害事象，及び試験薬の投与中止には至らなかったものの試験薬の休薬に至った副作用については，被験者ごとに性別，年齢，有害事象名，因果関係，転帰などを一覧に示した。

同一被験者に同一事象（PT）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，試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」－「試験薬投与開始日」＋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集計し，試験薬の安全性について検討した。

2) 臨床検査及びバイタルサイン

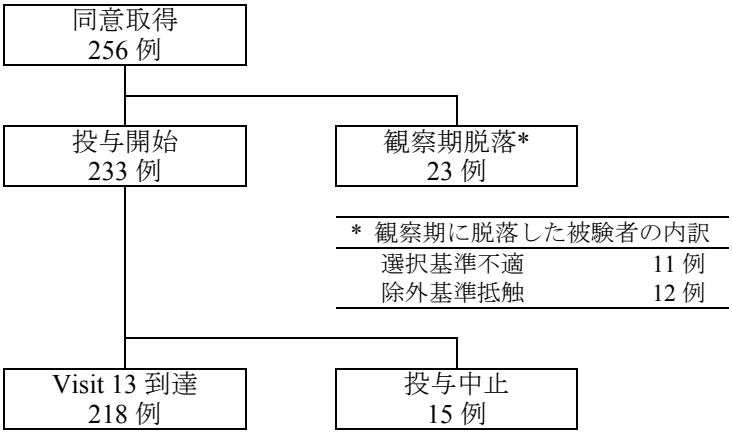
臨床検査及びバイタルサインにおける安全性の評価は，試験薬投与前及び投与後，それぞれ 1 回以上の検査が実施された被験者を対象に行った。臨床検査及びバイタルサインの結果は，それぞれの項目について集計し，試験薬の安全性について評価した。

2.7.6.4.3　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示した。

256 例の被験者から同意を取得し，233 例の被験者に試験薬が投与された。このうち，15 例が Visit 13（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）までに投与が中止され，218 例が Visit 13（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）の観察を終了した。

図 2.7.6.4-1　　被験者の内訳



中止症例の内訳	
有害事象の発現	2 例
原疾患の著しい悪化	0 例
被験者から中止の申し出（有害事象の発現以外）	5 例
被験者から中止の申し出（有害事象の発現）	2 例
対象として不適切	2 例
転居又は通勤・通学地の変更	2 例
被験者の都合	1 例
被験者の妊娠	1 例
その他	0 例

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の図 4-1

2.7.6.4.4　有効性の評価

(1) 解析したデータセット

FAS は「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」とし，FAS による解析を実施した。FAS の解析対象例数を表 2.7.6.4-6 に示した。

すべての評価項目において，FAS 解析対象例数は 219 例であった。

表 2.7.6.4-6　　FAS 解析対象例数

投与開始例数：233 例

評価項目		評価期間*	解析対象例数	解析除外例数
TNSMS（主要評価項目）		A	219	14
副次評価項目	TNSMS	A’，B，C	219	14
	TNOSMS，TOSMS，TNSS，TOSS，TNOSS，TNOMS	A，A’，B，C	219	14
	くしゃみスコア，鼻汁スコア，鼻閉スコア，日常生活支障度スコア，眼の痒みスコア，涙目スコア，フェキソフェナジン塩酸塩薬物スコア，トラマゾリン塩酸塩薬物スコア，ケトチフェンフマル酸塩薬物スコア	A，A’，B，C	219	14
	フェキソフェナジン塩酸塩累積使用回数，トラマゾリン塩酸塩累積使用回数，ケトチフェンフマル酸塩累積使用回数	C	219	14
	レスキュー薬無使用被験者の割合, Well day の割合, Severe symptom day の割合	A，A’，B，C	219	14
	レスキュー薬 7 日以内使用被験者の割合	C	219	14
	寛解割合	A	219	14
	医師及び被験者による総合評価	D	219	14
	QOL	E，F	219	14

* A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 16 日～3 月 31 日），A’：206-2-1 試験の期間 A と同一の期間（3 月 15 日～3 月 31 日），B：スギ花粉本格飛散期間（2 月 23 日～3 月 25 日），C：スギ花粉全飛散期間（2 月 11 日～4 月 25 日），D：Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日），E：[redacted]月[redacted]日，F：[redacted]月[redacted]日

TNSMS：総合鼻症状薬物スコア，TNOSMS：総合鼻眼症状薬物スコア，TOSMS：総合眼症状薬物スコア，TNSS：総合鼻症状スコア，TOSS：総合眼症状スコア，TNOSS：総合鼻眼症状スコア，TNOMS：総合鼻眼薬物スコア

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 5-1

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

主な被験者背景（FAS）を表 2.7.6.4-7 に示した。

平均年齢は 36.8 歳で，40～49 歳の被験者が 76 例（34.7%）で最も多かった。平均罹病期間は 16.4 年で，罹病期間が 20 年以上の被験者が 72 例（32.9%）で最も多かった。

表 2.7.6.4-7　　主な被験者背景（FAS）

項目		TO-194SL（219 例）
性別	男	101(46.1%)
	女	118(53.9%)
年齢（歳）	12 - 19	20(9.1%)
	20 - 29	44(20.1%)
	30 - 39	54(24.7%)
	40 - 49	76(34.7%)
	50 - 64	25(11.4%)
	Mean ± SD	36.8 ± 11.7
身長（cm）	Mean ± SD	164.96 ± 8.71
体重（kg）	Mean ± SD	60.02 ± 12.33
収縮期血圧（mmHg）	Mean ± SD	114.0 ± 13.4
拡張期血圧（mmHg）	Mean ± SD	71.2 ± 10.9
脈拍数（回/分）	Mean ± SD	70.7 ± 10.0
罹病期間（年）	<5	11(5.0%)
	5≤ <10	32(14.6%)
	10≤ <15	56(25.6%)
	15≤ <20	48(21.9%)
	20≤	72(32.9%)
	Mean ± SD	16.4 ± 8.4
特異的又は非特異的免疫療法の治療歴	無	219(100.0%)
	有	0(0.0%)
既往歴	無	173(79.0%)
	有	46(21.0%)
合併症	無	100(45.7%)
	有	119(54.3%)
スギ特異的 IgE 抗体	Class 3	113(51.6%)
	Class 4	70(32.0%)
	Class 5	29(13.2%)
	Class 6	7(3.2%)

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，括弧内の数値は全例数に対する比率（%）を示す。
引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 5-2

(3) 治療の遵守状況の測定

投与期間を通じての服薬状況は良好であった。

FAS（219 例）では，1 例（0.5%）が 50%以上 80%未満であったが，この 1 例を除き，80%以上の服薬率であった（CTD 5.3.5.4-2 の付録 1 参照）。

FAS の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は，180.5 日であった。

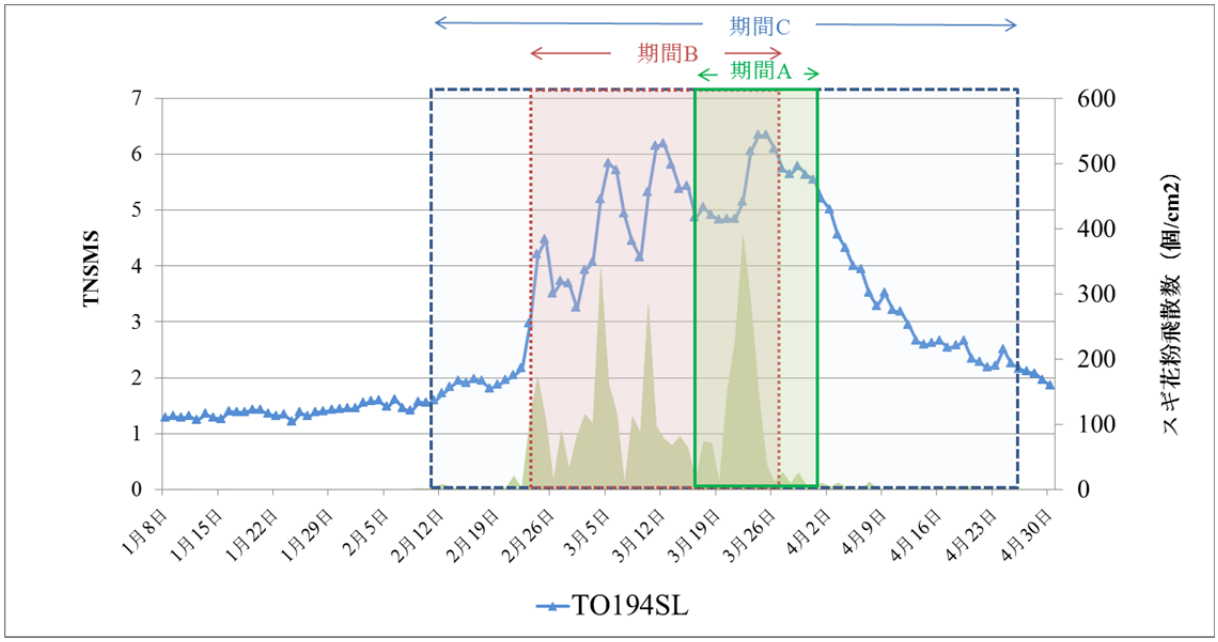
(4) 有効性に関する成績

1) TNSMS の全評価期間の平均値の推移（FAS）

TNSMS の全評価期間（2015 年 1 月 8 日～4 月 30 日）における平均値の推移（FAS）をスギ花粉飛散状況とともに図 2.7.6.4-2 に示した。

TNSMS の平均値は，スギ花粉飛散期間（期間 C）の開始日（2015 年 2 月 11 日）以降，徐々に増加し，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，急激に増加した。その後，TNSMS の平均値は，スギ花粉の飛散量に応じて増減を繰り返した。スギ花粉の飛散量は 3 月 22 日に 2015 年の全評価期間における最大値を示したが, TNSMS の平均値は, その直後の 3 月 24 日及び 25 日に 2015 年の全評価期間における最大値（6.34）を示し，以後，スギ花粉飛散前と同程度の値まで減少した（CTD 5.3.5.4-2 の付録 2 参照）。

図 2.7.6.4-2　　TNSMS の全評価期間における平均値の推移（FAS）



スギ花粉飛散数については，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。

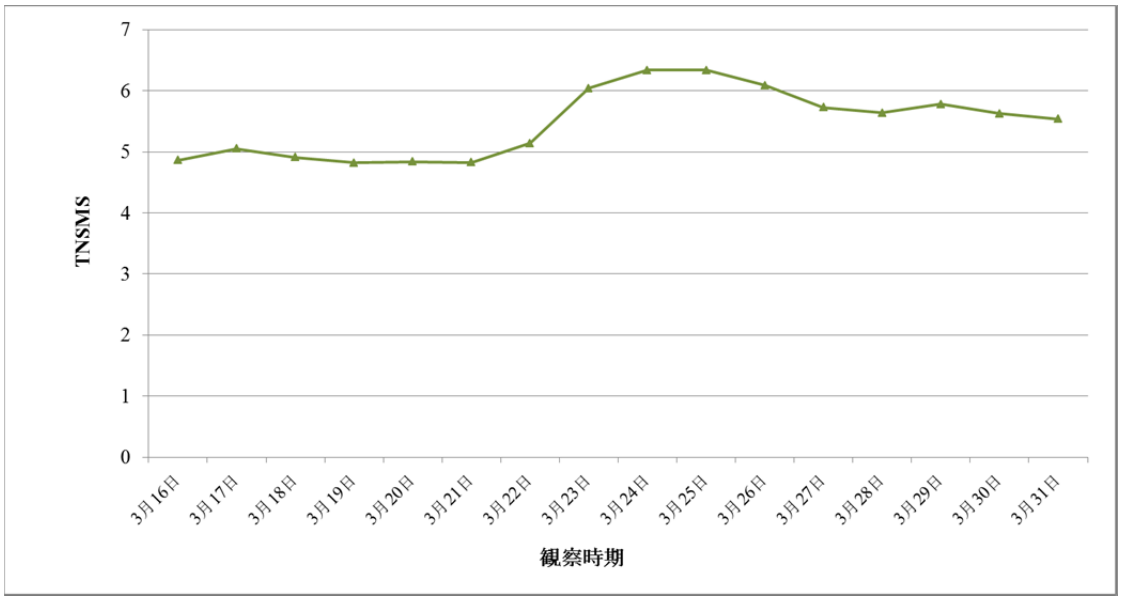
引用元：CTD 5.3.5.4-2 の図 5-1

2) 主要評価項目（期間 A における TNSMS）

期間 A における TNSMS の平均値の推移（FAS）を図 2.7.6.4-3 に示し，期間 A における TNSMS の記述統計量（FAS）を，副次評価項目である期間 A’，B 及び C における TNSMS の記述統計量（FAS）とともに表 2.7.6.4-8 に示した。

期間 A，A’，B 及び C における TNSMS の平均値（FAS）は，5.47，5.47，4.89 及び 3.89 であった。

図 2.7.6.4-3　　期間 A における TNSMS の平均値の推移（FAS）



引用元：CTD 5.3.5.4-2 の図 5-2

表 2.7.6.4-8　　期間 A，A’，B 及び C における TNSMS（FAS）

評価項目	例数	評価期間	平均値±標準偏差	平均値の 95%信頼区間 下限；上限
TNSMS（FAS）	219	A	5.47 ± 3.38	5.02 ; 5.92
	219	A’	5.47 ± 3.36	5.02 ; 5.91
	219	B	4.89 ± 2.79	4.51 ; 5.26
	219	C	3.89 ± 2.24	3.59 ; 4.19

評価期間：A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 16 日～3 月 31 日），A’：206-2-1 試験の期間 A と同一の期間（3 月 15 日～3 月 31 日），B：スギ花粉本格飛散期間（2 月 23 日～3 月 25 日），C：スギ花粉全飛散期間（2 月 11 日～4 月 25 日）

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 5-3

3) 副次評価項目

TNSMS 以外の副次評価項目の記述統計量（FAS）を表 2.7.6.4-9 に示した。

表 2.7.6.4-9　　副次評価項目（FAS）

評価項目	評価期間	例数	平均値±標準偏差	平均値の 95%信頼区間下限；上限
TNOSMS	A	219	7.40 ± 4.87	6.75 ; 8.05
	A’	219	7.41 ± 4.85	6.76 ; 8.05
	B	219	6.73 ± 4.21	6.17 ; 7.29
	C	219	5.18 ± 3.27	4.74; 5.61
TOSMS	A	219	1.94 ± 1.80	1.70 ; 2.18
	A’	219	1.94 ± 1.79	1.70 ; 2.18
	B	219	1.85 ± 1.69	1.62 ; 2.07
	C	219	1.29 ± 1.25	1.12 ; 1.46
TNSS	A	219	5.01 ± 2.60	4.66 ; 5.35
	A’	219	5.01 ± 2.59	4.66 ; 5.35
	B	219	4.52 ± 2.19	4.22 ; 4.81
	C	219	3.63 ± 1.83	3.38 ; 3.87
TOSS	A	219	1.69 ± 1.37	1.51 ; 1.87
	A’	219	1.69 ± 1.36	1.51 ; 1.87
	B	219	1.58 ± 1.22	1.42 ; 1.75
	C	219	1.13 ± 0.96	1.00 ; 1.26
TNOSS	A	219	6.69 ± 3.74	6.20 ; 7.19
	A’	219	6.70 ± 3.72	6.20 ; 7.20
	B	219	6.10 ± 3.21	5.67 ; 6.53
	C	219	4.76 ± 2.61	4.41 ; 5.10
TNOMS	A	219	0.71 ± 1.50	0.51 ; 0.91
	A’	219	0.71 ± 1.49	0.51 ; 0.90
	B	219	0.63 ± 1.30	0.46 ; 0.81
	C	219	0.42 ± 0.88	0.30 ; 0.54
くしゃみスコア	A	219	1.78 ± 0.89	1.66 ; 1.90
	A’	219	1.78 ± 0.88	1.67 ; 1.90
	B	219	1.64 ± 0.75	1.54 ; 1.74
	C	219	1.30 ± 0.62	1.22 ; 1.39
鼻汁スコア	A	219	1.95 ± 1.02	1.82 ; 2.09
	A’	219	1.95 ± 1.02	1.82 ; 2.09
	B	219	1.78 ± 0.88	1.66 ; 1.89
	C	219	1.44 ± 0.73	1.35 ; 1.54
鼻閉スコア	A	219	1.27 ± 0.96	1.14 ; 1.40
	A’	219	1.27 ± 0.95	1.14 ; 1.40
	B	219	1.10 ± 0.81	1.00 ; 1.21
	C	219	0.88 ± 0.68	0.79 ; 0.97
日常生活支障度スコア	A	219	1.31 ± 0.88	1.20 ; 1.43
	A’	219	1.31 ± 0.87	1.20 ; 1.43
	B	219	1.18 ± 0.76	1.08 ; 1.28
	C	219	0.91 ± 0.65	0.82 ; 1.00

評価期間：A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 16 日～3 月 31 日），A’：206-2-1 試験の期間 A と同一の期間（3 月 15 日～3 月 31 日），B：スギ花粉本格飛散期間（2 月 23 日～3 月 25 日），C：スギ花粉全飛散期間（2 月 11 日～4 月 25 日）

TNSMS：総合鼻症状薬物スコア，TNOSMS：総合鼻眼症状薬物スコア，TOSMS：総合眼症状薬物スコア，TNSS：総合鼻症状スコア，TOSS：総合眼症状スコア，TNOSS：総合鼻眼症状スコア，TNOMS：総合鼻眼薬物スコア

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 5-4

表 2.7.6.4-9　　副次評価項目（FAS）　（続き）

評価項目	評価期間	例数	平均値±標準偏差	平均値の 95%信頼区間下限；上限
眼の痒みスコア	A	219	1.07 ± 0.80	0.97 ; 1.18
	A’	219	1.07 ± 0.79	0.97 ; 1.18
	B	219	1.03 ± 0.72	0.93 ; 1.12
	C	219	0.72 ± 0.56	0.65 ; 0.80
涙目スコア	A	219	0.62 ± 0.66	0.53 ; 0.70
	A’	219	0.62 ± 0.66	0.53 ; 0.70
	B	219	0.56 ± 0.59	0.48 ; 0.64
	C	219	0.40 ± 0.45	0.34 ; 0.47
フェキソフェナジン塩酸塩薬物スコア	A	219	0.31 ± 0.71	0.22 ; 0.41
	A’	219	0.31 ± 0.70	0.22 ; 0.40
	B	219	0.24 ± 0.55	0.17 ; 0.31
	C	219	0.16 ± 0.38	0.11 ; 0.22
トラマゾリン塩酸塩薬物スコア	A	219	0.15 ± 0.51	0.08 ; 0.22
	A’	219	0.15 ± 0.51	0.08 ; 0.21
	B	219	0.13 ± 0.39	0.08 ; 0.18
	C	219	0.10 ± 0.31	0.06 ; 0.14
ケトチフェンフマル酸塩薬物スコア	A	219	0.25 ± 0.60	0.17 ; 0.33
	A’	219	0.25 ± 0.60	0.17 ; 0.33
	B	219	0.26 ± 0.61	0.18 ; 0.34
	C	219	0.16 ± 0.38	0.11 ; 0.21

評価項目	評価期間	例数	平均値±標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
フェキソフェナジン塩酸塩の累積使用回数	C	219	5.6±16.5	0	0.0	0.0	3.0	176
トラマゾリン塩酸塩の累積使用回数	C	219	4.9±18.0	0	0.0	0.0	0.0	134
ケトチフェンフマル酸塩の累積使用回数	C	219	7.2±19.7	0	0.0	0.0	3.0	143

評価項目	評価期間	例数	割合（%）	割合の 95%信頼区間
レスキュー薬無使用被験者の割合	A	219	64.8	58.5 ; 71.2
	A’	219	64.8	58.5 ; 71.2
	B	219	59.4	52.9 ; 65.9
	C	219	56.6	50.1 ; 63.2
レスキュー薬 7 日以内使用被験者の割合	C	219	76.7	70.5 ; 82.1

評価項目	評価期間	例数	平均値±標準偏差	平均値の 95%信頼区間下限；上限
Well day 被験者の割合	A	219	34.6 ± 6.8	31.0 ; 38.2
	A’	219	34.4 ± 6.6	31.0 ; 37.8
	B	219	38.5 ± 11.5	34.3 ; 42.7
	C	219	53.7 ± 20.2	49.0 ; 58.3
Severe symptom day 被験者の割合	A	219	20.5 ± 4.0	18.4 ; 22.6
	A’	219	20.4 ± 3.9	18.4 ; 22.4
	B	219	17.4 ± 6.8	14.9 ; 19.9
	C	219	11.8 ± 8.4	9.8 ; 13.7

評価期間：A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 16 日～3 月 31 日），A’：206-2-1 試験の期間 A と同一の期間（3 月 15 日～3 月 31 日），B：スギ花粉本格飛散期間（2 月 23 日～3 月 25 日），C：スギ花粉全飛散期間（2 月 11 日～4 月 25 日）

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 5-4

表 2.7.6.4-9　　副次評価項目（FAS）　（続き）

評価項目		評価期間	例数	割合（%）	割合の 95%信頼区間下限；上限
寛解割合		A	219	23.3	17.7 ; 28.9
補足的寛解割合	1	A	219	42.9	36.4 ; 49.5
	2	A	219	41.1	34.6 ; 47.6
	3	A	219	50.2	43.6 ; 56.9
	4	A	219	61.6	55.2 ; 68.1
	5	A	219	77.6	72.1 ; 83.1
	6	A	219	23.3	17.7 ; 28.9
	7	A	219	43.4	36.8 ; 49.9
	8	A	219	64.4	58.0 ; 70.7
	9	A	219	81.7	76.6 ; 86.9
	10	A	219	7.8	4.2 ; 11.3
	11	A	219	50.7	44.1 ; 57.3

評価項目	評価期間	例数	該当例数（割合*，%）					
			良い	少し良い	普通	少し悪い	悪い	欠測
医師による総合評価	D	219	93（42.7）	71（32.6）	39（17.9）	10（4.6）	5（2.3）	1（－）
被験者による総合評価	D	219	82（37.6）	78（35.8）	26（11.9）	21（9.6）	11（5.0）	1（－）

評価項目	評価期間	例数	該当例数（割合*，%）					
			0 晴れ晴れ	1	2	3	4 泣きたい	欠測
QOL の総括的状態	E	219	6（2.7）	35（16.0）	87（39.7）	74（33.8）	17（7.8）	0（－）
	F	219	15（6.8）	42（19.2）	78（35.6）	64（29.2）	20（9.1）	0（－）

評価項目	評価期間	領域	例数	平均値±標準偏差
QOL の領域別スコア	E	日常生活	218	1.19 ± 1.02
		戸外行動	218	1.33 ± 1.20
		社会生活	218	0.85 ± 0.94
		睡眠	219	1.16 ± 1.23
		身体	217	1.29 ± 1.18
		精神生活	217	1.20 ± 1.13
QOL の領域別スコア	F	日常生活	214	1.20 ± 1.07
		戸外行動	217	1.25 ± 1.27
		社会生活	215	0.88 ± 0.96
		睡眠	216	1.10 ± 1.12
		身体	212	1.26 ± 1.20
		精神生活	214	1.15 ± 1.18

*　欠測を除いた例数を分母として割合を算出した。
評価期間：A：症状ピーク期＋前後 1 週間（3 月 16 日～3 月 31 日），A’：206-2-1 試験の期間 A と同一の期間（3 月 15 日～3 月 31 日），B：スギ花粉本格飛散期間（2 月 23 日～3 月 25 日），C：スギ花粉全飛散期間（2 月 11 日～4 月 25 日），D：Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日），E：[redacted]月[redacted]日，F：[redacted]月[redacted]日
寛解割合の定義：期間 A の TNSMS の平均値が 3 点未満
補足的寛解割合の定義：1：TNSMS が 4 点未満，2：TNOSMS が 5 点未満，3：TNOSMS が 6 点未満，4：TOSMS が 2 点未満，5：TOSMS が 3 点未満，6：TNSS が 3 点未満，7：TNSS が 4 点未満，8：TOSS が 2 点未満，9：TOSS が 3 点未満，10：すべて Well day，11：Severe symptom day が 0 日
引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 5-4

4) 部分集団の検討

1. 年齢区分別

年齢区分別の期間 A における TNSMS の記述統計量を表 2.7.6.4-10 に示した。

成人（18～64 歳）及び小児（12～17 歳）の期間 A における TNSMS の平均値は，5.51 及び 4.73 であり，小児の方がやや低い値を示したが，大きな差ではなかった。

表 2.7.6.4-10　　年齢区分別の期間 A における TNSMS（FAS）

年齢区分	例数	平均値±標準偏差	平均値の 95%信頼区間下限；上限
全体	219	5.47 ± 3.38	5.02 ; 5.92
18～64 歳	206	5.51 ± 3.39	5.05 ; 5.98
12～17 歳	13	4.73 ± 3.17	2.82 ; 6.64

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 5-5

2. スギ特異的 IgE 抗体 Class 別

スギ特異的 IgE 抗体 Class 別の期間 A における TNSMS の記述統計量を表 2.7.6.4-11 に示した。

スギ特異的 IgE 抗体 Class 別に期間 A における TNSMS の平均値を比較したところ, いずれのスギ特異的 IgE 抗体 Class も期間 A における TNSMS の平均値は同程度の値を示した。

表 2.7.6.4-11　　スギ特異的 IgE 抗体 Class 別の期間 A における TNSMS（FAS）

スギ特異的 IgE 抗体 Class	例数	平均値±標準偏差	平均値の 95%信頼区間下限；上限
全体	219	5.47 ± 3.38	5.02 ; 5.92
Class 3	113	5.41 ± 3.62	4.73 ; 6.08
Class 4	70	5.34 ± 3.00	4.63 ; 6.06
Class 5・6	36	5.89 ± 3.32	4.76 ; 7.01

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 5-6

3. 重複感作数別

重複感作数別の期間 A における TNSMS の記述統計量を表 2.7.6.4-12 に示した。

重複感作数別に期間 A における TNSMS の平均値を比較したところ，いずれの重複感作数別も期間 A における TNSMS の平均値は同程度の値を示した。

表 2.7.6.4-12　　重複感作数別の期間 A における TNSMS（FAS）

重複感作数	例数	平均値±標準偏差	平均値の 95%信頼区間下限；上限
全体	219	5.47 ± 3.38	5.02 ; 5.92
0	35	5.75 ± 4.50	4.20 ; 7.30
1・2	124	5.56 ± 3.38	4.96 ; 6.16
3 以上	60	5.10 ± 2.53	4.45 ; 5.76

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 5-7

5) 免疫学的検査

スギ特異的 IgE 抗体及び総 IgE の平均値は，2 週観察日（Visit 3）まで変化は認められなかったが，4 週観察日（Visit 4）で上昇が認められた。その後，Visit 7（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）に最高値を示した後，Visit 10（20[redacted] 年 [redacted] 月上旬観察日）でやや減少し，Visit 13（20[redacted] 年 [redacted] 月観察日）でわずかに上昇した。

スギ特異的 IgG4 抗体の平均値は，2 週観察日（Visit 3）まで変化は認められなかったが，4

週観察日（Visit 4）で上昇が認められ，Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）まで上昇を継続した（CTD 5.3.5.4-2 の付録 3 参照）。

2.7.6.4.5　安全性の評価

(1) 試験薬が投与された被験者数，期間及び用量

期間ごとの試験薬が投与された被験者数を表 2.7.6.4-13 に示した。

本試験において，同意を取得した 256 例のうち，233 例に表 2.7.6.4-1 に記載された用量の TO-194SL 製剤の投与が開始され，全例が安全性解析対象集団となった。

Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）時点で，86.7%の被験者が 36 週間を超える投与を受けた。なお，平均投与日数は，270.5 日であった。

表 2.7.6.4-13　　期間ごとの試験薬が投与された被験者数（安全性解析対象集団）

投与期間*	TO-194SL（233 例）	
	該当例数	割合（%）
≤2 週	2	0.9
2 週< ≤4 週	3	1.3
4 週< ≤8 週	2	0.9
8 週< ≤12 週	2	0.9
12 週< ≤24 週	3	1.3
24 週< ≤36 週	19	8.2
36 週<	202	86.7

*（最終投与日 – 投与開始日 + 1）/ 7 により計算した。なお，Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）までのデータに基づく中間での解析では，完了例の最終投与日を Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）の前日とした。

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-1

(2) 被験者背景

安全性解析対象集団（233 例）の被験者背景の平均年齢は 36.5 歳で，40～49 歳の被験者が 82 例（35.2%）で最も多かった。また，平均罹病期間は 16.3 年で，罹病期間が 20 年以上の被験者が 76 例（32.6%）で最も多かった（CTD 5.3.5.4-2 の表 6-2 参照）。

(3) 有害事象の要約

有害事象を発現した被験者例数の内訳を表 2.7.6.4-14 に示した。

本試験では，被験者 233 例のうち，有害事象が 169 例（72.5%），副作用が 74 例（31.8%）に認められた。

死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

他の重要な有害事象として，試験薬の投与中止に至った有害事象が 4 例（1.7%），試験薬の休薬に至った副作用（試験薬の投与中止に至った有害事象を除く）が 2 例（0.9%）に認められた。

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。本試験に特有の有害事象とした事象（表 2.7.6.4-14 脚注*1，*2 参照）のうち，アナフィラキシー関連症状の副作用が 26 例（11.2%）に，スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる副作用が 59 例（25.3%）に認められた。

表 2.7.6.4-14　　有害事象を発現した被験者例数の内訳

	TO-194SL（233 例）	
	発現例数	発現率（%）
有害事象	169	72.5
副作用	74	31.8
死亡	0	0.0
重篤な有害事象	0	0.0
重篤な副作用	0	0.0
他の重要な有害事象	5	2.1
試験薬の投与中止に至った有害事象	4	1.7
試験薬の休薬に至った副作用（投与中止に至った有害事象を除く）	2	0.9
本試験に特有の副作用		
アナフィラキシー関連症状[*1]	26	11.2
スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる事象[*2]	59	25.3

*1：アナフィラキシー関連症状とした事象（PT）：腹痛，上腹部痛，悪心，嘔吐，息詰まり感，発声障害，呼吸困難，くしゃみ，咽喉刺激感，喉頭刺激感，紅斑，多形紅斑，そう痒症，蕁麻疹，全身性そう痒症

*2：スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる事象（PT）：眼痛，口腔嚢胞，舌変色，唾液腺腫瘤，口腔障害，歯肉の炎症，適用部位蒼白，季節性アレルギー，口腔アレルギー症候群，舌損傷，舌の麻痺，血管拡張，リンパ節炎，リンパ節症，動悸，耳痛，耳不快感，耳そう痒症，眼瞼浮腫，流涙増加，眼そう痒症，腹部不快感，口唇炎，下痢，口内乾燥，消化不良，胃炎，歯肉痛，歯肉腫脹，舌炎，舌痛，口唇浮腫，口唇腫脹，口腔内出血，口腔浮腫，口腔内不快感，口腔粘膜水疱形成，口腔内痛，口内炎，顎下腺腫大，歯肉そう痒症，口腔そう痒症，口の感覚鈍麻，口の錯感覚，口腔粘膜びらん，口腔粘膜紅斑，舌そう痒症，口唇そう痒症，胸部不快感，胸痛，熱感，発熱，口渇，異物感，胃腸炎，歯肉炎，喉頭炎，歯周炎，鼻炎，喘息，咳嗽，咽喉乾燥，喉頭浮腫，喉頭痛，鼻閉，咽頭浮腫，鼻漏，鼻部不快感，アレルギー性咳嗽，喉頭不快感，咽頭紅斑，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，上気道咳症候群，湿疹，発疹，ほてり

*1，*2 に示した事象は 206-2-1 試験の治験総括報告書 初版において定義した事象と同一の事象とした。

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-3

(4) 有害事象の分析

1) 有害事象及び副作用の発現状況

本試験における有害事象及び副作用の発現状況の要約を表 2.7.6.4-15 に示した。

本試験では，被験者 233 例のうち，有害事象が 169 例（72.5%）に 500 件，副作用が 74 例（31.8%）に 139 件認められた。

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(%)
TO-194SL（233 例）	500	169	72.5	139	74	31.8

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-4

2) 有害事象及び副作用の重症度

本試験における有害事象及び副作用の重症度別の発現状況の要約を表 2.7.6.4-16 に示した。

本試験では，重症度が高度の有害事象及び副作用は発現しなかった。

重症度が中等度の有害事象は 9 例（3.9%）に 11 件発現した。本試験で発現したすべての有害事象のうち 97.8%（489 件/500 件）が軽度であった。

重症度が中等度の副作用は 2 例（0.9%）に 4 件（アフタ性口内炎，口腔浮腫・呼吸困難・悪心）発現した。本試験で発現したすべての副作用のうち 97.1%（135 件/139 件）が軽度であった。

表 2.7.6.4-16　　有害事象及び副作用の重症度別の発現状況

	軽度			中等度			高度		
	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)
有害事象	489	165	70.8	11	9	3.9	0	0	0.0
副作用	135	74	31.8	4	2	0.9	0	0	0.0

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-5

3) 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

本試験で発現した有害事象のうち，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 2.7.6.4-17 に示した。

比較的頻度の高い有害事象は 24 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 2.7.6.4-17　　比較的頻度の高い有害事象（発現率 2%以上）

有害事象名（PT）	TO-194SL（233 例）		
	発現件数	発現例数	発現率（%）
鼻咽頭炎	91	61	26.2
上気道の炎症	32	22	9.4
咽頭炎	15	13	5.6
口の錯感覚	13	13	5.6
鼻炎	17	12	5.2
くしゃみ	14	12	5.2
鼻漏	13	12	5.2
咽喉刺激感	12	12	5.2
インフルエンザ	11	11	4.7
耳そう痒症	11	11	4.7
口腔浮腫	10	10	4.3
そう痒症	10	10	4.3
口内炎	13	9	3.9
頭痛	10	9	3.9
口腔内不快感	10	9	3.9
眼そう痒症	9	9	3.9
齲歯	10	8	3.4
腹部不快感	8	7	3.0
気管支炎	8	6	2.6
鼻部不快感	7	6	2.6
下痢	7	5	2.1
アフタ性口内炎	5	5	2.1
背部痛	5	5	2.1
口腔そう痒症	5	5	2.1

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-6

2. 比較的頻度の高い副作用

本試験で発現した副作用のうち，発現率が 2%以上の副作用（比較的頻度の高い副作用）を表 2.7.6.4-18 に示した。

比較的頻度の高い副作用は 10 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 2.7.6.4-18　　比較的頻度の高い副作用（発現率 2%以上）

副作用名（PT）	TO-194SL（233 例）		
	発現件数	発現例数	発現率（%）
口の錯感覚	13	13	5.6
咽喉刺激感	12	12	5.2
口腔浮腫	10	10	4.3
口腔内不快感	10	9	3.9
そう痒症	9	9	3.9
耳そう痒症	9	9	3.9
くしゃみ	9	8	3.4
鼻漏	8	8	3.4
眼そう痒症	6	6	2.6
口内炎	8	5	2.1

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-7

4) SOC 別副作用の解析

5%以上の発現率を示した SOC 別副作用の発現状況を表 2.7.6.4-19 に示した。

SOC 別副作用の発現率は,「胃腸障害」が 18.5%,「呼吸器, 胸郭および縦隔障害」が 10.3%,「皮膚および皮下組織障害」が 5.2%であった。

表 2.7.6.4-19　　SOC 別副作用の発現状況（発現率 5%以上）

副作用名（SOC）	TO-194SL（233 例）		
	発現件数	発現例数	発現率（%）
胃腸障害	58	43	18.5
呼吸器，胸郭および縦隔障害	40	24	10.3
皮膚および皮下組織障害	16	12	5.2

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 5.3.5.4-2 の表 6-8

また，5%以上の発現率を示した SOC 別副作用の内訳（上位 3 つの PT）を表 2.7.6.4-20 に示した。

ほとんどの副作用が投与部位に関連した局所反応であった。

表 2.7.6.4-20　　5%以上の発現率を示した SOC 別副作用の内訳（上位 3 つの PT）

副作用名		TO-194SL（233 例）		
SOC	**PT**	**発現件数**	**発現例数**	**発現率（%）**
胃腸障害		58	43	18.5
	口の錯感覚	13	13	5.6
	口腔浮腫	10	10	4.3
	口腔内不快感	10	9	3.9
呼吸器，胸郭および縦隔障害		40	24	10.3
	咽喉刺激感	12	12	5.2
	くしゃみ	9	8	3.4
	鼻漏	8	8	3.4
皮膚および皮下組織障害		16	12	5.2
	そう痒症	9	9	3.9
	全身性そう痒症	3	3	1.3
	皮膚乾燥	1	1	0.4

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-9

5) 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，試験薬投与開始 2 週以内に 42.4%（59 件/139 件）が発現し，4 週以内では 77.0%（107 件/139 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。

表 2.7.6.4-21　　副作用の期間別発現件数

	≤2 週		2 週< ≤4 週		4 週< ≤8 週		8 週< ≤12 週		12 週< ≤24 週		24 週< ≤36 週		36 週<		計	
	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%	E	E%
TO-194SL（233 例）	59	42.4	48	34.5	18	12.9	9	6.5	4	2.9	0	0.0	1	0.7	139	100.0

E：発現件数，E%：全発現件数に対する割合
引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-10

6) 比較的頻度の高い副作用の発現時期

比較的頻度の高い副作用（発現率が 2%以上）の期間別発現件数を表 2.7.6.4-22 に示した。

比較的頻度の高い副作用は，試験薬投与開始 2 週以内に 44.7%（42 件/94 件）が発現し，4 週以内では全体の 78.7%（74 件/94 件）が発現した。

表 2.7.6.4-22　　比較的頻度の高い副作用（発現率 2%以上）の期間別発現件数

副作用名（PT）	≤2 週	2 週< ≤4 週	4 週< ≤8 週	8 週< ≤12 週	12 週< ≤24 週	24 週< ≤36 週	36 週<	計
口の錯感覚	8	3	0	2	0	0	0	13
咽喉刺激感	10	2	0	0	0	0	0	12
口腔浮腫	0	6	3	1	0	0	0	10
口腔内不快感	1	3	4	2	0	0	0	10
そう痒症	5	2	2	0	0	0	0	9
耳そう痒症	3	5	1	0	0	0	0	9
くしゃみ	7	2	0	0	0	0	0	9
鼻漏	4	3	1	0	0	0	0	8
眼そう痒症	4	2	0	0	0	0	0	6
口内炎	0	4	2	1	1	0	0	8
比較的頻度の高い副作用の合計	42	32	13	6	1	0	0	94

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-11

7) 比較的頻度の高い副作用の初回発現までの期間及び持続期間

比較的頻度の高い副作用（発現率が 2%以上）について，初回発現までの期間及び持続期間を表 2.7.6.4-23 に示した。

初回発現までの期間は，いずれの事象も試験薬投与後比較的早い時期に発現した。

各事象の持続期間には幅が認められた。

表 2.7.6.4-23　　比較的頻度の高い副作用（発現率が 2%以上）の初回発現までの期間及び持続期間

副作用名（PT）	発現例数	初発までの日数（有害事象発現日 - 投与開始日）						持続期間（有害事象転帰日 - 有害事象発現日 + 1）					
		平均	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	平均	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
口の錯感覚	13	18.5	0	3.0	7.0	21.0	78	16.5	1	1.0	7.0	18.0	59
咽喉刺激感	12	9.4	2	7.0	10.0	12.5	15	25.6	1	7.0	17.0	43.5	84
口腔浮腫	10	31.7	16	17.0	22.5	39.0	82	18.3	6	8.0	9.0	20.0	68
口腔内不快感	9	30.4	12	14.0	28.0	36.0	66	41.7	3	9.0	16.0	23.0	252
そう痒症	9	16.2	0	9.0	11.0	25.0	38	35.6	1	5.0	9.0	34.0	194
耳そう痒症	9	15.4	0	12.0	15.0	17.0	29	56.0	2	8.0	33.0	45.0	264
くしゃみ	8	9.8	0	2.5	10.0	15.0	23	33.3	1	5.0	22.5	57.5	95
鼻漏	8	14.4	0	4.5	12.5	21.0	39	33.0	1	2.0	23.5	57.0	98
眼そう痒症	6	11.2	1	7.0	11.0	18.0	19	12.7	1	1.0	7.0	14.0	46
口内炎	5	22.8	19	21.0	22.0	23.0	29	5.4	4	4.0	4.0	6.0	9

Q1 : 25 パーセント点，Q3 : 75 パーセント点
同一の PT に，初発までの日数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 5.3.5.4-2 の表 6-12

8) 本試験特有の有害事象及び副作用

1. アナフィラキシー関連症状の発現状況

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。

アナフィラキシー関連症状の有害事象は 33 例（14.2%）に 54 件，副作用は 26 例（11.2%）に 36 件認められた（表 2.7.6.4-24）。アナフィラキシー関連症状の副作用で発現頻度が高い事象は咽喉刺激感（12 例，5.2%）であった（CTD 5.3.5.4-2 の付録 6 参照）。発現したアナフィラキシー関連症状は，本剤の安全性において特に問題となる有害事象ではないと考えられた。

表 2.7.6.4-24　　アナフィラキシー関連症状の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(%)
TO-194SL（233 例）	54	33	14.2	36	26	11.2

アナフィラキシー関連症状とした事象（PT）：腹痛，上腹部痛，悪心，嘔吐，息詰まり感，発声障害，呼吸困難，くしゃみ，咽喉刺激感，喉頭刺激感，紅斑，多形紅斑，そう痒症，蕁麻疹，全身性そう痒症
アナフィラキシー関連症状とした事象は，206-2-1 試験の治験総括報告書 初版において定義した事象と同一の事象とした。
引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-13

2. スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる事象の発現状況

スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる有害事象は 90 例（38.6%）に 177 件，副作用は 59 例（25.3%）に 93 件認められた（表 2.7.6.4-25）。発現した副作用のほとんどが投与部位に関連した局所反応であった（CTD 5.3.5.4-2 の付録 7 参照）。

表 2.7.6.4-25　スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられ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(%)
TO-194SL（233 例）	177	90	38.6	93	59	25.3

スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる事象（PT）：眼痛，口腔嚢胞，舌変色，唾液腺腫瘤，口腔障害，歯肉の炎症，適用部位蒼白，季節性アレルギー，口腔アレルギー症候群，舌損傷，舌の麻痺，血管拡張，リンパ節炎，リンパ節症，動悸，耳痛，耳不快感，耳そう痒症，眼瞼浮腫，流涙増加，眼そう痒症，腹部不快感，口唇炎，下痢，口内乾燥，消化不良，胃炎，歯肉痛，歯肉腫脹，舌炎，舌痛，口唇浮腫，口唇腫脹，口腔内出血，口腔浮腫，口腔内不快感，口腔粘膜水疱形成，口腔内痛，口内炎，顎下腺腫大，歯肉そう痒症，口腔そう痒症，口の感覚鈍麻，口の錯感覚，口腔粘膜びらん，口腔粘膜紅斑，舌そう痒症，口唇そう痒症，胸部不快感，胸痛，熱感，発熱，口渇，異物感，胃腸炎，歯肉炎，喉頭炎，歯周炎，鼻炎，喘息，咳嗽，咽喉乾燥，喉頭浮腫，喉頭痛，鼻閉，咽頭浮腫，鼻漏，鼻部不快感，アレルギー性咳嗽，喉頭不快感，咽頭紅斑，口腔咽頭不快感，口腔咽頭痛，上気道咳症候群，湿疹，発疹，ほてり
スギ抗原によるアレルギー関連反応と考えられる事象は，206-2-1 試験の治験総括報告書 初版において定義した事象と同一の事象とした。
引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-14

(5) 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

死亡例はなかった。

2) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象はなかった。

3) 他の重要な有害事象

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 2.7.6.4-26 に示した。

本試験では，投与中止の原因となった有害事象が，4 例（1.7%）に 10 件発現した。

投与中止の原因となった有害事象 4 例 10 件は試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 2 例 3 件あり，アフタ性口内炎，口腔浮腫・呼吸困難であった。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の転帰は，いずれも回復であった。

表 2.7.6.4-26　　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	性別/年齢	有害事象名（PT）	重症度	発現日（Day*1）	中止日（Day*1）	因果関係*2	転帰日（Day*1）	転帰
[redacted]#	女性/4[redacted]	アフタ性口内炎	中等度	9	19	あるかも	43	回復
		上腹部痛	軽度	9	19	あるかも	26	回復
[redacted]	女性/2[redacted]	好酸球数増加	軽度	29	69	あり	51	回復
FA†	女性/2[redacted]	口腔浮腫	中等度	22	24	あり	29	回復
		呼吸困難	中等度	23	24	あり	25	回復
[redacted]#	女性/4[redacted]	口腔咽頭痛	軽度	1	11	あるかも	4	回復
		動悸	軽度	2	11	あるかも	4	回復
		浮動性めまい	軽度	2	11	あるかも	5	回復
		口腔そう痒症	軽度	4	11	あり	5	回復
		くしゃみ	軽度	4	11	あり	5	回復

重篤な有害事象を除く。
*1　試験薬投与開始日を 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
#　被験者からの中止の申し出（有害事象の発現）により試験を中止した症例
引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-15

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（重篤な有害事象及び投与中止の原因となった有害事象を除く）の一覧を表 2.7.6.4-27 に示した。

本試験では，休薬の原因となった副作用が，2 例（0.9%）に 3 件発現した。

休薬の原因となった副作用 2 例 3 件のうち，重症度が中等度であった副作用が 1 例 1 件（悪心）あったが，他の副作用はいずれも軽度であった。

休薬の原因となった副作用の転帰は，1 例 2 件（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）は未回復，1 例 1 件は回復であった。

表 2.7.6.4-27　　休薬の原因となった副作用の一覧

被験者識別コード	性別/年齢	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*3（Day*1）	転帰
[redacted]	男性/4[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	100	91	あるかも	260	未回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	100	91	あるかも	260	未回復
FA†	女性/2[redacted]	悪心	中等度	23	1	あり	24	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　試験薬投与開始日を 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
*3　転帰が回復以外の場合は，転帰を確認した日
引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-16

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の考察

本試験において死亡例及びその他の重篤な有害事象はなかった。他の重要な有害事象のいずれもが，本剤の安全性において特に問題となる有害事象ではないと考えられた。

†：情報公開時に置き換えた

(6) 臨床検査

1) 臨床検査値異常

試験開始前に製造販売後臨床試験依頼者が臨床検査項目の異常値の基準を規定し，本基準に抵触した検査値を臨床検査値異常として集計した。本試験で認められた臨床検査値異常のうち，2%以上の発現率を示した臨床検査値異常を表 2.7.6.4-28 に示した。

これらの臨床検査値異常のうち，試験責任医師により有害事象と判定されたものが数件見られたが，いずれも重症度は軽度であった。

表 2.7.6.4-28　　2%以上の発現率を示した臨床検査値異常の発現状況

検査項目及び異常の方向	TO-194SL（233 例）		
	発現件数	発現例数	発現率（%）
γ-GTP 増加	18	8	3.4
ALT（GPT）増加	11	7	3.0
リンパ球減少	8	7	3.0
好酸球増加	5	5	2.1

引用元：CTD 5.3.5.4-2 の表 6-17

2) 試験期間を通しての臨床検査値

1. 血液学的検査値

血液学的検査値の推移において好酸球以外の検査値には，特記すべき変化は認められなかった。好酸球の平均値は，4 週観察日（Visit 4）で投与開始日（Visit 2）と比較して軽度の上昇が認められたが，Visit 7（20[redacted]年[redacted]月観察日）で投与開始日（Visit 2）と同程度の値に戻り，Visit 13（20[redacted]年[redacted]月観察日）までほぼ同じ値で推移した。

また，被験者ごとの血液学的検査値の XY プロット（投与開始日と Visit 13）には，特記すべき変化は認められなかった。

2. 血液生化学的検査

個々の血液生化学的検査値の平均値の推移には，特記すべき変化は認められなかった。

また，被験者ごとの血液生化学的検査値の XY プロット（投与開始日と Visit 13）には，特記すべき変化は認められなかった。

3) 臨床検査値の評価のまとめ

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，検査値の推移で一過性の軽度の増加を示した。このような変化はアレルゲン免疫療法薬である本剤特有の変化と考えられるが，変化の程度から本剤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，本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。

(7) バイタルサイン

特筆すべき変動は認められなかった。

(8) 安全性のまとめ

スギ花粉症患者を対象として実施した本試験において，死亡，その他の重篤な有害事象は認

められなかった。また, 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。

他の重要な有害事象とした試験薬の投与中止の原因となった有害事象は 4 例に 10 件, 休薬の原因となった副作用は 2 例に 3 件発現したが，いずれも，本剤の安全性において特に問題となる有害事象ではないと考えられた。

有害事象は 169 例（72.5%）に 500 件，副作用は 74 例（31.8%）に 139 件認められた。重症度が高度の副作用は認められず，重症度が中等度の副作用が 2 例（0.9%）に 4 件（アフタ性口内炎，口腔浮腫・呼吸困難・悪心）発現し，これら以外はすべて軽度であった。

臨床検査，バイタルサインにおいて，臨床的に重要な異常はないと判断した。

以上のことから，TO-194SL 製剤の安全性に問題はないと考えられた。