

審議結果報告書

平成 26 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000JAU/mL、
同皮下注「トリイ」100,000 JAU/mL
[一 般 名] なし
[申 請 者 名] 鳥居薬品株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 24 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 11 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 26 年 11 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000 JAU/mL、同皮下注「トリイ」100,000 JAU/mL
[一 般 名]	なし
[申 請 者 名]	鳥居薬品株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 24 日
[剤形・含量]	1 バイアル（2 mL）中にコナヒョウヒダニエキス（10,000 AU/mL）0.1 mL 及びヤケヒョウヒダニエキス（10,000 AU/mL）0.1 mL、又はコナヒョウヒダニエキス（10,000 AU/mL）1 mL 及びヤケヒョウヒダニエキス（10,000 AU/mL）1 mL を含有する水性注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 11 月 14 日

[販 売 名] 治療用ダニアレルゲンエキスパ下注「トリイ」10,000 JAU/mL、同
皮下注「トリイ」100,000 JAU/mL
[一 般 名] なし
[申 請 者 名] 鳥居薬品株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 24 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎及び気管支喘息に対する減感作療法における本剤の有効性は示されているものと判断する。本剤の安全性については、既承認の減感作療法製剤と同様に、アナフィラキシー等の重篤な全身性反応に対する安全対策を徹底する必要があると考える。また、製造販売後調査において、使用実態下でのアナフィラキシーの発現状況等について更に検討する必要があると考える。

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

[効能・効果] ダニ抗原による下記アレルギー性疾患に対する減感作療法
アレルギー性鼻炎、気管支喘息

[用法・用量] 減感作療法の実施に際し、ダニアレルゲンに陽性の患者に皮内反応テストを行い、皮内反応閾値を求める。その閾値及びその時々
の患者の症状に応じ、初回投与濃度及び量、初回後の投与濃度又は量、投与回数、投与間隔並びに維持量は適宜定める。

1. 閾値の求め方

本剤を診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」で、1000、100、10、1、0.1 及び 0.01 JAU/mL に用時希釈し、さらに患者の症状に応じて低濃度に順次希釈する。最も低濃度の液から 0.02 mL ずつ皮内に注射し、その反応を皮内反応判定基準に従って判定する。陽性反応を呈した最低濃度（最大希釈度）をもってその患者のアレルゲンに対する閾値とする。

2. 初回投与濃度

患者のアレルゲンに対する閾値の濃度、若しくは患者の症状の程度によってさらにこの濃度の 1/10 又は 1/100 の濃度を初回投与濃度

とする。

3.投与法

通常、初回投与量として 0.02～0.05 mL を皮下に注射する。初回後の投与量は 1 週 1～2 回約 50%ずつ増量し、0.5 mL に至れば 10 倍濃度の液 0.05 mL にかえて同様に増量しながら投与を続け次第に高濃度の液に移り、維持量に達したら 2 週に 1 回の注射を数回行い、その後は 1 ヶ月に 1 回とする。

4.増量及び投与回数

各回の投与後の患者の状態を問診し、その結果に応じて次回投与量を増減する。

例えば前回の注射により、喘息発作、全身性蕁麻疹及び鼻症状・眼症状を主とした臨床症状の増悪を起こし、また過大な局所反応を生じたときには増量を見合わせる。

また、増量期間中の投与間隔は通常 1 週 1～2 回であるが、間隔が長引いた場合には増量せずに直前の投与濃度の 1/10 又は 1/100 の濃度の液を投与する。

5.維持量

患者において投与可能な最高用量をもって維持量とするが、患者のその時々症状に応じて減量する等適宜投与量を定める。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 10 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名]	治療用標準化ダニエキスパ下注「トリイ」1,000 AU/mL、同皮下注「トリイ」10,000 AU/mL (申請時)
[一 般 名]	なし
[申 請 者 名]	鳥居薬品株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 24 日
[剤形・含量]	1 バイアル (2 mL) 中にコナヒョウヒダニエキス (10,000 AU/mL) 0.1 mL 及びヤケヒョウヒダニエキス (10,000 AU/mL) 0.1 mL、又はコナヒョウヒダニエキス (10,000 AU/mL) 1 mL 及びヤケヒョウヒダニエキス (10,000 AU/mL) 1 mL を含有する水性注射剤
[申請時効能・効果]	ダニアレルギー性鼻炎 (減感作療法) ダニアレルギー性気管支喘息 (減感作療法)
[申請時用法・用量]	減感作療法の実施に際し、ダニアレルゲンに陽性の患者に皮内反応テストを行い、皮内反応閾値を求める。その閾値及びその時々 の患者の症状に応じ、初回投与濃度及び量、初回後の投与濃度又は量、 投与回数、投与間隔並びに維持量は適宜に定め得る。 1.閾値の求め方 本剤を診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」で、100、10、 1、0.1、0.01 及び 0.001 AU/mL に用時希釈し、さらに患者の症状に 応じて低濃度に順次希釈する。最も低濃度の液から 0.02 mL ずつ皮 内に注射し、その反応を皮内反応判定基準に従って判定する。陽性 反応を呈した最低濃度 (最大希釈度) をもってその患者のアレルゲ ンに対する閾値とする。 2.初回投与濃度 患者のアレルゲンに対する閾値の濃度、若しくは患者の症状の程度 によって更にこの濃度の 1/10 又は 1/100 の濃度を初回投与濃度と する。 3.投与法 通常、初回投与量として 0.02~0.05 mL を皮下に注射する。初回後 の投与量は 1 週 1~2 回約 50%ずつ増量し、0.5 mL に至れば 10 倍 濃度の液 0.05 mL にかえて同様に増量しながら投与を続け次第に 高濃度の液に移り、維持量に達したら 2 週に 1 回の注射を数回行 い、その後は 1 ヶ月に 1 回とする。

4.増量及び投与回数

各回の投与後の患者の状態を問診し、その結果に応じて次回投与量を増減する。

例えば前回の注射により、喘息発作、全身性蕁麻疹及び鼻症状・眼症状を主とした臨床症状の増悪を起こし、また過大な局所反応を生じたときには増量を見合わせる。

また、増量期間中の投与間隔は通常 1 週 1～2 回であるが、間隔が長引いた場合には増量せずに直前の投与濃度の 1/10 又は 1/100 の濃度の液を投与する。

5.維持量

患者において投与可能な最高用量をもって維持量とするが、患者のその時々症状に応じて減量する等適宜投与量を定める。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

減感作療法は、国内外診療ガイドライン等において、適量の原因アレルゲンを継続して投与することにより、アレルゲンに対する免疫学的な耐性の増強を獲得することを目的とした治療法であり、減感作療法を長期に実施することにより患者の免疫学的な異常反応の改善が期待できるため、鼻炎や気管支喘息等のアレルギー性疾患を根治又は長期寛解させることが可能な治療法とされている（鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版、WHO position paper: *Allergy*. 53: 1-42, 1998、以下、「WHO position paper 1997」）。本邦では、アレルゲンとして、ハウスダスト、スギ花粉、アカマツ花粉、ホウレン草花粉、ブタクサ花粉、そば粉、キヌ、綿、真菌類を含有する皮下注射による減感作療法（subcutaneous immunotherapy、以下、「SCIT」）製剤が承認されている。

本剤は、室内塵ダニ（House dust mite、以下、「HDM」）であるコナヒョウヒダニ *Dermatophagoides farinae*（以下、「*Der far*」）及びヤケヒョウヒダニ *Dermatophagoides pteronyssinus*（以下「*Der pte*」）から各々抽出し、調整したコナヒョウヒダニエキス 10,000 AU/mL¹及びヤケヒョウヒダニエキス 10,000 AU/mL¹を等量混合した液剤であり、デンマーク ALK-Abelló 社（以下、「ALK 社」）により開発された、ダニを原因アレルゲンとするアレルギー性鼻炎及びアレルギー性気管支喘息に対する SCIT 製剤である。

¹ AU（Allergy Units）：アレルギー性疾患患者の皮膚試験に基づき米国食品医薬品局（FDA）により設定されたアレルゲン活性単位。FDA が提供する標準品との総アレルゲン活性の相対比較（ヒト血清を用いた ELISA 阻止試験）より各薬剤の表示値が決定される。

アレルギー性疾患において、HDM は主たる原因アレルゲンの一つであり、HDM の中でも、チリダニ科ヒョウヒダニ類の *Der far* 及び *Der pte* の 2 種が主要アレルゲンとされている。本邦では、ハウスダストより抽出したハウスダストエキス（治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト 1 : 10、同皮下注「トリイ」ハウスダスト 1 : 100）が 1963 年より販売されており、ダニによるアレルギー性疾患に対する SCIT に用いられてきた。しかしながら、医療現場より、ハウスダストにはダニ以外の成分も含まれるため、ダニ成分の活性は低いことが指摘されており、ダニエキス自体を成分とする SCIT 製剤の早期開発が要望されていること等を踏まえ、本剤の開発が進められた。

海外において、本剤は、2014 年 10 月現在、米国（1991 年承認）、カナダ及びメキシコの 3 カ国で承認されている。また、ALK 社が製造する本剤と同じ有効成分を有する SCIT 製剤が欧州を含む 13 カ国で承認されている。

本邦における本剤の臨床開発は、申請者である鳥居薬品株式会社により 20 年 月より開始された。申請者は、HDM SCIT の有効性を示唆する複数の臨床研究が報告されていること、国内外診療ガイドライン（WHO Position Paper 1997. <Allergy. 53: 1-42, 1998>、Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma 2008 update. <Bousquet J et al. Allergy. 63: 8-160, 2008>、鼻アレルギー診療ガイドライン 2013 年版、喘息予防・管理ガイドライン 2012 等）及び教科書等において HDM SCIT はアレルギー性疾患に対する治療法として有効である旨の記載があり、本剤及び本剤と同じ有効成分を含有する HDM SCIT 製剤は海外においてアレルギー性鼻炎及びアレルギー性気管支喘息に対して長年にわたって使用されていること等から、HDM SCIT の有効性については説明可能と判断しており、今般の申請に当たり、本剤の有効性の検証を目的とした臨床試験は実施されていない。一方、本剤の本邦における使用実績はないことから、本剤の安全性の検討を主目的とする非盲検非対照試験 1 試験が実施され、今般、当該試験成績に基づき、HDM アレルギー性鼻炎及び HDM アレルギー性気管支喘息に対する本剤の安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。なお、本剤と同様の原薬を用いたアレルギー性疾患のアレルゲンの確認のための診断薬があわせて製造販売承認申請されている。

なお、本剤の販売名については、医療過誤の防止等の観点により、申請時の「治療用標準化ダニエキス皮下注「トリイ」1,000 AU/mL」及び「治療用標準化ダニエキス皮下注「トリイ」10,000 AU/mL」から、「治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000 JAU/mL」² 及び「治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」100,000 JAU/mL」²に変更される予定である。

2. 品質に関する資料

² JAU（Japanese Allergy Units）：HDM 感作陽性者（IgE Class 2 以上）の皮膚試験に基づき一般社団法人日本アレルギー学会により設定された国内独自のアレルゲン活性単位。Der f 1 と Der p 1 の合計濃度が 22.2～66.7 µg/mL 含まれるエキスを 100,000 JAU/mL と表示することが定義されている。なお、原薬の表示量として用いられているアレルゲン活性単位である 1 AU/mL は 10 JAU/mL に相当する。

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬であるコナヒョウヒダニエキス(10,000 AU/mL)及びヤケヒョウヒダニエキス(10,000 AU/mL)(以下、「原薬」)は、培養したコナヒョウヒダニ *Dermatophagoides farinae* (以下、「*Der far*」) からグリセリンを含む水溶液で抽出した *Der f 1*³、*Der f 2*⁴等、及び培養したヤケヒョウヒダニ *Dermatophagoides pteronyssinus* (以下、「*Der pte*」) からグリセリンを含む水溶液で抽出した *Der p 1*⁵、*Der p 2*⁶等のアレルゲンを含む淡黄褐色澄明の液体であり、それぞれ、性状、含量()、pH、無菌、()、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(以下、「SDS-PAGE」)、液体クロマトグラフィー(以下、「HPLC」)による抽出物プロファイル、紫外可視吸光スペクトルについて検討されている。

2) 製造方法

原薬は、種毎に、培養された *Der far* 及び *Der pte* を各々出発物質とし、粉碎、抽出・保存剤添加、清澄ろ過、無菌ろ過の工程により製造される。抽出・保存剤添加工程においてグリセリン、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、液状フェノール、水酸化ナトリウム、塩酸、注射用水が用いられている。抽出・保存剤添加及び無菌ろ過工程が重要工程とされている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、pH、無菌、(HPLC)、(滴定終点検出法)、定量法()、()が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	5℃、遮光	ガラス容器 +ゴム栓	12ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	25℃、遮光	ガラス容器 +ゴム栓	6ヵ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ガラス容器に入れ遮光下 2～8℃で保存するとき、12

³ *Der far* より抽出した糞由来の主要アレルゲンの一つ。

⁴ *Der far* より抽出した虫体由来の主要アレルゲンの一つ。

⁵ *Der pte* より抽出した糞由来の主要アレルゲンの一つ。

⁶ *Der pte* より抽出した虫体由来の主要アレルゲンの一つ。

ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤には、グリセリン、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、液状フェノール、水酸化ナトリウム、塩酸、注射用水が添加剤として含まれており、10,000 JAU/mL 2mL 製剤（1 mL 中 *Der far* エキス 500 AU+*Der pte* エキス 500 AU）及び 100,000 JAU/mL 2mL 製剤（1 mL 中 *Der far* エキス 5,000 AU+*Der pte* エキス 5,000 AU）がある。

2) 製造方法

製剤は、原薬混合、清澄ろ過、無菌ろ過、充填の工程により製造される。原薬混合及び無菌ろ過工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（ 、 、 ⁷⁾）、性状（外観）、pH、不溶性異物、無菌、定量法（ 、 、 ）が設定されている。なお、審査の過程において、不溶性微粒子が製剤の規格及び試験方法に設定された。

4) 製剤の安定性

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

表 2 製剤の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	100,000 JAU/mL 2 mL 皮下注用製剤	パイロット 3 ロット	5℃、遮光	ガラスバイアル +ゴム栓	18 ヶ月
加速試験		パイロット 3 ロット	25℃、遮光	ガラスバイアル +ゴム栓	6 ヶ月
長期保存試験	10,000 JAU/mL 2 mL 皮下注用製剤	パイロット 3 ロット	5℃、遮光	ガラスバイアル +ゴム栓	18 ヶ月
加速試験		パイロット 3 ロット	25℃、遮光	ガラスバイアル +ゴム栓	6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、ブチルゴム製のゴム栓付き無色ガラスバイアルに充てんし、紙箱に入れ遮光下 2～8℃で保存するとき、18 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

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

(1) タンパク質の管理について

機構は、原薬に含有されると考えられるアレルゲンタンパク質の管理の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

Der far 及び *Der pte* に含まれるアレルゲンタンパク質として 20 種類が報告されている。そのうち糞由来の *Der f 1* 及び *Der p 1* と虫体由来の *Der f 2* 及び *Der p 2* が、ダニ抽出物中で他のアレルゲンよりも高濃度に含まれること及び患者がこれらに感作される頻度が高いことから、*Der far* 及び *Der pte* の主要アレルゲンと考えられている (Platts-Mills TAE et al. *J Allergy Clin Immunol.* 100: S1-S24, 1997、Lockey RF et al. *Allergens and Allergen Immunotherapy*, 4th Edition、安枝. アレルギー. 57: 807-815, 2008)。また、*Der pte* 製剤において主要アレルゲン量 (*Der p 1* 及び *Der p 2*) と総アレルゲン活性の間に正の相関があることも報告されている (Larenas-Linnemann D et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 107 : 448-458.e3, 2011)。

有効性確保の観点から、原薬では室内塵ダニ (House dust mite、以下、「HDM」) [] を用いた [] を規格として設定し、活性を有するタンパク質を包括して管理し、製剤では、[] である []、[]、[] ([] 及び []) の含量規格を設定し管理している。

安全性の観点からは、出発物質である *Der far* 及び *Der pte* は、医薬品の管理に準じた環境下で継代培養を行っており、使用する培地の品質や出発物質中の残留量等が管理されている。なお、HDM (*Der far* 及び *Der pte*) は自然界に存在する生物であり、その虫体や糞体に暴露された環境でヒトは生活していることから、HDM に含まれる成分の安全性を担保するための規格の設定は不要と考えており、タンパク質を含め、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると考える。

機構は、以上の対応に加え、主要なアレルゲンタンパク質以外のタンパク質も含めた製剤の品質プロファイルを適切に管理するため、製剤の規格にタンパク質含量を設定する必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

10,000 JAU/mL 製剤ではタンパク質含量が低いことや添加物の影響によりタンパク質含量を正確に定量できないことから、タンパク質含量を製剤の規格として設定することは困難である。一方で製剤の製造工程中の 100,000 JAU/mL 相当の中間製品のタンパク質含量の定量は可能であることから、中間製品における工程管理試験としてタンパク質含量を設定することとする。なお、中間製品以降の無菌ろ過工程の前後において、タンパク質プロファイルは変わらないことを確認しており、中間製品のタンパク質含量を工程管理試験として設定することで製剤の品質を適切に管理することは可能と考える。

機構は、以上の対応について了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、本剤と治療用アレルゲンエキスパ下注「トリイ」ハウスダスト 1:10（以下、「既存ハウスダストエキス」）の力価比較に関する試験成績が提出された。

皮下注射による減感作療法（subcutaneous immunotherapy、以下、「SCIT」）の作用機序は明確にされていないものの、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性気管支喘息に対する有用性は広く認識されていること（「4. (i) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）、本剤及び本剤と同じ有効成分を含有する室内塵ダニ（House dust mite、以下、「HDM」）SCIT 製剤は、既に海外で承認されており豊富な臨床使用経験があること、及び既存 HDM エキスを用いた一般薬理試験（アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ申請資料参照）において、安全性に懸念を及ぼす作用の徴候は認められていない等の理由から、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は新たに実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 力価測定試験（4.2.1.1.1）

HDM アレルギー陽性ヒト血清を用いた ELISA 阻止法により、本剤及び既存ハウスダストエキスの総アレルゲン活性が測定された。いずれも希釈濃度依存的な反応曲線が得られ、既存ハウスダストエキス 1 mL あたり本剤 ■■■ AU/mL に相当する力価を有していると推定された。

以上より、申請者は、本剤及び既存ハウスダストエキスが、HDM アレルギー陽性ヒト血清中の抗原特異的 IgE と反応することが示され、本剤（10000 AU/mL）は既存ハウスダストエキスより約 100 倍高い力価を有していると説明している。

<審査の概略>

機構は、本剤の作用機序は明らかではないものの、提出された非臨床薬理試験成績より、本剤の HDM アレルギー陽性ヒト血清中の抗原特異的 IgE に対する反応性から、本剤の薬効は期待できると判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

スギ花粉の主要アレルゲンである Cry j 1 の標識体を用いたラット単回皮下投与試験（「シダトレンスギ花粉舌下液 2,000 JAU/mL ボトル他」審査報告書参照）、ブタクサ花粉の主要

アレルゲンである Amb a 1 (Antigen E) の標識体を用いたラット単回皮下投与試験 (Leeling JL et al. *Allergy*. 34: 339-344, 1979) 等の結果から、皮下投与されたアレルゲンタンパク質の血中への移行はわずかであることが示唆され、血中のアレルゲンタンパク質濃度の測定は困難と考えられるとの理由から、吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験は新たに実施されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験として、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。また、本剤とは異なる水系抽出 HDM アレルゲンエキスをを用いた舌下投与による反復投与毒性試験が参考資料として提出されている。臨床投与経路である皮下投与により実施された試験は、*in vivo* 小核試験及び胚・胎児発生に関する試験であり、小核試験においては急性毒性についても評価された。なお、本剤及び本剤と同じ有効成分を含有する HDM SCIT 製剤は既に海外で承認されており、ヒトにおける安全性プロファイルは概ね明らかにされているとの理由から、皮下投与による反復投与毒性試験は実施されていない。また、ヒトは常時 HDM アレルゲンに暴露されており、海外における HDM SCIT 製剤による治療において、がん原性が示唆される副作用は報告されていないとの理由から、がん原性試験は実施されていない。

(1) 反復投与毒性試験

1) マウスにおける 26 週間舌下投与試験 (参考資料 4.2.3.2.1)

雌雄 CD-1 マウスに、本剤とは異なる水系抽出 HDM アレルゲンエキス 0 (蒸留水)、0.9、3.5 又は 14 DU⁸/body/日 が 26 週間舌下投与⁹された。死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査値、生殖器を含む病理組織学的検査等において、水系抽出 HDM アレルゲンエキス投与による影響は認められなかった。本試験の無毒性量は最高用量である 14 DU⁸/body/日 (467 DU/kg/日¹⁰) と判断されており、水系抽出 HDM アレルゲンエキスの舌下投与による減感作療法 (sublingual immunotherapy、以下、「SLIT」) 製剤の臨床試験における最高臨床用量である 12 DU/body/日 (0.24~0.4 DU/kg/日¹¹) の 1900 倍超と推定されている。

(2) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1~2、4.2.3.3.2.2)

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞

⁸ 本剤 200 AU に含まれる主要アレルゲン含量 (理論値) は、舌下錠 12 DU に含まれる主要アレルゲン含量 (理論値) のおよそ 10 分の 1 である。

⁹ マウスの舌下における最大投与可能量は 5 µL/body であり、水系抽出 HDM アレルゲンエキスの最大調整可能濃度が 1400 DU/mL であることから、14 DU/body/日の投与方法は、5~20 分間隔で 2 回に分けられて投与された。

¹⁰ マウスの体重を 30 g として換算。

¹¹ ヒト体重を 30~50 kg として換算。

(CHL/IU) を用いた染色体異常試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施され、本剤は遺伝毒性を示さないと判断されている。ラット *in vivo* 小核試験における主な所見は、溶媒¹²に含まれるグリセリンに起因すると考えられる一過性の赤色尿であった。

、申請者は、
本剤においては、遺伝毒性について問題はないものと考察している。

(3) 生殖発生毒性試験

HDM アレルゲンエキスの生殖発生毒性評価において実施された試験は、マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験であり、水系抽出 HDM アレルゲンエキスを皮下投与することにより実施されている。受胎能及び着床までの初期胚発生については、マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験において生殖器の病理組織学的変化は認められなかったとの理由から、試験は実施されていない。出生前及び出生後の発生並びに母体機能については、減感作療法を受けた妊婦及びその出生児に関する疫学的情報 (Metzger WJ et al. *J Allergy Clin Immunol.* 61: 268-272, 1978、Shaikh WA. *Clin Exp Allergy.* 23: 857-860, 1993、Shaikh WA. *Allergy.* 67: 741-743, 2012)、本剤の海外製造販売後安全性情報、SLIT 用製剤の治験における安全性情報より、明らかな有害作用は認められていないとの理由から、試験は実施されていない。なお、非げっ歯類を用いた胚・胎児発生については、上記ヒトの情報に加え、マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験において胚・胎児毒性が認められなかったとの理由から、試験は実施されていない。

1) マウスにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠 CD-1 マウスに、水系抽出 HDM アレルゲンエキス 0 (蒸留水)、450、900 又は 1800 DU/kg/日が、妊娠 6 日から 17 日まで反復皮下投与された。母動物に死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、剖検所見、妊娠黄体数及び着床数に関して水系抽出 HDM アレルゲンエキス投与による影響は認められなかった。胚・胎児において、450 及び 900 DU/kg 群で後期吸収率の高値、900 DU/kg 群で胎児体重の低値が認められたが、1800 DU/kg/日群ではいずれの変化も認められず、用量依存性のない変化であったことから、偶発的な変化と判断されている。生存胎児数、性比、胎盤所見、外表、内臓及び骨格観察結果において水系抽出 HDM アレルゲンエキス投与の影響は認められなかった。骨化進行度において、1800 DU/kg/日群で仙尾椎数 (平均値: 11.86) の低値が認められたが、試験施設の背景値の範囲内 (下限値: 11.61) であることから、水系抽出 HDM アレルゲンエキス投与による影響ではないと判断されている。以上より、母動物及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 1800 DU/kg/日

¹² 52.5%グリセリン及び 0.42%フェノール。

と判断されており、国内臨床試験で皮下投与された最高維持量（4 AU/kg/日¹³）の約 75000 倍¹⁴に相当する。

<審査の概略>

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

4. 臨床に関する資料

（i）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

室内塵ダニ（House dust mite、以下、「HDM」）の皮下注射による減感作療法（subcutaneous immunotherapy、以下、「SCIT」）の有効性について、これまでに得られている様々な知見により説明可能と申請者は判断しており、今般の申請に当たり、本剤の有効性の検証を目的とした臨床試験は実施されていない。一方、本邦における本剤の使用実績はないことから、HDMアレルギー性鼻炎患者及びHDMアレルギー性気管支喘息患者を対象に、本剤の安全性の検討を主目的とする非盲検非対照試験1試験が実施された。また、参考資料として、国内外でHDM SCIT製剤を用いて実施された臨床試験に関する公表文献、関連する診療ガイドライン等が提出された。

（1）HDM アレルギー性鼻炎患者及び HDM アレルギー性気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験（5.3.5.1.1：204-3-1 試験<2012 年 7 月～20 年 月>）

HDM アレルギー性鼻炎患者¹⁵及び HDM アレルギー性気管支喘息患者¹⁶（目標症例数 30 例<うち低年齢層（5～11 歳）小児 10 例以上>）を対象に、本剤の安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

SCITでは、低濃度のアレルゲンから投与を開始し、忍容可能な最大投与量まで増量し、以後、最大投与量を定期的に継続投与する方法でアレルゲン製剤が投与される。アレルゲン製

¹³ ヒトの体重を 50 kg として換算。

¹⁴

¹⁵ 主な選択基準：①5～65 歳、②HDM（コナヒョウヒダニ<Der far>又はヤケヒョウヒダニ<Der pte>）に対する特異的 IgE 抗体が RAST 法で Class 2 以上、③同意取得日から皮内閾値検査日の間又は同意取得日の前 1 年以内に実施された HDM アレルゲン皮膚テスト（スクラッチテスト又はプリックテスト）、又はハウスダストアレルゲン鼻誘発試験が陽性、④日本アレルギー学会「鼻アレルギー診療ガイドライン 2009」の重症度分類で軽症から最重症の HDM アレルギー性鼻炎の症状を有している、⑤HDM アレルギー性気管支喘息を合併している患者については、5～15 歳では日本小児アレルギー学会「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012」の重症度分類で間欠型又は軽症持続型、16 歳以上では日本アレルギー学会「喘息予防・管理ガイドライン 2009」の重症度分類で軽症間欠型である患者。

¹⁶ 主な選択基準：①5～65 歳、②HDM（Der far 又は Der pte）に対する特異的 IgE 抗体が RAST 法で Class 2 以上、③同意取得日から皮内閾値検査日の間又は同意取得日の前 1 年以内に実施された HDM アレルゲン皮膚テスト（スクラッチテスト又はプリックテスト）が陽性、④5～15 歳では日本小児アレルギー学会「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012」の重症度分類で間欠型、軽症持続型又は中等症持続型、16 歳以上では日本アレルギー学会「喘息予防・管理ガイドライン 2009」の重症度分類で軽症間欠型、軽症持続型又は中等症持続型である患者。

剤の初回投与濃度の設定方法や増量方法は医療機関等によって異なり、統一した投与方法を設定することは困難であることから、本治験における用法・用量は、下記のように設定された。

- ・ 初回濃度：本剤を希釈して各種濃度の皮内閾値検査用薬を調製し、0.02 mLの皮内投与により皮内反応テストを実施し、皮膚反応が陽性¹⁷と判定された最低濃度を閾値と設定する。初回投与濃度は、閾値又は閾値の10倍低い濃度を目安に設定し、HDMアレルギー性気管支喘息又はHDMアレルギー性鼻炎で気管支喘息を合併する場合は、閾値の10倍低い濃度から開始する。
- ・ 増量期：1日1回、週1～2回投与で数ヵ月かけて増量する従来法、又は1日に複数回投与して3～14日間をかけて増量する急速法¹⁸のうち、各治験実施施設が減感作療法を実施する際に日常診療で採用しているいずれかの増量法を用い、増量幅等も各治験実施施設及び各被験者の条件に従い、投与可能な最大投与量まで増量する。最大投与量は、感作の度合いや前回投与時の局所反応等を考慮し治験責任医師又は治験分担医師が判断する。
- ・ 維持期：増量期で決定された最高用量を維持量として月1回を目安に皮下投与する。
- ・ 投与期間：本剤投与開始から52週間とする。

総投与症例数44例（HDMアレルギー性鼻炎患者28例、HDMアレルギー性気管支喘息患者16例）全例が、FAS（full analysis set）及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、6.8%（3/44例、HDMアレルギー性鼻炎患者2例、HDMアレルギー性気管支喘息患者1例）に認められ、中止理由は、有害事象の発現、被験者からの中止の申し出、被験者の都合各1例であった。

有害事象は、93.2%（41/44例、HDMアレルギー性鼻炎患者 89.3%<25/28例>、HDMアレルギー性気管支喘息患者 100%<16/16例>）に認められ、主な事象は表3のとおりであった。死亡例は、認められなかった。重篤な有害事象は、9.1%（4/44例、HDMアレルギー性鼻炎患者 10.7%<3/28例、アレルギー性結膜炎、蕁麻疹、椎間板突出/変形性関節症各1例>、HDMアレルギー性気管支喘息患者 6.3%<1/16例、アナフィラキシー反応>）に認められた。中止に至った有害事象は、2.3%（1/44例、椎間板突出/変形性関節症1例<アレルギー性鼻炎患者>）に認められた。

治験薬との因果関係が否定されない有害事象（以下、「副作用」）は、47.7%（21/44例、HDMアレルギー性鼻炎患者50.0%<14/28例>、HDMアレルギー性気管支喘息患者43.8%<7/16例>）に認められた。

¹⁷ 投与後 15～30 分に紅斑径及び膨疹径の判定を行い、紅斑（発赤）径 20 mm 以上又は膨疹径 9 mm 以上で皮内閾値検査陽性とされた。

¹⁸ 1 日に数回投与して 3～14 日間をかけて増量するラッシュ法、及び毎週 1～2 日に数回ずつ投与して増量するクラスター法がある。

表3 被験者全体で5%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	被験者全体 (44 例)	HDM アレルギー性 鼻炎患者 (28 例)	HDM アレルギー性 気管支喘息患者 (16 例)
鼻咽頭炎	24 (54.5)	17 (60.7)	7 (43.8)
頭痛	14 (31.8)	9 (32.1)	5 (31.3)
上気道の炎症	11 (25.0)	7 (25.0)	4 (25.0)
咳嗽	9 (20.5)	8 (28.6)	1 (6.3)
蕁麻疹	8 (18.2)	4 (14.3)	4 (25.0)
注射部位疼痛	7 (15.9)	4 (14.3)	3 (18.8)
嘔吐	7 (15.9)	4 (14.3)	3 (18.8)
胃腸炎	7 (15.9)	4 (14.3)	3 (18.8)
注射部位そう痒感	6 (13.6)	6 (21.4)	0
下痢	6 (13.6)	4 (14.3)	2 (12.5)
インフルエンザ	6 (13.6)	3 (10.7)	3 (18.8)
注射部位腫脹	5 (11.4)	4 (14.3)	1 (6.3)
アナフィラキシー反応	5 (11.4)	4 (14.3)	1 (6.3)
注射部位紅斑	4 (9.1)	3 (10.7)	1 (6.3)
悪心	4 (9.1)	2 (7.1)	2 (12.5)
発熱	4 (9.1)	1 (3.6)	3 (18.8)
注射部位反応	4 (9.1)	2 (7.1)	2 (12.5)
扁桃炎	4 (9.1)	3 (10.7)	1 (6.3)
膿痂疹	3 (6.8)	2 (7.1)	1 (6.3)
注射部位熱感	3 (6.8)	3 (10.7)	0
気管支炎	3 (6.8)	1 (3.6)	2 (12.5)
齲蝕	3 (6.8)	1 (3.6)	2 (12.5)
湿疹	3 (6.8)	1 (3.6)	2 (12.5)
潮紅	3 (6.8)	3 (10.7)	0
麦粒腫	3 (6.8)	2 (7.1)	1 (6.3)
中耳炎	3 (6.8)	3 (10.7)	0
口腔咽頭不快感	3 (6.8)	3 (10.7)	0

例数 (%)

有効性の評価項目であるHDMアレルギー性鼻炎患者における治験期間中の鼻症状スコア（鼻汁、鼻閉、くしゃみ、そう痒感）の推移は表4のとおりであった。

表4 HDMアレルギー性鼻炎患者における鼻症状スコアの推移

	症状なし (0点)	軽度 (1点)	中等度 (2点)	重度 (3点)
鼻汁				
観察開始日 (28例)	0	10 (35.7)	12 (42.9)	6 (21.4)
増量期開始日 (28例)	4 (14.3)	7 (25.0)	13 (46.4)	4 (14.3)
12週観察日 (28例)	2 (7.1)	10 (35.7)	14 (50.0)	2 (7.1)
26週観察日 (27例)	6 (22.2)	10 (37.0)	11 (40.7)	0
52週観察日 (26例)	7 (26.9)	12 (46.2)	6 (23.1)	1 (3.8)
鼻閉				
観察開始日 (28例)	8 (28.6)	12 (42.9)	5 (17.9)	3 (10.7)
増量期開始日 (28例)	9 (32.1)	11 (39.3)	4 (14.3)	4 (14.3)
12週観察日 (28例)	13 (46.4)	11 (39.3)	3 (10.7)	1 (3.6)
26週観察日 (27例)	16 (59.3)	11 (40.7)	0	0
52週観察日 (26例)	16 (61.5)	8 (30.8)	1 (3.8)	1 (3.8)
くしゃみ				
観察開始日 (28例)	2 (7.1)	12 (42.9)	12 (42.9)	2 (7.1)
増量期開始日 (28例)	6 (21.4)	12 (42.9)	8 (28.6)	2 (7.1)
12週観察日 (28例)	6 (21.4)	11 (39.3)	11 (39.3)	0
26週観察日 (27例)	7 (25.9)	13 (48.1)	5 (18.5)	2 (7.4)
52週観察日 (26例)	6 (23.1)	15 (57.7)	4 (15.4)	1 (3.8)
そう痒感				
観察開始日 (28例)	1 (3.6)	15 (53.6)	9 (32.1)	3 (10.7)
増量期開始日 (28例)	2 (7.1)	13 (46.4)	11 (39.3)	2 (7.1)
12週観察日 (28例)	9 (32.1)	11 (39.3)	7 (25.0)	1 (3.6)
26週観察日 (27例)	10 (37.0)	13 (48.1)	4 (14.8)	0
52週観察日 (26例)	7 (26.9%)	16 (61.5%)	3 (11.5%)	0

例数 (%)

また、HDMアレルギー性気管支喘息患者における治験期間中のFEV₁と%FEV₁の推移は表5のとおりであった。

表5 HDMアレルギー性気管支喘息患者におけるFEV₁と%FEV₁の推移

	FEV ₁ (L)	観察開始日からの変化量	%FEV ₁ (%)	観察開始日からの変化量
観察開始日	2.18±0.68 (16)		94.3±12.4 (16)	
12週観察日	2.26±0.70 (16)	0.08±0.10	96.7±12.0 (16)	2.4±4.2
26週観察日	2.30±0.71 (16)	0.13±0.17	97.6±15.3 (16)	3.3±7.6
52週観察日	2.33±0.74 (15)	0.19±0.23	94.7±13.5 (15)	1.7±5.6

平均値±標準偏差 (例数)

(2) 公表文献における記載

減感作療法又はHDM SCITに関する記載がある診療ガイドライン及び教科書、HDMアレルギー性鼻炎患者又はHDMアレルギー性気管支喘息患者を対象に、HDM SCIT製剤を用いて実施された臨床試験に関する公表文献が提出された。

提出された公表文献は、PubMedを用いて「immunotherapy and (mite or perennial) and (standardized or standardised or double blind or ohashi) not SLIT」の検索式で検索され、抽出された310報より12報 (海外9報、国内3報) が選択され、医学中央雑誌を用いて「免疫療法 and (通年性 or ダニ) and (有効 or 臨床効果 or スコア) (絞り込み条件: 原著論文)」の検索式で検索され、抽出された38報より3報が選択された。また、HDMアレルギー性気管支喘息患者を対象に、治療用アレルゲンエキスを皮下注「トリイ」ハウスダスト1:10及び同1:100

(以下、「既存ハウスダストエキス」) を用いて実施された国内臨床試験2報が提出された。

1) 診療ガイドライン

減感作療法又はHDM SCITに関する記載がある診療ガイドラインとして、海外診療ガイドライン5報 (表6)、国内診療ガイドライン4報 (表7) が提出された。

表6 海外診療ガイドラインにおける減感作療法及びHDM SCITに関する記載

診療ガイドライン名	出典	記載内容
WHO position paper 1997 (Geneva: January 27-29 1997)	<i>Allergy</i> . 53(44): 1-42, 1998.	(減感作療法について) 対照をおいた研究によると、減感作療法はアレルギー性鼻炎/結膜炎、アレルギー性気管支喘息及び刺激性昆虫によるアレルギー反応の患者に有効な治療法であることが示されている。減感作療法は臨床的な関連があるアレルゲンに対しIgE抗体保有の証拠を有する患者に適応がある。 (HDM SCITについて) HDMアレルゲンの気管支誘発試験後気管支収縮閾値を上昇させ、遅発相反応が阻止される。特に小児において症状及び気管支喘息に対する薬物療法の必要性を減少させる。HDM以外の通年性アレルギー、アスピリン喘息、慢性副鼻腔炎のいずれかを合併している患者ではHDM SCITにより改善は認められなかった。また、不可逆性の気流制限 (十分な薬物療法後でもFEV ₁ が予測値の70%以下) を有する患者はHDM SCITによる利益を受けなかった。
Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma 2008 update (ARIA2008)	Bousquet J et al. <i>Allergy</i> . 63(Suppl 86): 8-160, 2008.	1) SCITは成人及び小児の花粉アレルギー及びダニアレルギーに有効である。 2) SCITは用量に関連して有効性と安全性が相対する関係にある。すなわち低用量では効果がなく、高用量では全身性の反応が許容できないため、至適用量が提案されている。 3) 減感作療法はアレルギー性疾患の自然経過を変化させうる。 4) SCITは治療中止後数年間有効と考えられる。 5) SCITは新たな感作の発現を抑制すると考えられる。 6) 鼻炎患者に対する減感作療法は、気管支喘息の発症を抑制すると考えられる。
Allergen immunotherapy: A practice parameter third update 2011	Cox L et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 127: S1-S55, 2011.	アレルギー性鼻炎及び気管支喘息に対して、HDM SCITが有効であることが臨床試験で示されており、気管支喘息については気道過敏性を低下させる効果を示している試験もある。
European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) によるStandards for practical allergen-specific immunotherapy 2006	Alvarez-Cuesta E et al. <i>Allergy</i> . 61(Suppl 82): 1-20, 2006.	1980年～2005年に公表された75本の試験に基づき、 <i>Der pte</i> のHDM SCITは、気管支喘息に対する有効性のエビデンスカテゴリーIa、鼻炎に対する有効性のエビデンスカテゴリーIbと記載されている。
Guidelines from the National Asthma Education and Prevention Program expert panel report 3 2007	<i>J Allergy Clin Immunol</i> . 120(5 Suppl): S94-138, 2007. (Erratum in <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 121: 1330, 2008.)	喘息を悪化させるアレルゲン、刺激物質、汚染物質に対する暴露の状態をコントロールする方法として、症状と原因アレルゲンの関係が明白である5歳以上の持続性の気管支喘息患者 (治療ステップ2～4) に対して、訓練を受けた医師がSCITを実施することも考慮することが推奨されている。

表7 国内診療ガイドラインにおける減感作療法及びHDM SCITに関する記載

診療ガイドライン名	出典	記載内容
アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針2012	岡本 他. <i>日鼻誌</i> . 51: 119-154, 2012.	1) 小児のアレルギー性鼻炎患者に対して施行する皮下減感作療法は、鼻症状スコアを有意に改善し、薬物の使用量も有意に減少させる（推奨度B） 2) 成人のアレルギー性鼻炎患者に対して施行する皮下減感作療法は鼻症状を改善し、薬物使用量を減少させるので推奨できる。（推奨度B） 3) 薬物療法が無効な症例に対して減感作療法を行うと、症状の改善と薬物の減量ができる。（推奨度C1） 4) アレルギー性鼻炎に対する減感作療法は気管支喘息の発症を有意に抑制し、その効果は減感作療法終了後も持続することが期待される。（推奨度C1） 5) アレルギー性鼻炎患者では、皮下減感作療法により新規のアレルゲンに対する感作を予防することが可能である。（推奨度C1） 6) 小児アレルギー性鼻炎患者に対する皮下減感作療法の効果は、終了後も長期にわたり期待できる。（推奨度C1） 7) 成人のアレルギー性鼻炎患者に対する皮下減感作療法は、3年以上継続して行った方が良い。皮下減感作療法を行うと中止後も長期にわたり効果が持続する。減感作療法中止後の持続効果は治療期間の長さに関係する。（推奨度C1） 8) 維持量は高用量の方が有効である。（推奨度A） 9) 副作用を考慮して主要抗原5～20 μgが奨められる。1年間の皮下減感作療法は症状を抑制する。3年間の皮下減感作療法後、長期の効果が期待できる。（推奨度B）
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	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会	通年性アレルギー性鼻炎の治療に軽症～重症まで、いずれの病型においても減感作療法がその治療方法として記載されている。継続治療が可能な症例では、減感作療法の適応も選択肢の一つであり、長期寛解も期待できる。
喘息・予防管理ガイドライン2012	喘息予防・管理ガイドライン2012作成委員	減感作療法の特性として、気管支喘息のみならず合併するアレルギー性鼻炎、アレルギー性角結膜炎に対して包括的な治療活性を示すこと、新規アレルゲンの感作拡大を阻止すること、中止しても効果が7年以上持続すること、長期的には重症度を改善させる作用があること等が示されている。HDMアレルギーの気管支喘息患者に対しては、通常の治療に減感作療法を追加することで上乗せ効果が確認されており、小児ではステロイドの減量効果が報告されている。
小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012	日本小児アレルギー学会	減感作療法は、日本ではかつて盛んに気管支喘息治療に応用されていたが、優れた薬物療法のない時代の免疫療法では十分な治療効果が確認できず、薬物療法の発展とともに忘れ去られた状態にあるが、今後重要な治療選択肢として再検討する必要がある。減感作療法の治療効果については、治療目的の臓器の過敏性が減弱し、気管支喘息においてはアレルゲン吸入によって引き起こされる即時型及び遅発型の喘息反応が改善し、炎症性細胞の浸潤が防止される。

2) 教科書

減感作療法又はHDM SCITに関する記載がある国内外教科書（国内1編、海外2編）が提出された。主な記載を以下に記載した。

①Harrison's Principles of Internal Medicine 18th Edition（2718, 2012）

アレルギー性鼻炎において、臨床試験において少なくとも部分的な症状の改善が認められており、治療期間は3～5年との記載がある。重篤な心血管疾患患者及びコントロール不良の気管支喘息患者には禁忌であるとの記載がある。

②Goldman's Cecil Medicine 24th Edition (1628, 2012)

多くの臨床試験により、アレルギー性鼻炎及びアレルギー暴露により悪化する気管支喘息に対して有効性が確立されているとの記載がある。正しい抗原を選択し、適切な用量を投与することが必要であり、投与期間は3～5年との記載がある。

③内科学 第10版 (1346-1347, 2013)

減感作療法は、アレルギー性鼻炎・結膜炎、気管支喘息及び昆虫アレルギーを対象とし、アレルギー性疾患の自然経過を修飾する効果があること、気管支喘息では臨床症状の改善、気道過敏性の改善、薬物減量効果があることが記載されている。投与期間は3～5年を目安とするとされ、3年以上施行した場合は中止してもその効果が数年以上持続しているとの記載がある。

3) 海外公表文献

HDMアレルギー性鼻炎患者又はHDMアレルギー性気管支喘息患者を対象に、本剤と同じ有効成分を含有するHDM SCIT製剤 (Alutard SQ¹⁹) を用いて実施された海外二重盲検比較試験に関する公表文献9報 (HDMアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験3報<表8>、HDMアレルギー性気管支喘息患者を対象とした臨床試験6報<表9>)、及び小児HDMアレルギー性気管支喘息患者を対象に、HDM SCIT製剤 (Alutard SQ) を用いて実施された臨床試験に関する公表文献1報<表10>が提出された。

¹⁹ 本剤の導入元である ALK 社の製品。欧州を含む 13 カ国で承認されている。活性は SQ-U (standardised quality unit) で表される。

表8 HDMアレルギー性鼻炎患者を対象にHDM SCIT製剤を用いて実施された主な海外臨床研究の概略

出典	試験デザイン 対象（年齢） 被験者数	投与期間	投与間隔	投与量 (SQ-U)	成績 上段：有効性 下段：安全性
		上段：増量期、下段：維持期			
Varney VA et al. <i>Clin Exp Allergy</i> . 33: 1076-1082, 2003	プラセボ対照二重盲検成人（19～55歳） 実薬 ^a ：15例 プラセボ：13例	記載なし	毎週2回	10～100,000	治療後の症状スコア及び薬物スコアは、プラセボ群と比較して、減少する傾向が認められた。
		1年間	毎月1回	100,000	重篤な副作用は認められなかった。発現した注射部位の局所反応は問題となるものではなく、処置を要しなかった。
Pichler CE et al. <i>Allergy</i> . 52: 274-283, 1997	プラセボ対照二重盲検成人 ^b （20～46歳） 実薬：16例 プラセボ：14例	維持期量到達まで	週1回のvisit毎に30分間隔で2～3回	記載なし	投与1年後において、プラセボ群と比較して、Der p及びDer fに対するプリックテスト感受性、眼粘膜誘発試験における感受性及び鼻炎スコア、喘息スコアの減少傾向が認められた。
		3年（1年で開鍵）	8週毎1回	100,000	増量期に副作用なし。 投与部位の腫脹（8 cm以上）2例、軽度の全身性副作用（鼻漏）3例。
Pichler CE et al. <i>Allergy</i> . 56: 301-306, 2001	（上記試験の継続試験） プラセボ対照二重盲検成人 ^b （20～46歳） 実薬継続：16例 プラセボ→実薬：11例	1年間の治療後、更に2年間継続			症状に対する被験者のVisual analog scale評価は、治療前と比較して1年目に改善する傾向が認められ、2年目、3年目は更に改善する傾向が認められた。
			8週毎に1回	100,000	記載なし。

被験薬：Alutard SQ。SQ-U: Standardised quality unit。a: Der pteを含有する製剤、b: アレルギー性鼻炎及び/又は気管支喘息患者。

表9 HDMアレルギー性気管支喘息患者を対象にHDM SCIT製剤を用いて実施された主な海外臨床研究の概略

出典	試験デザイン 対象（年齢） 被験者数	投与期間	投与間隔	投与量 (SQ-U)	成績 上段：有効性 下段：安全性
		上段：増量期、下段：維持期			
Blumberg G et al. <i>Allergy</i> . 61: 843-848, 2006 Blumberg G et al. <i>Allergy</i> . 66: 178-185, 2011.	プラセボ対照二重盲検 成人（18～60歳） 実薬 ^a ：20例 プラセボ：25例 （3年完了例）	8週	visit毎に 2～3回	記載なし	プラセボ群と比較してICS（Inhaled corticosteroids）の投与量がより減量する傾向が認められた。HDM抗原吸入時の気道過敏性がプラセボ群と比較して減少する傾向が認められた。
		3年	6±2週に 1回	最高 100,000 まで	アナフィラキシーショック等の生命を脅かす有害事象なし。実薬投与群において高度の気管支痙攣が1例に発現し、β ₂ -agonistの吸入剤とコルチコステロイドの経口剤が投与された。
Olsen OT et al. <i>Allergy</i> . 52: 853-859, 1997	プラセボ対照二重盲検 成人（18～64歳） 実薬 ^a ：17例 プラセボ：6例	15週	毎週1回	100～ 100,000	症状スコア、β ₂ アゴニストの週毎の吸入回数、ICSの週毎の吸入量が、プラセボ群と比較して減少する傾向が認められた。患者の総合評価がプラセボ群と比較して改善する傾向が認められた。
		1年（増量期を含む）	6週毎に 1回	100,000	増量期及び維持期をとおして全身性の副作用なし。注射部位に局所的で軽度の腫脹や発赤が認められた。
Haugaard L et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 91: 709-722, 1993	実薬3用量の二重盲検（別途無治療群） 成人及び小児（10～64歳） 非投与：18例 L：19例 M：16例 H：15例 （2年完了例）	21週	毎週1回	記載なし	非投与群と比較して、HDM抗原吸入時の気道過敏性、症状スコア、薬物スコア及びPEF（Peak expiratory flow）が改善する傾向が認められた。
		2年（増量期を含む）	6～8週 毎に1回	非投与：－ L：10,000 M：100,000 H：300,000	アナフィラキシー又は全身性の皮膚反応、遅発性の副作用なし。19例（74件/2104 injections）において全身性反応が認められた。
Maestrelli P et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 113: 643-649, 2004	プラセボ対照二重盲検 成人及び小児（8～43歳） 実薬：41例 プラセボ：31例	3年	毎週1回	0.01～7BU （小児は 6 BUまで）	プラセボ群と比較して、実薬群で症状スコア、PEFが改善する傾向が認められた。秋期における気管支拡張剤非使用例の割合が実薬群で増加する傾向が認められた。
			3週間に 1回	7 BU （小児は6 BU）	アナフィラキシーや全身性の蕁麻疹は発現しなかった。
Wang H et al. <i>Allergy</i> . 61: 191-197, 2006	プラセボ対照二重盲検 小児及び成人 （6～45歳） 実薬 ^a ：64例 プラセボ：65例	26週	15週 まで毎週1 回、その後 2～6週に1回	20～ 100,000	プラセボ群と比較して実薬群における症状スコア、薬物スコアの改善する傾向が認められた。
		26週	6週毎に 1回	100,000	入院を必要とする有害事象は認められなかった。全体で5例（すべて12歳以下）が維持量である100,000 SQ-Uに達することができなかった。

被験薬：Alutard SQ。L: low、M: middle、H: high。BU: Biologic unit、SQ-U: Standardised quality unit。a: *Der pte*を含有する製剤、b: *Der pte*又は*Der far*を含有する製剤

表10 小児HDMアレルギー性気管支喘息患者におけるHDM SCITの新規感作抑制効果の報告

出典	試験デザイン 対象（年齢） 被験者数	投与期間	投与間隔	投与量 (SQ-U/mL)	成績 上段：有効性 下段：安全性
		上段：増量期、下段：維持期			
Pajno GB et al. <i>Clin Exp Allergy</i> . 31:1392-1397, 2001	非盲検 小児（5～8歳） SCIT群：75例 薬物治療群：63例	維持量到達まで	1 visitに1回 (19回)	10～50,000	開始から6年後の観察において、新規の感作が認められなかった症例の割合は、薬物治療群と比較し、SCIT群で高かった。
		3年	毎月1回	50,000	全身性の副作用は増量期の4件（即時型：アナフィラキシー1件、遅延型：蕁麻疹1件、息切れ2件）。

被験薬：Alutard SQ。SQ-U: Standardised quality unit

また、HDMアレルギー性気管支喘息患者を対象に、HDM SCIT製剤を用いて実施されたプラセボ対照無作為化比較試験のメタアナリシスに関する公表文献（Abramson MJ et al. *Cochrane Database Syst Rev*. CD001186, 2010）が1報提出された。喘息スコアを評価した12試験、喘息の増悪頻度を評価した12試験、喘息の薬物スコアを評価した12試験について、メタアナリシスが実施され、喘息症状スコアのプラセボとの平均値の差〔95%信頼区間〕は-0.48 [-0.96, 0.00]、喘息増悪頻度のプラセボに対するリスク比〔95%信頼区間〕は0.62 [0.44, 0.87]、薬物スコアのプラセボとの平均値の差〔95%信頼区間〕は-0.61 [-1.04, -0.18]であった。

4) 国内公表文献

HDMアレルギー性鼻炎患者を対象にHDM SCITを用いて実施された国内非盲検非対照試験に関する公表文献6報（英文3報、邦文3報）（表11）が提出された。また、HDMアレルギー性気管支喘息患者を対象に既存ハウスダストエキスをを用いて実施された国内非盲検非対照試験に関する公表文献4報（表12）が提出された。

表 11 HDM アレルギー性鼻炎患者を対象に HDM SCIT 製剤を用いて実施された主な国内臨床研究の概略

出典	試験デザイン 対象（年齢） 被験者数	投与期間	増量法	成績 上段：有効性 下段：安全性
Ohashi Y et al. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol.</i> 106: 483-489, 1997	非盲検非対照試験 成人及び小児（13～61歳） 48例	5～15年	従来法 （50%増量法）	症状スコア（平均値） 開始前：7.21 終了後：1.38 記載なし。
Ohashi Y et al. <i>Scand J Immunol.</i> 47: 167-178, 1998	非盲検試験 成人（18～55歳） 減感作療法群：27例 無治療群：20例	10年	従来法 （50%増量法）	症状スコア（平均値） 組み入れ時：8.3 5年後：1.6 10年後：0.4 記載なし。
Ohashi Y et al. <i>Acta Otolaryngol Suppl.</i> 538: 102-112, 1998	非盲検試験 小児及び成人（13歳以上） 薬物療法群：15例 減感作療法群：47例	5年	従来法 （50～100%増量法）	鼻症状総合スコア（平均値） 薬物療法群 組み入れ時：8.53、5年後：4.20 減感作療法群 組み入れ時：8.20、5年後：2.08 記載なし。
大橋 他. <i>耳鼻臨床</i> . 88: 873-881, 1995	非盲検非対照試験 成人及び小児 77例	3年以上	従来法 （50%増量法）	くしゃみ発作：著明改善59.7%、改善29.9%、不変13.0% 水性鼻汁：著明改善59.7%、改善33.8%、不変6.5% 鼻閉：著明改善64.9%、改善19.5%、不変14.3% 2例（2.6%）でアナフィラキシーショック発現した。
岡本. <i>大阪市医学雑誌</i> . 47: 401-426, 1998	非盲検非対照試験 成人及び小児（3～62歳） 100例	3年以上	従来法 （50～100%増量法）	鼻症状スコア（平均値） 開始前：8.40 3年後：3.44 アナフィラキシーなどの全身性反応を伴う重篤な副作用が6例で認められた。
鷺尾. <i>耳鼻臨床</i> . 95: 93-104, 2002	非盲検試験 成人及び小児（8～67歳） 減感作療法群：49例 薬物療法群：11例	2年	従来法 （50～100%増量法）	鼻症状スコア（平均値） 開始前：7.7 2年後：1.6 記載なし。

被験薬：Hollister-Stier社のHDM SCIT製剤で、*Der far*を含有する製剤。

表 12 HDM アレルギー性気管支喘息患者を対象にハウスダストエキスをを用いて実施された主な国内臨床研究の概略

出典	試験デザイン 対象（年齢） 被験者数	投与期間	増量法	成績 上段：有効性 下段：安全性
永田 他. アレルギー. 42: 628-634, 1993.	非盲検非対照試験 成人（16～59歳） 38例	1年	急速法 （ラッシュ法）	著明改善6例（22.2%）、中等度改善13例（48.1%）、軽度改善及び不変各4例（14.8%）、悪化例なし。 全身性副作用は14例（36.8%）に認められた。内訳は蕁麻疹3例（7.9%）、喘息発作11例（28.9%）であり、アナフィラキシーショックは認められなかった。
永田 他. アレルギー. 50: 435-439, 2001.	非盲検非対照試験 成人（18～55歳） 8例	2年	急速法 （クラスター法）	16週後から喘息点数の減少が認められたが、効果がプラトーに達したのは1年後であった。 導入過程で4例に局所の腫脹・かゆみが認められたが、維持療法期間中に全身性副作用は認められなかった。
Kohno Y et al. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 102: 927-934, 1998.	非盲検試験 成人（19～41歳） 減感作療法群：8例 無治療群：6例	6ヵ月	急速法 （ラッシュ法）	即時性喘息反応（8名全員で発現）におけるFEV ₁ 低下率 開始前：33.2%、投与6ヵ月後：25.4% 遅発性喘息反応（8名のうち6名で発現）におけるFEV ₁ 低下率 開始前：16.2%、6ヵ月後：6.19% 全身性有害反応は発現しなかった。
Nagata M et al. <i>Intern Med.</i> 32: 702-709, 1993.	非盲検試験 成人（18～59歳） 減感作療法群：12例 無治療群：10例	1週間	急速法 （ラッシュ法）	減感作療法を施行した12名の16～20週間後のハウスダスト吸入試験において、FEV ₁ 20%の減少をもたらすアレルギー投与量（PD ₂₀ ）は、減感作療法群のすべての被験者で投与前と比較して増加した。 減感作療法群において、局所の皮膚反応や蕁麻疹、喘息発作が発現した。すべての喘息発作はいずれも皮下注射してから30分以内に発現し、処置により1時間以内に症状は改善した。維持期において全身性反応は認められなかった。

被験薬：治療用アレルギーエキスを皮下注「トリイ」ハウスダスト

また、HDM SCITの安全性に係る報告として、過去5年間にHollister-Stier社のコナヒョウヒダニ（*Der far*）抽出液による減感作療法（50～100%増量法によるSCIT）が実施された通年性アレルギー性鼻炎患者386名を対象とした後向き試験に関する公表文献（Ohashi Y et al. *Acta Otolaryngol Suppl.* 538: 113-117, 1998）が提出された。重篤な有害事象又は重症度が高度な全身性の有害事象の発現状況が検討された結果、全身性反応の発現率は6.22%（24例/386例）、投与回数当たりの発現率は0.12%（27回/22,722 injection）であり、発現した全身性反応の約90%は増量期間の投与後30分以内に認められたが、いずれの症例も薬剤処置により回復し、入院を要した患者は認められなかったことが報告されている。

5) 海外における承認状況

販売名	Allergenic Extract Standardized Mite	Alutard SQ
承認国	米国、カナダ、メキシコ	デンマーク、スイス、ドイツ、スウェーデン、フィンランド、チェコ共和国、スロバキア、ポーランド、オランダ、韓国、アイスランド、中国、香港
製剤	グリセリン50%及びフェノール0.4%を含有する製剤	水酸化アルミニウムに吸着させた標準化アレルギー抽出物を含有する徐放性製剤
効能・効果	(米国) 本剤は、HDMアレルギーと一致する症状を有する患者の過敏症の診断及び治療に用いられる。減感作（注射）療法は、原因アレルギーが避けられない状況下で季節性の花粉、塵ダニ、カビ、動物のフケ等の種々の吸入抗原にアレルギー反応を示す患者への治療法である。 D. farinae 及びD. pteronyssinusの両種に感受性を示す患者の治療には、これらの標準化ダニの混合エキスをを使用することを考慮すべきである。 治療を開始する前に、皮膚テストで診断された患者の既往歴を慎重に評価し、臨床的に感受性がある確証を得ること。減感作療法は、アレルギーが容易に回避できる過敏症には処方しないこと。	(デンマーク) Alutard SQは、D. farinae又はD. pteronyssinus（HDM）に対する特異的IgE介在性アレルギーの治療に用いられる。
用法・用量（抜粋）	(米国) 非経口製剤は、確認可能な溶液及び容器の場合、粒子状物質の混入や、変色がないか、投与前に目視検査する。エキスを原液を希釈する際は、滅菌したアレルギーエキスを希釈用液、又は生理食塩液とヒト血清アルブミンを含む滅菌したアレルギーエキスを希釈用液のいずれかを使用することが推奨される。滅菌済みの使い捨てシリンジを用いて無菌操作で希釈する。通常は、皮内テスト又は免疫療法（初期及び維持期）に必要な濃度を得るために、10倍希釈を行う。例えば、0.5 mLの10,000 AU/mLエキスを4.5 mLの希釈用液で希釈し、5 mLの1000 AU/mLエキスを得る。必要に応じてさらに段階希釈を行い、適切な濃度に調製する。アレルギーの交差汚染を避けるため、別のアレルギーエキスを混合する場合には注意が必要である。患者用の混合液を調合する際は、アレルギー毎及び希釈用液毎に異なるシリンジを使用することが推奨される。 (中略) 免疫療法—免疫療法の開始量は、患者に注意深く皮膚テストを行って判定された感受性と直接関連している。感受性の程度（過敏度）は、D50（ΣE=50 mmとなる皮内投与量、3倍濃度間隔で検出）を算出して決定される。 一般的な方法では、紅斑径の合計が50 mm（皮膚テスト陽性、2+前後）となる投与量の、1/10から開始される。例えば、患者が1 AU/mLに対して2+の皮内反応を示した場合、初回量は0.1 AU/mLを0.05 mL以下となる。投与量は、0.5 mLに達するまで毎回0.05 mLずつ増量してもよい。0.5 mLに達しても有害な反応がみられなければ、次に10倍濃い希釈液を使用することができ、0.05 mLから再度開始する（原液希釈液の調製方法については、「用法・用量」の項の最初の記載を参照のこと）。 アレルギーエキスの耐用量が設定済みであれば、新たなエキスの初回量は、前回良好であった耐用量から75%に減量する（「使用上の注意」の項も参照のこと）。	(デンマーク) 投与方法 バイアルを10～20回ゆっくりと転倒混和すること、懸濁液は使用可能となる。 上腕遠位1/3の外側、又は前腕中央1/3の背側に皮下投与する。2本の指で皮下組織をつまみ、皮下組織に針を30～60度の角度で約1 cm挿入する。左右の腕に交互に注射することが推奨される。 血管内投与を避けるために、注入前に慎重に吸引する。各投与時に0.2 mL吸引する。注射液は緩徐に投与する（例：1 mLを1分間かけて投与する）。 前回使用した包装を保存ガイドラインに従って保存している場合、新たな包装のバイアルを使用する前に全量を使い切つてよい。 投与後30分以上、患者を観察すること。 治療 治療は、増量期と維持期の2つのフェーズで実施する。 漸増期 目的は、Vial No. 4（100,000SQ-U/mL）の1 mL又は最大耐用量に到達するまで、各投与の用量を増量することである。投与の初期には、局所及び全身性反応が起こる可能性がある。患者にはその旨を知らせること。 多くの患者で使用可能な推奨増量法を表1（省略）に示す。漸増期におけるアレルギー反応の発現リスクは、用量及び投与間隔に関連する。 患者の全身状態、これまでの投与に関連して生じた可能性のあるアレルギー反応、前回投与からの時間間隔に基づき、必ず個別に用量を調整すること。 代替の用法・用量が必要な場合には、改訂された推奨法をALK Abelló Nordic から入手することができる。 推奨される初回用量はVial No. 1の0.2 mL（20 SQ-U）である。 通常、週1回投与する。

（次のページに続く）

	免疫療法の早期段階における投与頻度は週に1～2回とし、徐々に間隔を2週に1回へと延ばしていく。一般的に、維持投与は2週に1回～1ヵ月に1回ほどの頻度で行う。免疫療法を施行中の患者の改善は、厳密にモニタリングするべきである。改善が実感されたら、通常の治療コースは3～5年間となるであろう。1年間以上改善が不十分の場合は、免疫療法の中止を考慮すべきである。 (以下、略)	維持期 維持用量は、アレルゲンに対する患者の感受性に基づき、個別に決定する。推奨維持用量の最高値は100,000 SQ-Uである。 週1回投与で維持用量を達成した後は、投与間隔を延長することが推奨される。臨床経験に基づく、投与間隔を2週間から4週間に、さらに6週間に、徐々に延長すべきである。その後は6週間 ±2週間ごとに3年間以上、維持用量を投与する。 小児への投与 通常、5歳未満の小児は、成人よりも受容及び協力に関する問題が起こる可能性が高いため、減感作には適さないと考えられる。5歳を超える小児における有効性の臨床データはわずかであり、有効性は立証できないが、安全性データからは、成人よりも高いリスクは示されていない。 (以下、略)
--	---	--

＜審査の概略＞

(1) 有効性について

申請者は、HDMアレルギー性鼻炎及びHDMアレルギー性気管支喘息に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

本邦における本剤の使用実績はないが、本剤と同じ有効成分を含有するHDM SCIT製剤のHDMアレルギー性鼻炎及びHDMアレルギー性気管支喘息に対する有効性を示す海外臨床試験成績が複数報告されていること、欧米の多くの国でHDM SCIT製剤が承認・販売されており、欧州を中心に長年にわたる使用実績があること、各種国内外診療ガイドライン及び教科書等においてアレルギー性鼻炎及びアレルギー性気管支喘息に対する治療法の一つとしてHDM SCITが記載されていること（＜提出された資料の概略＞の項参照）を勘案すると、HDMアレルギー性鼻炎及びHDMアレルギー性気管支喘息に対するHDM SCITの有効性は説明可能と考える。

また、日本ではSCITを実施できる施設、医師が非常に限られているため、検証的試験を実施するには非常に長期間を要し、実施が困難であること、本邦における本剤の使用実績はないことも勘案し、今般の申請に当たり、本剤の有効性の検証を目的とした臨床試験は実施せず、HDMアレルギー性鼻炎患者及びHDMアレルギー性気管支喘息患者を対象に、本剤の安全性の検討を主目的とする非盲検非対照試験を実施した。

国内臨床試験は、少数例を対象とした非盲検非対照試験であり、有効性に関する十分な検討は困難であるものの、HDMアレルギー性鼻炎患者においては、52週観察日までに鼻症状スコアや鼻の局所所見等の評価項目で本剤投与開始前と比較して改善傾向が、HDMアレルギー性気管支喘息患者においては、喘息コントロールテスト（ACT）、小児ACT及びFEV₁等の評価項目で改善傾向が認められており、これまでに得られているHDM SCITにおける知見と矛盾する傾向は示唆されなかった。

機構は、国内においてSCITの検証的試験の実施が困難であることについては理解でき、

国内外における複数の臨床試験報告、海外における承認状況、国内外診療ガイドライン及び教科書等における記載を踏まえると、HDM SCITの有効性は国際的に広くコンセンサスが得られていると考えられ、日本人HDMアレルギー性鼻炎患者及びHDMアレルギー性気管支喘息患者に対する本剤の有効性はこれまでに得られているHDM SCITにおける知見から説明可能であると判断した。

(2) 安全性について

機構は、本剤によるアナフィラキシー等の発現リスク、増量法の違いによる安全性の異同、小児における安全性について、国内臨床試験成績、公表文献等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

①アナフィラキシーについて

国内臨床試験において、アナフィラキシー反応が11.4%（5/44例、HDMアレルギー性鼻炎患者4例、HDMアレルギー性気管支喘息患者1例）に認められ、そのうち増量期開始前に発現したHDMアレルギー性鼻炎患者の1例を除く4例が副作用とされた。さらに、52週観察日以降にアナフィラキシーショック2例が認められた（表13）。アナフィラキシーは、急速法及び従来法、また増量期及び維持期のいずれにおいても発現しており、増量法及び投与期にかかわらず、全期間をとおして注意が必要であると考ええる。

表13 国内臨床試験において発現したアナフィラキシーの一覧

事象名	年齢/性	本剤との因果関係	重症度	増量法	発現時期（発現日）	発現時の投与量
HDMアレルギー性鼻炎患者						
アナフィラキシー反応	9/女	なし	中等度	急速法（ラッシュ法）	増量期開始前（-1日）	-
アナフィラキシー反応	13/男	あり	軽度	急速法（ラッシュ法）	増量期（16日）	1000 AU/mL（0.05 mL）
アナフィラキシー反応	14/男	あり	軽度	急速法（ラッシュ法）	増量期（16日）	1000 AU/mL（0.05 mL）
アナフィラキシー反応	25/男	あり	高度	急速法（クラスター法）	増量期（61日）	1000 AU/mL（0.05 mL）
HDMアレルギー性気管支喘息患者						
アナフィラキシー反応	28/女	あり	中等度	急速法（ラッシュ法）	維持期（241日）	1000 AU/mL（0.05 mL）
アナフィラキシーショック ^{a)}	31/女	あり	高度	従来法（50%増量法）	増量期（440日）	1000 AU/mL（0.1 mL）
アナフィラキシーショック ^{a)}	46/男	あり	中等度	従来法（50%増量法）	維持期（400日）	1000 AU/mL（0.1 mL）

a) 52週観察日以降の発現

SCITのアナフィラキシーに関して、公表文献では、SCITでのアナフィラキシー等の全身性反応の投与回数当たりの発現率は1/500 injection～1/1,000 injection（0.1～0.2%）、SCIT後の死亡リスクは注射250万回に1回と推測されていること（Rank MA et al. *J Allergy Clin*

Immunol Pract. 2: 131-135, 2014)、アレルギー性気管支喘息におけるSCITを評価したメタ解析において患者1人当たりの全身性反応の発現率は5～7%で、致死に結びつく可能性がある反応は注射100万回に1回の割合で生じること (Eifan AO et al. *Expert Opin Biol Ther.* 13: 1543-1556, 2013)、国内のHDMアレルギー性鼻炎患者に対するHDM SCITにおける安全性を後ろ向きに検討した研究では、特別な処置を要する重篤又は高度の全身性反応の発現率は6.22% (24例/386例)、投与回数当たりでは0.12% (27件/22,722 injection) であること (Ohashi Y et al. *Acta Otolaryngol Suppl.* 538: 113-117, 1998) 等が報告されている。

国内臨床試験における副作用としてのアナフィラキシー反応の投与回数当たりの発現率は、0.29% (4件/1401 injection) (20██年██月██日時点、0.34% < 6件/1749 injection >) であり、上記の公表文献における頻度よりもやや高かった。その要因については、SCITの維持量は高用量の方が有効であるとされているため (「アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針」エビデンスレベル 推奨度A)、国内臨床試験では維持量を「投与可能な最高用量」と設定したこと、国内臨床試験の担当医師は既存ハウスダストエキスによるSCITの経験はあるものの、本剤の使用経験はないため、既存ハウスダストエキスとの力価の違い等により増量手順等が日常診療時とは異なった可能性があること、また、日常診療ではSCITの有害事象を予防するために全身性ステロイド薬や抗ヒスタミン薬の前投与が行われているが、国内臨床試験では本剤の安全性を適切に検討するためこれらの薬剤の使用を一部制限していたこと等が、アナフィラキシーの発現に影響を及ぼした可能性が考えられた。なお、いずれの症例も速やかな処置により発現当日～翌日までには回復し、本剤の投与が継続されている。

減感作療法はアレルギーの原因であるアレルゲンを投与する治療法であることから、アナフィラキシー等の全身性アレルギー症状が発現するリスクがあり、適切な処置がなされない場合は死亡に至るおそれがある。したがって、本剤の投与は、減感作療法に対する知識・経験をもつ医師のもとで、アナフィラキシー等の有害事象に適切に対応できる医療機関において実施することが重要であり、十分な注意喚起を行う。

②増量方法による安全性への影響について

国内臨床試験における増量法別の有害事象は、従来法85.7% (18/21例、140件)、急速法100% (23/23例、220件)、副作用は、従来法38.1% (8/21例、29件)、急速法56.5% (13/23例、94件) に認められ、有害事象及び副作用の発現率は従来法に比べ急速法で高い傾向が認められた。急速法で10%以上高い発現率を示した主な有害事象は、蕁麻疹 (従来法0%及び急速法34.8%、以下同順)、アナフィラキシー反応 (0%及び21.7%)、注射部位そう痒感 (4.8%及び21.7%)、上気道の炎症 (14.3%及び34.8%)、注射部位熱感 (0%及び13.0%)、胃腸炎 (9.5%及び21.7%)、咳嗽 (14.3%及び26.1%) 及び齧歯 (0%及び13.0%) であり、特に全身性有害事象の発現率が急速法で高い傾向が認められた。中等度以上の有害事象の発現率は、従来法14.3% (3/21例)、急速法26.1% (6/23例) と、急速法で高い傾向が認められ、高度の有害事象は従来法では認められず、急速法で1/23例 (アナフィラキシー反応) に認められた。

各増量法における投与期別の有害事象は、従来法の増量期81.0%（17/21例）、従来法の維持期58.8%（10/17例）、急速法の増量期87.0%（20/23例）、急速法の維持期91.3%（21/23例）に認められ、副作用は、従来法の増量期では8.1%（8/21例）、従来法の維持期0%（0/17例）、急速法の増量期56.5%（13/23例）、急速法の維持期26.1%（6/23例）に認められた。いずれの増量法においても維持期に比べ、増量期の副作用発現率が高い傾向が認められ、従来法に比べ急速法の増量期で高い傾向が認められた。

公表文献においても、従来法に比べ急速法でアナフィラキシー等の全身性反応の発現頻度が増加することが報告されている（Cox L et al. *J Allergy Clin Immunol.* 127: S1-S55, 2011、Copenhaver CC et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 107: 441-447, 2011）。

以上より、急速法では従来法に比べアナフィラキシー等の全身性反応をはじめとする有害事象の発現率や重症度が高く、また維持期に比べ増量期の発現率が高いことが示唆されたが、急速法及び従来法、また増量期及び維持期のいずれにおいても全身性反応が発現していることから、SCITを実施する際には、増量法や投与期にかかわらず、アナフィラキシー等の全身性反応の発現の可能性に留意し、患者の状態を十分に観察する必要があると考える。

③小児における安全性について

国内臨床試験において発現率の高かった有害事象及び副作用について、年齢別の発現状況は、表14のとおりであった。有害事象の発現率は、11歳以下100%（18/18例）、12歳以上88.5%（23/26例）であり、11歳以下の患者で有害事象の発現率が高い傾向が認められた。しかしながら、12歳以上に比べ、11歳以下で10%以上高い発現率を示した有害事象は、胃腸炎、膿疱疹、鼻咽頭炎、咽喉刺激感、上気道の炎症、嘔吐、注射部位そう痒感、発熱であり、注射部位そう痒感を除き、感染症又は感染症に起因すると考えられる症状であることから、本剤の安全性について小児特有の問題は示唆されていないと考える。

表14 国内臨床試験における年齢別の主な有害事象の発現状況

事象名	11 歳以下 (18 例)	12 歳以上 (26 例)
鼻咽頭炎	13 (72.2)	11 (42.3)
頭痛	4 (22.2)	10 (38.5)
上気道の炎症	7 (38.9)	4 (15.4)
咳嗽	3 (16.7)	6 (23.1)
蕁麻疹	4 (22.2)	4 (15.4)
胃腸炎	5 (27.8)	2 (7.7)
注射部位疼痛	1 (5.6)	6 (23.1)
嘔吐	4 (22.2)	3 (11.5)
インフルエンザ	2 (11.1)	4 (15.4)
下痢	3 (16.7)	3 (11.5)
注射部位そう痒感	4 (22.2)	2 (7.7)
アナフィラキシー反応	1 (5.6)	4 (15.4)
注射部位腫脹	2 (11.1)	3 (11.5)
悪心	1 (5.6)	3 (11.5)
注射部位紅斑	1 (5.6)	3 (11.5)
注射部位反応	1 (5.6)	3 (11.5)
発熱	3 (16.7)	1 (3.8)
扁桃炎	2 (11.1)	2 (7.7)
気管支炎	0 (0)	3 (11.5)
口腔咽頭不快感	1 (5.6)	2 (7.7)
湿疹	0 (0)	3 (11.5)
中耳炎	2 (11.1)	1 (3.8)
注射部位熱感	2 (11.1)	1 (3.8)
潮紅	2 (11.1)	1 (3.8)
膿痂疹	3 (16.7)	0 (0)
麦粒腫	1 (5.6)	2 (7.7)
齲齒	2 (11.1)	1 (3.8)

例数 (%)

また、海外における2004年1月1日から2014年7月31日までのHDM SCIT製剤（ALK社）の製造販売後の副作用の発現状況について、0～11歳と12歳～18歳未満で検討したところ、低年齢層小児の安全性に関して特徴的な副作用は認められなかった。本邦における既存ハウスダストエキスの1987年～2014年8月27日の製造販売後の副作用情報全39件のうち11歳以下は15件、12歳以上は24件であり、年齢別で報告事象の種類に特段の傾向は認められず、全身性反応が11歳以下に多い傾向も認められなかった。

海外診療ガイドラインでは、5歳未満の小児に対してSCITは推奨されないとの記載もあるが、5歳以上の小児において特に安全性に注意すべきであるという記載はない（WHO position paper 1997、Bousquet J et al. *Allergy*. 63: 8-160, 2008、Cox L et al. *J Allergy Clin Immunol*. 127: S1-55, 2011、National Asthma Education and Prevention Program. *J Allergy Clin Immunol*. 120: S94-138, 2008）。公表文献では、成人と小児におけるHDM SCITの安全性の比較について、以下のような報告が認められ、成人と小児の安全性について明らかな差異を示唆する報告は認められなかった。

- ・ HDM SCITのラッシュ法で発現した全身性反応について、3～63歳の1152例のうち、ステロイドや抗ヒスタミン薬を前投与していない症例289例について年齢別（3～5歳 18例、6～9歳 36 例、10～15歳 50例、16～20歳 45例、21～30歳 53例、31～40歳 50例、41歳

以上 37例) の発現状況が検討された。36.2% (105例) に全身性反応が認められ、3～5歳の全身性反応の発現率が高いものの31～40歳と同程度であり、6～9歳及び10～15歳の発現率はそれらに比べ低い傾向が認められた (Hejjaoui A et al. *J.Allergy Clin Immunol.* 85: 473-479, 1990)。

- ・ アレルギー性鼻炎及び/又は気管支喘息の261例 (21.4±9.3歳) にHDM SCITをクラスター法により投与した際の安全性が検討された。有害事象は21.5% (56例)、うち全身性反応が10例に認められ、14歳以下65例、15歳以上190例の年齢別では、局所反応の発現率は14歳以下 (23.1%) と15歳以上 (21.6%) で同様であったが、全身性反応の発現率は14歳以下 (9.2%) で15歳以上 (2.1%) に比べ高い傾向が認められた (Gamboa P et al. *Allergologia et Immunopathologia.* 32: 13-17, 2004)。
- ・ 5～65歳の434例 (5～16歳の小児174例、17～65歳の成人260例) にHDM SCITのクラスター法を実施した際の安全性が検討された。小児1245回、成人2011回、計3256回の投与により88件 (合計投与回数の2.7%) の有害事象が認められ、このうち全身性反応は9件 (合計投与回数の0.3%)、即時型の局所反応50件 (合計投与回数の1.5%) であった。全身性反応のうち、小児は遅発型1件 (小児の投与回数の0.1%)、成人は即時型6件 (成人の投与回数の0.3%) 及び遅発型2件 (成人の投与回数の0.1%)、即時型の局所反応のうち、小児は28件 (小児の投与回数の2.2%)、成人は22件 (成人の投与回数の1.1%) であり、成人と小児の安全性の結果に大きな差は認められなかった (Nieto García A et al. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 45: 78-83, 2013)。

以上より、成人と同様の安全対策を講じた上で本剤を投与することで、5歳以上の小児患者における安全性は確保可能と考える。

機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

本剤の国内臨床試験で認められた特徴的な有害事象は、注射部位疼痛、蕁麻疹、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、咳嗽等の局所又は全身性のアレルギー反応であり、増量法別、年齢別の有害事象の発現状況等を含め、本剤の安全性プロファイルは、これまでにSCITで知られているものと異なるものではないと考える。したがって、期待される有効性を踏まえれば本剤のリスクは許容可能と考えるが、他のSCIT製剤と同様に、本剤の使用に当たっては、特にアナフィラキシー等の全身性反応の発現に対し十分な安全対策を講じる必要があると考える (「(5) 製造販売後の安全対策について」の項参照)。

なお、国内臨床試験における検討例数は限られており、本剤のアナフィラキシーの発現頻度について明確に結論付けることは困難であるものの、公表文献と比較してアナフィラキシーの発現頻度が高い傾向が示されており、本剤は既存ハウスダストエキスよりも高い力価を有していることを踏まえると、アナフィラキシー等の発現傾向が既存ハウスダストエキスとは異なる可能性も否定できないことから、製造販売後調査において使用実態下でのアナフィラキシー等の全身性反応の発現状況について更に検討する必要があると考える。

(3) 効能・効果について

機構は、効能・効果の記載については、以下のように整備することが適切と考える。

[効能・効果]

ダニ抗原による下記アレルギー性疾患に対する減感作療法

~~ダニアレルギー性鼻炎（減感作療法）、気管支喘息~~

~~ダニアレルギー性気管支喘息（減感作療法）~~

（下線部追記、取消線部削除）

(4) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、以下のように考える。

SCITの用量は患者毎に設定する必要があり、増量法等も多様で、一律に規定することは困難であるため、本剤の申請用法・用量には既承認のSCIT製剤（「治療用標準化エキスをギ花粉 2,000JAU/mL、200JAU/mL」等）と概ね同様にSCITの標準的な投与手順が設定されている。申請用法・用量について特段の問題はないと考えるが、SCITの実施に当たっては、医師が患者のリスク・ベネフィットバランスを慎重に見極めて、患者毎に適切な用量を選択する治療法であることから、適切な用量選択が行われるよう、SCITに精通した医師が本剤を使用することが重要と考える。

(5) 製造販売後の安全対策について

申請者は、本剤の製造販売後の安全対策について、以下のように説明している。

国内臨床試験におけるアナフィラキシーの発現状況からも、SCITでは増量法、投与期（増量期、維持期）、年齢にかかわらず、重症度の高い副作用が発現する可能性があり、適切な処置がなされない場合には死亡に至るおそれもあるため、アナフィラキシー等の発現に対して十分に注意を払う必要があると考える。そのため、既存ハウスダストエキス等と同様に、ショック、アナフィラキシーの発現時に救急処置のとれる準備をしておくこと、ショック、アナフィラキシー等の発現を予測するため、投与前後に十分な問診を行うこと、投与後は医療機関内にて一定時間患者を観察すること等を添付文書に記載し注意喚起する。

また、実臨床におけるSCITの実施体制、最近の知見等を踏まえ、既存ハウスダストエキス等における対応に加え、以下の点についても、添付文書上で注意喚起する予定である。

- ・ 医療現場では、SCITは緊急時に対応が可能な医療機関において知識・経験のある医師の管理下で実施されていることから、「重要な基本的注意」の項に、本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、減感作療法に関する十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用する旨を明記する。
- ・ 最近の公表文献において、気管支喘息のコントロール不良が致死的な全身性反応の発

現と明らかに関連することが報告されていること（Bernstein DI et al. *J Allergy Clin Immunol.* 113: 1129-1136, 2004、Amin HS et al. *J Allergy Clin Immunol.* 117: 169-175, 2006 等）、また、米国のPeriodic Adverse Experience Reportにおいて、重篤な有害事象を発現した7例のうち、少なくとも4例は気管支喘息を合併する患者であり、死亡例は気管支喘息を合併していたことが報告されていることを踏まえ、気管支喘息に関する注意として、「禁忌」の項に重症の気管支喘息患者を記載する。また、「適用上の注意」の項に、喘息を罹患する患者においては、本剤の投与開始前に喘息症状を評価し、薬物療法にて喘息症状をコントロールすること、また、毎回、本剤の投与前に喘息症状の評価を行う旨を記載する。

- ・ 本剤の投与、又はアレルゲンエキスによる診断・治療によりショック、アナフィラキシー等のアレルギー症状を発現したことがある患者は、本剤の投与によりアレルギー反応に基づく副作用を起こすおそれがあるため、「慎重投与」の項に本剤の投与、又はアレルゲンエキスによる診断・治療によりショック、アナフィラキシー等のアレルギー症状を発現したことがある患者を記載する。
- ・ 増量法としてラッシュ法等を用いる場合等では入院に準じた管理下での実施を考慮する必要があることから、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に急速に増量を行う場合等、投与量、濃度、増量の方法によっては、患者の状態を勘案し入院に準じた管理下での治療を考慮する等慎重に行う旨を記載する。

また、製造販売後の使用実態下において、本剤の安全性を確認することを主目的とした特定使用成績調査（調査症例数 100 例）を実施し、アナフィラキシーショック及び喘息増悪を重点調査項目として長期使用時（観察期間 2 年間）の本剤の安全性及び有効性について検討する予定である。

機構は、アナフィラキシー等の発現に対する安全対策として、緊急時に対応が可能な医療機関において知識・経験のある医師の管理下で本剤が使用されることが極めて重要と考えることから、医療現場に対して当該注意喚起を周知徹底する必要があると考える。

また、前述のとおり、国内臨床試験では、公表文献と比較してアナフィラキシーの発現頻度が高い傾向が示されており、本剤は既存ハウスダストエキスよりも高い力価を有していることを踏まえると、アナフィラキシー等の発現が既存ハウスダストエキスとは異なる可能性も否定できないことから、製造販売後調査において使用実態下での安全性情報を更に収集し、安全対策の充足性について検討する必要があると考える。

以上の製造販売後の安全対策及び製造販売後の調査の詳細については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・一部の被験者が除外基準（観察開始 12 週間以内に臨床研究に参加した患者）に抵触していた

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎及び気管支喘息に対する減感作療法における本剤の有効性は示されているものと判断する。本剤の安全性については、他の SCIT 製剤と同様に、アナフィラキシー等の重篤な全身性反応が発現する可能性があることから、安全対策を徹底する必要があると考える。また、製造販売後調査において、使用実態下でのアナフィラキシーの発現状況等について更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 26 年 11 月 14 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	治療用ダニアレルゲンエキス皮下注「トリイ」10,000 JAU/mL、同皮下注「トリイ」100,000 JAU/mL
〔一 般 名〕	なし
〔申 請 者 名〕	鳥居薬品株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 12 月 24 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）有効性、効能・効果及び用法・用量について

本剤の有効性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告（1）に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

（2）医薬品リスク管理計画（案）等について

本剤の安全性について、審査報告（1）に記載した機構の判断は、専門委員より支持されるとともに、専門委員からも、アナフィラキシー等の発現に対する安全対策として、緊急時に対応が可能な医療機関において減感作療法に関する知識・経験のある医師の管理下で本剤を使用する旨を十分に注意喚起する必要があるとあり、本剤の国内臨床試験におけるアナフィラキシーの発現率が公表文献等と比較して高い傾向が認められたことも踏まえ、本剤によるアナフィラキシー等の発現状況について更に調査する必要がある旨の意見が出された。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、本剤の添付文書の「警告」欄において、「緊急時に十分に対応できる医療機関において、減感作療法に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤を使用する」旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

また機構は、審査報告（1）の「4. 臨床に関する資料（i）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（2）安全性について及び（5）製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議における上記の専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本

剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること並びに表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー ・喘息増悪	・なし	・なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での長期使用における有効性		

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期使用） ・製造販売後臨床試験 ^{a)}	・市販直後調査 ・医療従事者向け資材の作成、配布 ・患者向け資材の作成、配布

a) 本剤の承認取得後に国内臨床試験（継続中）を製造販売後臨床試験に切り替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 17 のとおり、ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者及び気管支喘息患者を対象に、観察期間を 2 年間、目標症例数を 100 例とする長期特定使用成績調査を実施し、ショック、アナフィラキシー及び喘息増悪を重点調査項目として、使用実態下での長期投与時の安全性及び有効性を検討すること、また、過敏症関連事象の好発時期やリスク要因について検討すること等を説明した。

表 17 特定使用成績調査（長期使用）計画の骨子（案）

目的	2 年以上の長期投与における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	ダニ抗原によるアレルギー性鼻炎患者及び気管支喘息患者
観察期間	2 年間
予定症例数	100 例
重点調査項目	・ショック、アナフィラキシー ・喘息増悪
主な調査項目	・患者背景 ・対象疾患、重症度、罹患期間 ・既往歴・合併症 ・前治療歴 ・本剤の投与状況 ・併用薬、併用療法 ・有効性評価 ・有害事象

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、本剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	ダニ抗原による下記アレルギー性疾患に対する減感作療法 アレルギー性鼻炎、気管支喘息
[用法・用量]	減感作療法の実施に際し、ダニアレルゲンに陽性の患者に皮内反応テストを行い、皮内反応閾値を求める。その閾値及びその時々 of 患者の症状に応じ、初回投与濃度及び量、初回後の投与濃度又は量、投与回数、投与間隔並びに維持量は適宜定める。 1. 閾値の求め方 本剤を診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」で、1,000、100、10、1、0.1 及び 0.01 JAU/mL に用時希釈し、さらに患者の症状に応じて低濃度に順次希釈する。最も低濃度の液から 0.02 mL ずつ皮内に注射し、その反応を皮内反応判定基準に従って判定する。陽性反応を呈した最低濃度（最大希釈度）をもってその患者のアレルゲンに対する閾値とする。 2. 初回投与濃度 患者のアレルゲンに対する閾値の濃度、若しくは患者の症状の程度によってさらにこの濃度の 1/10 又は 1/100 の濃度を初回投与濃度とする。 3. 投与方法 通常、初回投与量として 0.02～0.05 mL を皮下に注射する。初回後の投与量は 1 週 1～2 回約 50% ずつ増量し、0.5 mL に至れば 10 倍濃度の液 0.05 mL にかえて同様に増量しながら投与を続け次第に高濃度の液に移り、維持量に達したら 2 週に 1 回の注射を数回行い、その後は 1 ヶ月に 1 回とする。 4. 増量及び投与回数 各回の投与後の患者の状態を問診し、その結果に応じて次回投与量を増減する。 例えば前回の注射により、喘息発作、全身性蕁麻疹及び鼻症状・眼症状を主とした臨床症状の増悪を起こし、また過大な局所反応を生じたときには増量を見合わせる。

また、増量期間中の投与間隔は通常 1 週 1～2 回であるが、間隔が長引いた場合には増量せずに直前の投与濃度の 1/10 又は 1/100 の濃度の液を投与する。

5.維持量

患者において投与可能な最高用量をもって維持量とするが、患者のその時々症状に応じて減量する等適宜投与量を定める。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。