

第2部（モジュール2） CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

鳥居薬品株式会社

略号一覧及び用語の定義

略号一覧

略号	省略していない表現	
	英語	日本語
ACT	Asthma control test	喘息コントロールテスト
AHQ-Japan	Asthma health questionnaire-Japan	AHQ-Japan QOL 調査票
AU	Allergy unit	米国の標準化アレルゲンエキスの活性を表す単位の一つ
<i>Der far</i>	<i>Dermatophagoides farinae</i>	コナヒョウヒダニ
<i>Der pte</i>	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	ヤケヒョウヒダニ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second	1 秒間努力呼気容量 (又は 1 秒量)
%FEV ₁	% Forced expiratory volume in one second	年齢, 性別, 身長を基にあらかじめ算出された健常者の予測 1 秒量 (FEV ₁ 予測値) に対する患者の 1 秒量 (FEV ₁ 実測値) の比率
HDM	House dust mite	室内塵ダニ
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
JRQLQ	Japan Rhinitis 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
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	MedDRA/J の基本語
QOL	Quality of life	生活の質
RAST	Radioallergosorbent test	放射性アレルゲン吸着試験
SCIT	Subcutaneous immunotherapy	皮下注射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
Th1 (細胞)	T helper type 1 (cell)	1 型ヘルパー T (細胞)
Th2 (細胞)	T helper type 2 (cell)	2 型ヘルパー T (細胞)
Treg 細胞	Regulatory T cell	調節性 T 細胞 (又は制御性 T 細胞)
WHO	World Health Organization	世界保健機関

用語の定義

用語	定義
急速法	アレルギー免疫療法における増量法で、ラッシュ法やクラスター法がある。
従来法	アレルギー免疫療法における増量法で、50%増量法や100~200%増量法がある。
ALK 社	デンマークに本社を置く製薬会社 (ALK-Abelló 社)
Der f	<i>Der far</i> の抽出アレルギーエキス
Der f 1	<i>Der far</i> 糞体由来の主要アレルギー
Der f 2	<i>Der far</i> 虫体由来の主要アレルギー
Der p	<i>Der pte</i> の抽出アレルギーエキス
Der p 1	<i>Der pte</i> 糞体由来の主要アレルギー
Der p 2	<i>Der pte</i> 虫体由来の主要アレルギー
HDM SCIT	ダニアレルギーを用いた皮下注射によるアレルギー免疫療法
TO-204 皮下注	<i>Der far</i> 及び <i>Der pte</i> の各抽出液を等量混合した注射液で、10,000 AU/mL の活性を有する。 ALK 社が米国、カナダ等で販売している SCIT 用の Allergenic Extract Standardized Mite と同じものである。
Allergenic Extract Standardized Mite	ALK 社が米国、カナダ等で販売している HDM アレルギー疾患用注射剤の総称で6種類の製剤に分類される (下表参照)。いずれも 10,000 AU/mL の活性を有する。

Allergenic Extract Standardized Mite の種類とその構成成分			
	構成アレルギー		
	<i>Der far</i> エキス	<i>Der pte</i> エキス	両者の混合液
皮膚テスト用	製剤 A	製剤 B	製剤 C
SCIT 用	製剤 D	製剤 E	製剤 F

Allergenic Extract Standardized Mite : 製剤 A, B, C, D, E, F の総称
TO-204 皮下注 : 製剤 F と同じ

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 TO-204 皮下注の薬理学的分類

TO-204 皮下注は、室内塵ダニ（House dust mite：HDM）が原因のアレルギー性鼻炎及び喘息に対する、皮下注射によるアレルゲン免疫療法（Subcutaneous immunotherapy：SCIT）のためのアレルゲン製剤である。

アレルゲン免疫療法は、適量の原因アレルゲンを継続して投与することにより、免疫学的な耐性（免疫寛容）の獲得を目指すものである。免疫寛容のメカニズムとして、「2型ヘルパーT細胞（Th2細胞）の増加抑制及び1型ヘルパーT細胞（Th1細胞）の増加」、「調節性T細胞（Treg細胞）の誘導」及び「抗原特異的IgG等の増加」が示唆されているが、作用メカニズムについては十分には明らかにされていない。

2.5.1.2 HDM アレルギー性鼻炎及び HDM アレルギー性喘息の臨床的又は病態生理学的側面

HDMは通年性アレルギー性鼻炎及び喘息の原因アレルゲンとして最も重要である。

HDMが原因のアレルギーは、HDMの虫体や糞体に含まれるタンパク質（アレルゲン）に対するIgE介在性の過敏症（I型アレルギー）である。主要アレルゲンはDer f 1, Der f 2, Der p 1, Der p 2とされている。

これらの粒子状物質は空気中に浮遊しているため、気道を介して取り込まれ、免疫系を刺激し、アレルギー性鼻炎や喘息などを引き起こす。これらの疾患は通常年間を通して症状がみられるが、HDMが増加する時期に症状の悪化が見られる。一般的な症状としては、くしゃみ、鼻汁、鼻閉などの鼻症状、目の痒み、涙眼などの眼症状、喘息の場合には咳、喘鳴、呼吸苦などが現れ、患者のQOL、ひいては労働生産性を著しく低下させることが知られている。

アレルギー性鼻炎と喘息は異なる経路及び機序を介して発症するが、両者は密接に関連している。アレルゲン感作と喘息との関連性は年齢依存的であり、生後3年間に空中浮遊アレルゲンに感作された小児の大半が、後に喘息を発症している¹⁾。Copenhagen Allergy Studyによれば、HDMアレルギー性鼻炎患者の50%がHDMアレルギー性喘息にも罹患し、HDMアレルギー性喘息患者の95%がHDMアレルギー性鼻炎にも罹患していた²⁾。

2.5.1.3 本邦におけるアレルギー疾患に対する既存の治療法とアレルゲン免疫療法

本邦におけるアレルギー疾患の治療は、アレルゲン回避と対症療法としての薬物療法が基本となっているが、最近になってアレルゲン免疫療法が見直されてきている。

アレルゲン回避は、それが患者にとって可能であれば非常に有効な対策となるが、現代の住環境や自然環境を考えれば、多くの患者にとって実行が困難である。

薬物療法としては、主として抗ヒスタミン剤、ケミカルメディエーター遊離阻害剤、 β 2-作動薬、ステロイド製剤、あるいは最近ではロイコトリエン拮抗剤、サイトカイン阻害剤などが使われている。しかし、これらの薬剤による治療は対症療法にとどまり、症状を緩和させる事はできるが、投与をやめれば症状が現れ、長期的な寛解は望めない。

一方、アレルゲン免疫療法は、アレルゲンの曝露によるアレルゲンに対する免疫学的な耐性の増強を目的とした治療法である。その免疫学的なメカニズムは必ずしも明らかではないが、アレ

ルゲンに対する IgG 抗体等の遮断抗体の産生, IgE 抗体の産生抑制, 調節性 T 細胞 (Treg 細胞) の活性化, あるいは 1 型ヘルパー T 細胞 (Th1 細胞) と 2 型ヘルパー T 細胞 (Th2 細胞) のバランスの改善などが考えられている。アレルゲン免疫療法を長期に施すことにより, 患者の免疫学的な異常反応の改善が期待できるため, 鼻炎や喘息などのアレルギー疾患の根治療法として期待されている。これらのアレルギー疾患はアレルゲン曝露が避けられない環境下では経時的に悪化することから, 早期のアレルゲン免疫療法の導入が有効と考えられている。

以上のような状況を受けて, 一般社団法人日本アレルギー学会より, 見解として以下のような「基本的考え方」が発表された³⁾。

- アレルゲン免疫療法は, アレルゲン回避指導とともに行えば疾患の自然経過を改善できる点で, 対症療法である通常の薬物療法とは明確に異なる意義を有している。
- 一定の十分な期間にわたり正確にこの治療を行った場合には, 効果が長期間持続し, 薬物の使用量を減らすことができる。
- ダニ・アレルギー患者に本療法を行った場合, 個々の患者の新規アレルゲンに対する感作が抑制されることが報告されている。
- アレルギー性鼻炎患者に本療法を行った場合, その後の喘息発症頻度が抑制されることも報告されている。
- アレルゲン免疫療法の対象疾患としては, 花粉症, アレルギー性鼻炎, 気管支喘息, ハチ毒アレルギーが現時点では一般的である。
- 方法として, 注射による皮下免疫療法が標準的である。

2.5.1.4 TO-204 皮下注開発の意義

本邦ではこれまで鳥居薬品株式会社が販売する「診断用アレルゲン皮内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, 及び治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト」が HDM アレルゲンエキスの代用品としてアレルゲン免疫療法に使用されてきた。しかし, これらの「ハウスダスト」はいわゆる家庭の埃であり, 主たるアレルゲンとされるダニ成分の活性は低いという指摘がなされてきた。鳥居薬品株式会社は, これまで国内におけるアレルゲン免疫療法のためのアレルゲンエキスを供給してきた唯一の企業として, 一般社団法人日本アレルギー学会からアレルゲン免疫療法のための HDM アレルゲンエキスの早期開発の要望を受けてきた。これらの要望に応えるべく, デンマークに本社を置く ALK-Abelló 社 (以下, ALK 社) からアレルゲンエキス, HDM SCIT 用製剤 Allergenic Extract Standardized Mite (TO-204 皮下注) の導入を行った。

2.5.1.5 HDM アレルギー性鼻炎及び喘息に対する HDM SCIT の有効性及び必要性についての公知性

SCIT はこれまで約 100 年以上の歴史を有するアレルギー疾患に対する治療法であり, その有効性は広く認められるところである。HDM アレルゲンを用いた SCIT については, アレルギー性鼻炎及び喘息に対して, 海外において数多くの臨床試験が実施されてその有効性が報告されてきた。そして, WHO の Position Paper⁴⁾をはじめ国内外の各種ガイドライン等で SCIT は HDM アレルギー性鼻炎及び喘息の治療選択肢の一つとして推奨されている。また, 一般社団法人日本アレルギー

一学会及びアレルギー専門医からも HDM SCIT の必要性が認識され、国内でも使用できるように環境整備が望まれている。

以上のことから、HDM アレルギー性鼻炎及び喘息に対する HDM SCIT の有効性及び必要性は公知であると考ええる。

以下の項に、公知と考える根拠となった臨床研究文献及び国内外のガイドライン等の概略を記載する。

2.5.1.5.1 海外における HDM SCIT 製剤の臨床研究報告

WHO の Position Paper⁴⁾等に記されているように、アレルギー性鼻炎及び喘息に対するアレルギー免疫療法の有効性は既に確立している。TO-204 皮下注そのものを用いた臨床研究成績は確認できていないが、TO-204 皮下注と同じ有効成分を有する標準化 HDM SCIT 用製剤 (Alutard SQ⁵⁾: TO-204 皮下注の導入元である ALK 社の製品) を用いてプラセボ対照二重盲検で有効性の評価を行っている海外文献の内容を要約した。なお、これらの文献のうち、安全性の結果に関する記載があるものについては安全性の結果も併せて要約した。

また、HDM アレルギー性喘息患者に対して標準化 HDM SCIT 用製剤を用いた SCIT による治療効果を報告した論文のうち、プラセボ対照無作為化比較試験を抽出し、メタアナリシスを実施した結果の一部を記載した。

さらに、小児 HDM アレルギー性喘息患者における HDM SCIT の新規感作抑制効果を検討した文献を要約した。

2.5.1.5.1.1 海外における HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床研究

Alutard SQ を用い、HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として海外で実施されたプラセボ対照二重盲検による主な臨床研究 3 試験の概略を付録に示した (表 2.5.1.5-1)。

Alutard SQ は、いずれの臨床研究においても、症状スコア又は薬物スコアを改善した。

表 2.5.1.5-1 HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として標準化 HDM SCIT 用製剤を用いて海外で実施された主な臨床研究の概略

著者/ 公表年/ 実施国	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	成績 上段：有効性 下段：安全性
		上段：増量期，下段：維持期			
Varney V. A. et al./2003 ⁽⁶⁾ イギリス	プラセボ対照二重盲検 成人(19～55 歳) 実薬：15 例 プラセボ：13 例	記載なし	毎週 2 回	10～ 100,000 SQ-U/mL	症状スコア：実薬群の治療後は治療前と比較して有意に減少，プラセボ群では有意差はなし 薬物スコア：実薬群で治療後は治療前と比較して 20%減少(有意差なし)。プラセボ群では減少なし。 治療後の総合鼻症状スコアは有意に減少(実薬 VS プラセボ) 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。
		1 年間	毎月 1 回	100,000 SQ-U/mL	
Pichler C. E. et al./1997 ⁽⁷⁾ スイス	プラセボ対照二重盲検 成人(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 年後で Der p 及び Der f に対する SPT (Skin prick test)感受性の低下，眼粘膜誘発試験における感受性の低下及び鼻炎スコア，喘息スコアの改善が認められた。 増量期に副作用なし。 投与部位の腫脹(8cm 以上)：2 例 軽度の全身性副作用(鼻漏)：3 例
		3 年 (1 年で 關鍵)	8 週毎 1 回	100,000 SQ-U/mL	
Pichler C. E. et al./2001 ⁽⁸⁾ スイス	(上記試験の継続試験) プラセボ対照二重盲検 成人(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による VAS (Visual analog scale)の評価において治療前と比較して 1 年目に有意に改善し，2 年目，3 年目は更に改善した。 (安全性に関する記載なし)

被験薬はいずれも Alutard SQ
SQ-U: Standardised quality unit

2.5.1.5.1.2 海外における HDM アレルギー性喘息患者を対象とした臨床研究

(1) HDM アレルギー性喘息患者を対象とした臨床研究

Alutard SQ を用い、HDM アレルギー性喘息患者を対象として海外で実施されたプラセボ対照二重盲検による主な臨床研究 5 試験の概略を表 2.5.1.5-2 に示した。

Alutard SQ は、いずれの臨床研究においても HDM アレルギー性喘息患者に対し、症状スコア又は薬物スコアを改善した。

表 2.5.1.5-2 HDM アレルギー性喘息患者を対象として標準化 HDM SCIT 用製剤を用いて海外で実施された主な臨床研究の概略

著者/ 公表年/ 実施国	試験デザイン 対象 (年齢) 被験者数	投与 期間	皮下注射 の間隔	投与量	成績 上段：有効性 下段：安全性
		上段：増量期，下段：維持期			
Blumberga G. et al. / 2006& 2011 ^{9), 10)} デンマーク	プラセボ対照二重盲検 成人(18～60歳) 実薬：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	ICS (Inhaled corticosteroids)の減量効果あり。HDM 抗原吸入に対する気道過敏性が有意に低下
		3年	6±2週に1回	最高 100,000 SQ-U/mL 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。実薬投与群の1例に高度の気管支痙攣が発生し、β ₂ -agonistの吸入とコルチコステロイドの経口投与を実施した。
Olsen O.T. et al./ 1997 ¹¹⁾ デンマーク	プラセボ対照二重盲検 成人(18～64歳) 実薬：17例 プラセボ：6例	15週	毎週1回	100～ 100,000 SQ-U/mL	症状スコア，β ₂ -agonistの週毎の吸入回数，ICSの週毎の吸入量が有意に減少。患者の総合評価において有意に改善。
		1年 (増量期を含む)	6週毎に1回	100,000 SQ-U/mL	増量期及び維持期を通じて全身性の副作用なし。注射部位において局所的で軽度の腫脹や発赤が認められた。
Haugaard L. et al./ 1993 ¹²⁾ デンマーク	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) 無：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	総合スコア（症状スコア，薬物スコア及びPEF (Peak expiratory flow)の合算値)が有意に減少。
		2年 (増量期を含む)	6～8週毎に1回	無：－ L：10,000 M：100,000 H：300,000 SQ-U/mL	遅発性の副作用なし。アナフィラキシー又は全身性の皮膚反応もなし。19例において74件の即時性の副作用が認められた。
Maestrelli P. et al./ 2004 ¹³⁾ イタリア	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	0.01～7 BU(小児は 6BUまで)	症状スコアは2年目では両群間で有意差が認められた。秋期における気管支拡張剤非使用例の割合は、実薬群は有意に増加したが、プラセボ群では差がなかった。
			3週間に1回	7BU (小児は6BU)	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./ 2006 ¹⁴⁾ 中国	プラセボ対照二重盲検 小児及び成人 (6～45歳) 実薬：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 SQ-U/mL	4週毎の症状スコアの平均値は29～32週以降において実薬群はプラセボ群と比較して有意に低下した。
		26週	6週毎に1回	100,000 SQ-U/mL	入院を必要とした有害事象はなかった。全体で5例のみ(すべて12歳以下)の症例が維持量である100,000 SQ-U/mLに達することができなかった。

被験薬はいずれも Alutard SQ

L: low, M: middle, H: high

BU: Biologic unit

SQ-U: standardised quality unit

(2) HDM アレルギー性喘息患者に対する治療効果 (Cochrane review によるメタアナリシス)

HDM アレルギー性喘息患者を対象として、HDM SCIT 用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を抽出し、メタアナリシス¹⁵⁾を実施した結果、喘息の症状スコア、症状悪化頻度、薬物スコアが有意に改善した(表 2.5.1.5-3, 表 2.5.1.5-4, 表 2.5.1.5-5)。

表 2.5.1.5-3 喘息症状スコアに関するプラセボとダニアレルゲン免疫療法の比較
(メタアナリシス)

著者/公表年	SCIT		Placebo		標準化した平均値の差 [95% 信頼区間]	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	0	
Ferrer Garcia-Selles /2003	22	3.57 (2.98)	11	4.25 (4.13)	+	-0.20 [-0.92, 0.53]
Tabar /1999	44	2.1 (10.31)	19	6.38 (11.13)	+	-0.40 [-0.94, 0.14]
Torres Costa /1996	11	0.9 (0.7)	11	1.5 (0.8)	+	-0.77 [-1.64, 0.10]
Mungan /1999	10	0.59 (0)	11	0.88 (0)	+	0.0 [0.0, 0.0]
Franco /1995	24	0.3 (0.4)	25	0.3 (0.45)	+	0.0 [-0.56, 0.56]
Varney /2003	14	31 (22.45)	8	20 (41.16)	+	0.35 [-0.53, 1.22]
Altintas /1999	29	1.7 (1.8)	5	3.2 (1.6)	+	-0.82 [-1.80, 0.15]
Machiels /1990a	24	3.66 (3.13)	11	5.07 (2.63)	+	-0.46 [-1.18, 0.26]
Basomba /2002	24	0.33 (0.27)	25	0.09 (0.3)	+	0.83 [0.24, 1.41]
Armentia Medina /1995	22	1.62 (0.55)	13	2.7 (0.42)	+	-2.08 [-2.94, -1.22]
Sin /1996	7	0.29 (0.49)	8	1.75 (0.71)	+	-2.22 [-3.60, -0.85]
Pichler /1997	16	3.5 (1.75)	14	7 (11.25)	+	-0.44 [-1.17, 0.29]
Total (95% CI)	247		161		◆	-0.48 [-0.96, 0.00]

出典：参考文献¹⁵⁾

表 2.5.1.5-4 喘息の症状悪化に関するプラセボとダニアレルゲン免疫療法の比較
(メタアナリシス)

著者/公表年	SCIT	Placebo	リスク比 [95% 信頼区間]	Weight	リスク比 [95% 信頼区間]
	n/N	n/N			
			1.0		
Sabbah /1991	3/23	6/20		2.6 %	0.43 [0.12, 1.52]
Amaral-Marques /1978	3/16	7/12		3.0 %	0.32 [0.10, 0.99]
Mosbech /1989	13/31	11/15		7.0 %	0.57 [0.34, 0.96]
Buchanan /1981	9/37	1/18		1.2 %	4.38 [0.60, 31.96]
Cantani /1996	2/10	7/10		2.4 %	0.29 [0.08, 1.05]
Price /1984	3/13	4/12		2.5 %	0.69 [0.19, 2.48]
Smith /1971	1/11	8/11		1.3 %	0.13 [0.02, 0.84]
BTA /1979	16/37	6/19		4.9 %	1.37 [0.64, 2.92]
Newton /1978	5/7	5/7		5.7 %	1.00 [0.52, 1.94]
Pauli /1984	5/9	5/8		4.7 %	0.89 [0.40, 1.97]
D'Souza /1973	15/40	29/43		7.6 %	0.56 [0.35, 0.87]
Warner /1978	4/27	12/24		3.6 %	0.30 [0.11, 0.80]
Total (95% CI)	261	199		46.3 %	0.62 [0.44, 0.87]

出典：参考文献¹⁵⁾

表 2.5.1.5-5 喘息の薬物スコアに関するプラセボとダニアレルゲン免疫療法の比較
(メタアナリシス)

著者/公表年	SCIT		Placebo		標準化した平均値の差 [95% 信頼区間]	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	0	
Franco /1995	24	0.5 (0.7)	25	0.8 (1.7)		-0.23 [-0.79, 0.34]
Paranos /1997	7	1 (0.58)	7	2.43 (1.13)		-1.49 [-2.72, -0.26]
Machiels /1990a	24	92.72 (7.87)	11	111.44 (9.18)		-2.21 [-3.11, -1.31]
Torres Costa /1996	11	1 (0.9)	11	2.7 (1.5)		-1.32 [-2.26, -0.38]
Price /1984	13	91.2 (144.9)	10	168.6 (144.9)		-0.51 [-1.36, 0.33]
Mungan /1999	10	3.9 (0)	11	5.24 (0)		0.0 [0.0, 0.0]
Sin /1996	7	1.57 (1.99)	8	6.13 (3.04)		-1.65 [-2.87, -0.42]
Tabar /1999	44	0.6 (3.67)	19	4.09 (6.93)		-0.71 [-1.26, -0.16]
Basomba /2002	24	0.45 (0.87)	25	0 (1.52)		0.36 [-0.21, 0.92]
Ferrer Garcia-Selles /2003	22	1.8 (1.86)	11	1.76 (2.04)		0.02 [-0.70, 0.74]
Maestrelli /2004	41	0.5 (20)	31	5.2 (13.34)		-0.27 [-0.73, 0.20]
Varney /2003	15	40 (54.22)	13	33 (39.66)		0.14 [-0.60, 0.89]
Total (95% CI)	242		182			-0.61 [-1.04, -0.18]

出典：参考文献¹⁵⁾

(3) 小児 HDM アレルギー性喘息患者における HDM SCIT の新規感作抑制効果

小児 HDM アレルギー性喘息患者に 3 年間 HDM SCIT を実施したところ、SCIT 開始 6 年後の新規アレルギー感作は、コントロール群と比較して有意に抑制された (表 2.5.1.5-6)。

表 2.5.1.5-6 小児 HDM アレルギー性喘息患者における HDM SCIT の新規感作抑制効果

著者/ 公表年/ 実施国	被験薬	対象 (年齢)	デザイン	解析対象例数	投与期間	皮下注射 の間隔	投与量	成績 上段：有効性 下段：安全性
					上段：増量期，下段：維持期			
Pajno G.B. et al./ 2001 / イタリア ¹⁶⁾	A*	小児 (5~8)	非盲検	SIT 実施:75 コントロール:63	維持期 量到達 まで	1visit に 1 回 (19 回)	10~ 50,000 SQ-U/mL	開始から 6 年後の観察において、新規感作率は、コントロール群と比較し、SIT 群で有意に低かった。 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)。
					3 年	毎月 1 回	50,000 SQ-U/mL	

被験薬 A*: Alutard SQ

2.5.1.5.1.3 海外の臨床研究で示されたアレルゲン免疫療法の特長

アレルゲン免疫療法の特長となる有効性に関する海外の臨床研究 6 試験の概略を以下に示した (表 2.5.1.5-7)。

これらの報告には、アレルゲン免疫療法を施行することにより、アレルギー疾患が長期寛解する、鼻炎患者での喘息発症が抑制される、新規のアレルゲン感作が抑制されることが示されている。

表 2.5.1.5-7 アレルゲン免疫療法の特長となる有効性に関する海外の臨床研究

著者/公表年/ 実施国	被験薬*	対象 (年齢)	デザイン	被験者数	投与期間 投与量	成績
Eng PA, et al./ 2002 / 2006 / スイス ^{17), 18)}	A	小児花粉症患者 (5~16)	非盲検	SCIT 実施:14 コントロール:14	SCIT 投与期間:3 年	投与終了 6 年後及び 12 年後の観察において、SCIT 群はコントロール群と比較して、症状スコア、薬物スコアとも有意に低く、新規感作率も有意に低かった。
Marogna M, et al./ 2010 / イタリア ¹⁹⁾	B	HDM アレルギ ー性鼻炎患者 (14 ~38)	非盲検	SLIT 実施: 57 例 (A:19, B:21, C:17) コントロール:21	SLIT 投与期間 A:3 年, B:4 年, C:5 年 増量期間 50 日 維持期投与量: 10,000 RAST units/mL から 5 滴を週 3 回	SLIT 群では、3 年投与群では投与終了 6 年後まで、4 年及び 5 年投与群では 7 年後まで効果が持続した (症状薬物スコアがベースラインの 50%未満)。SLIT 群では、投与開始 6 年後から新規感作例がコントロール群と比較して有意に少なくなり、投与開始 15 年後の新規感作率はコントロール群の 100%に対して SLIT 群では 11.7~21.4%であった。
Möller C, et al./ 2002 /EU ²⁰⁾ Niggemann B, et al./ 2006 / EU ²¹⁾ Jacobsen L, et al./ 2007 /EU ²²⁾	C, D	小児花粉症患者 (6~14)	非盲検	SCIT 実施: 103, コントロール: 102	SCIT 投与期間:3 年 増量期間 12~15 週間 週 1 回又はラッシュ法 維持期投与量: 100,000 SQ-units/mL, 6 週に 1 回	3 年投与による効果は、投与終了 7 年後においても持続し、SCIT 群はコントロール群と比較して、鼻炎症状及び結膜炎症状とも VAS による評価で有意差が認められた。また、投与終了 2 年後及び 7 年後の SCIT 群の喘息発症率はそれぞれ 20.0%及び 25.0%で、コントロール群の 43.3%及び 45.3%に比較して有意に低かった。

被験薬* A: grass pollen depot-allergoid, B: HDM glycerinated solution C: grass pollen extract, D: birch pollen extract

2.5.1.5.2 国内における HDM SCIT 製剤の臨床研究報告

2.5.1.5.2.1 国内における HDM アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床研究

国内で実施された標準化 HDM SCIT の臨床研究を, PubMed 及び医中誌で検索した結果, HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として有効性を評価した論文と考えられる文献 6 報 (英文 3 報, 邦文 3 報) が抽出された。

これらの報告は, いずれも Hollister-Stier 社の標準化 HDM 製剤を用いて 50~100%増量法が適用された非盲検の試験 (SCIT) であるが, 標準化 HDM 製剤を用いて国内で実施されていることから, TO-204 皮下注の日本人における有効性を考察する上で参考になるものと考えられる。それぞれの文献の要旨を表 2.5.1.5-8, 表 2.5.1.5-9, 表 2.5.1.5-10, 表 2.5.1.5-11, 表 2.5.1.5-12 表 2.5.1.5-13, 表 2.5.1.5-14 に示した。なお, 文献 5²⁷⁾には, 有効性に関する 2 つの検討結果が示されているため, いずれについても記載した。また, 安全性に関する記載がある文献については安全性の結果も併せて記載した。

これらの報告には, 標準化 HDM SCIT を施行することにより, 鼻症状スコアが改善すると共に, 患者の満足度も改善されることが示されている。

表 2.5.1.5-8 HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として標準化 HDM SCIT 用製剤を用いて国内で実施された臨床研究の概略（文献 1）

タイトル	Significant correlation between symptom score and IgG4 antibody titer following long-term immunotherapy for perennial allergic rhinitis. ²³⁾
雑誌	Ann Otol Rhinol Laryngol. 1997; 106(6): 483-9.
著者	Ohashi Y, Nakai Y, Okamoto H, Ohno Y, Sakamoto H, Tanaka A, Kakinoki Y.
対象	通年性アレルギー性鼻炎患者 48 名（年齢：13～61 歳）
方法	<p>(1) 皮下免疫療法（SCIT） 50%増量法</p> <p>(2) 治療用アレルギー Hollister-Stier 社製標準化 Der f 抽出液（Miles Inc., Spokane, WA, USA）</p> <p>(3) 治療期間 5～15 年（平均：8.9 年） <ul style="list-style-type: none"> • 5～9 年：30 名 • 10～15 年：18 名 </p> <p>(4) 有効性評価指標 症状患者日記（症状スコアの総合点数で評価、各 0～3 点） <ul style="list-style-type: none"> • くしゃみ • 鼻みず • 鼻づまり </p>
結果	<p>(1) 免疫療法の開始前及び終了後の症状スコアの比較 すべての患者（48 名） <ul style="list-style-type: none"> • 開始前：5～9（平均：7.21） • 終了後：0～5（平均：1.38） 中程度の効果を示した患者（16 名） <ul style="list-style-type: none"> • 開始前：6.94±1.06 • 終了後：3.19±0.54（52.91±11.77%の低下） 著効を示した患者（32 名） <ul style="list-style-type: none"> • 開始前：7.34±1.15 • 終了後：0.47±0.62（93.73±8.28%の低下） </p>
上段：有効性 下段：安全性	（安全性に関する記載なし）

表 2.5.1.5-9 HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として標準化 HDM SCIT 用製剤を用いて国内で実施された臨床研究の概略（文献 2）

タイトル	Ten-year follow-up study of allergen-specific immunoglobulin E and immunoglobulin G4, soluble interleukin-2 receptor, interleukin-4, soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in serum of patients on immunotherapy for perennial allergic rhinitis. ²⁴⁾																																									
雑誌	Scand J Immunol. 1998, 47 (2): 167-78.																																									
著者	Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Washio Y, Kato A, Masamoto T, Sakamoto H, Yamada K																																									
対象	<p>(1) 通年性ダニアレルギー性鼻炎患者（47名）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重症 ・皮膚テストで Der f 陽性 ・Der f による鼻誘発テストで陽性 ・鼻汁塗抹標本で好酸球増加症 ・喘息の既往なし <p>治療なし群：20例（年齢：23.6±9.2, 18～55） 免疫療法群：27例（年齢：21.0±8.7, 18～41）</p>																																									
方法	<p>(1) 皮下免疫療法（SCIT）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・50%増量法 ・維持期の最大維持量：3000AU <p>(2) 治療用アレルギー</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Hollister-Stier 社製標準化 Der f 抽出液（Miles Inc., Spokane, WA, USA） <p>(3) 治療期間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・10年 <p>(4) 有効性評価指標</p> <ul style="list-style-type: none"> ・鼻症状（症状日記カード：Daily symptom diary cards）は、9点法（くしゃみ、鼻水、鼻づまり、各3点で最大計9点）で評価 ・組入れ時, 1, 2, 3, 5, 10年後に実施 																																									
結果	<p>(1) 症状スコア</p> <ul style="list-style-type: none"> ・免疫療法の期間に応じて低下 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="6">症状スコア</th> </tr> <tr> <th>組み入れ時</th> <th>1年</th> <th>2年</th> <th>3年</th> <th>5年</th> <th>10年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平均</td> <td>8.3</td> <td>5.9</td> <td>4.4</td> <td>3.3</td> <td>1.6</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>標準偏差</td> <td>0.9</td> <td>1.5</td> <td>1.6</td> <td>1.5</td> <td>1.1</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>標準誤差</td> <td>0.2</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> <td>0.3</td> <td>0.2</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>9.0</td> <td>6.0</td> <td>5.0</td> <td>4.0</td> <td>1.0</td> <td>0.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 治療開始後、いずれの比較においても有意差あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1年目 vs 2年目 ・2年目 vs 3年目 ・3年目 vs 5年目 ・5年目 vs 10年目 <p>症状スコアの低下と免疫療法の期間との間に有意な相関あり（$r_s=0.829, p<0.0001$）</p> <p>（安全性に関する記載なし）</p>		症状スコア						組み入れ時	1年	2年	3年	5年	10年	平均	8.3	5.9	4.4	3.3	1.6	0.4	標準偏差	0.9	1.5	1.6	1.5	1.1	0.6	標準誤差	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.1	中央値	9.0	6.0	5.0	4.0	1.0	0.0
	症状スコア																																									
	組み入れ時	1年	2年	3年	5年	10年																																				
平均	8.3	5.9	4.4	3.3	1.6	0.4																																				
標準偏差	0.9	1.5	1.6	1.5	1.1	0.6																																				
標準誤差	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.1																																				
中央値	9.0	6.0	5.0	4.0	1.0	0.0																																				

表 2.5.1.5-10 HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として標準化 HDM SCIT 用製剤を用いて
国内で実施された臨床研究の概略 (文献 3)

タイトル	A comparative study of the clinical efficacy of immunotherapy and conventional pharmacological treatment for patients with perennial allergic rhinitis. ²⁵⁾																																																		
雑誌	Acta Otolaryngol Suppl. 1998; 538: 102-12.																																																		
著者	Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Washio Y, Yamada K, Sakamoto H, Nasako Y, Hayashi M, Nakai Y.																																																		
対象	(1) 通年性アレルギー性鼻炎患者 (13 歳以上) <ul style="list-style-type: none"> ・薬物療法群: 15 名 ・免疫療法群: 47 名 (2) 主な選択基準 少なくとも 1 年以上の既往, 皮膚テストで Der f 陽性, Der f による鼻誘発テストで陽性, 鼻汁塗抹標本で好酸球増加症, 中等症又は重症 (奥田の criteria), 過去に免疫療法の経験のないもの (3) 主な除外基準 慢性副鼻腔炎, 鼻ポリープ症, 喘息, 花粉シーズンに悪化を示す患者は除外																																																		
方法	(1) 皮下免疫療法 (SCIT) <ul style="list-style-type: none"> ・50~100%増量法 (2) 薬物療法 抗ヒスタミン薬, 局所適用ステロイド, 局所性クロモグリク酸二ナトリウム ただし, 鼻づまりを緩和するためのレスキュー薬の使用は禁止 (3) 治療用アレルゲン <ul style="list-style-type: none"> ・Hollister-Stier 社製標準化ダニ抗原 (4) 治療期間 <ul style="list-style-type: none"> ・5 年 (5) 有効性評価指標 <ul style="list-style-type: none"> ・鼻症状スコア (患者日記でスコア付け, 最大点数 12) くしゃみ, 鼻みず, 鼻づまり ・医師の総合評価及び患者自身の総合評価 (治療終了後) 																																																		
結果	(1) 鼻症状総合スコアの推移 <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時点</th> <th>薬物療法群 (平均±SD)</th> <th>免疫療法群 (平均±SD)</th> <th>P値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>開始時</td> <td>8.53±1.60</td> <td>8.20±1.96</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6ヶ月</td> <td>5.00±0.85</td> <td>6.04±1.67</td> <td>P=0.0018</td> </tr> <tr> <td>1年</td> <td>3.73±1.16</td> <td>5.24±1.39</td> <td>P<0.0001</td> </tr> <tr> <td>2年</td> <td>3.47±1.36</td> <td>4.08±1.66</td> <td>P=0.0896</td> </tr> <tr> <td>3年</td> <td>4.07±1.58</td> <td>3.20±1.50</td> <td>P=0.0003</td> </tr> <tr> <td>5年</td> <td>4.20±1.32</td> <td>2.08±1.38</td> <td>P=0.0003</td> </tr> </tbody> </table> <p>免疫療法群では, いずれの評価時点においても, その前の評価時点との間に有意差が認められた。一方, 薬物療法群では治療開始後 1 年以降は, その前後の評価時点との間に有意差が認められなかった。</p> (2) 医師の総合評価 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Marked responder</th> <th>Moderate responder</th> <th>Poor responder</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>薬物療法 (n=15)</td> <td>5 (33.3%)</td> <td>7 (46.7%)</td> <td>3 (20.0%)</td> </tr> <tr> <td>免疫療法 (n=47)</td> <td>31 (66.0%)</td> <td>16 (34.0%)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> (3) 患者自身の総合評価 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Very satisfied</th> <th>Fairly satisfied</th> <th>A little satisfied</th> <th>Not satisfied</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>免疫療法 (n=47)</td> <td>23 (48.9%)</td> <td>13 (27.7%)</td> <td>7 (15.2%)</td> <td>4 (8.5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>約半数の患者が非常に満足, 約 4 分の 3 の患者がかなり満足あるいはそれ以上の評価であった。</p> (安全性に関する記載なし)	評価時点	薬物療法群 (平均±SD)	免疫療法群 (平均±SD)	P値	開始時	8.53±1.60	8.20±1.96		6ヶ月	5.00±0.85	6.04±1.67	P=0.0018	1年	3.73±1.16	5.24±1.39	P<0.0001	2年	3.47±1.36	4.08±1.66	P=0.0896	3年	4.07±1.58	3.20±1.50	P=0.0003	5年	4.20±1.32	2.08±1.38	P=0.0003		Marked responder	Moderate responder	Poor responder	薬物療法 (n=15)	5 (33.3%)	7 (46.7%)	3 (20.0%)	免疫療法 (n=47)	31 (66.0%)	16 (34.0%)	0		Very satisfied	Fairly satisfied	A little satisfied	Not satisfied	免疫療法 (n=47)	23 (48.9%)	13 (27.7%)	7 (15.2%)	4 (8.5%)
評価時点	薬物療法群 (平均±SD)	免疫療法群 (平均±SD)	P値																																																
開始時	8.53±1.60	8.20±1.96																																																	
6ヶ月	5.00±0.85	6.04±1.67	P=0.0018																																																
1年	3.73±1.16	5.24±1.39	P<0.0001																																																
2年	3.47±1.36	4.08±1.66	P=0.0896																																																
3年	4.07±1.58	3.20±1.50	P=0.0003																																																
5年	4.20±1.32	2.08±1.38	P=0.0003																																																
	Marked responder	Moderate responder	Poor responder																																																
薬物療法 (n=15)	5 (33.3%)	7 (46.7%)	3 (20.0%)																																																
免疫療法 (n=47)	31 (66.0%)	16 (34.0%)	0																																																
	Very satisfied	Fairly satisfied	A little satisfied	Not satisfied																																															
免疫療法 (n=47)	23 (48.9%)	13 (27.7%)	7 (15.2%)	4 (8.5%)																																															
上段: 有効性 下段: 安全性																																																			

表 2.5.1.5-11 HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として標準化 HDM SCIT 用製剤を用いて国内で実施された臨床研究の概略（文献 4）

タイトル	通年性アレルギー性鼻炎に対する免疫療法 長期施行例に対する臨床効果 ²⁶⁾																																		
雑誌	耳鼻咽喉科臨床 1995; 88 (7): 873-81.																																		
著者	大橋淑宏, 中井義明, 杉浦欣一, 大野義春, 岡本英樹, 阪本浩一, 田中亜矢樹, 林始代, 柿木裕史, 加藤晃史, 岸本和也, 上川学																																		
対象	<p>標準化ダニ抗原エキスをを用いた免疫療法を 36 ヶ月以上継続して施行中の通年性アレルギー性鼻炎患者（計 77 名）に対し、アンケート、アレルギー日記、診療録、問診により調査</p> <p>(1) 重症度</p> <ul style="list-style-type: none"> 重症 60 名 中等症 17 名 <p>(2) 免疫療法を受けている期間</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 年以上 5 年未満：24 名 5 年以上 10 年未満：32 名 10 年以上：21 名 <p>(3) 免疫療法開始時の年齢</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>男性（名）</th> <th>女性（名）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 歳以下</td> <td>5</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>11～15</td> <td>10</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>16～20</td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>21～30</td> <td>2</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>31～40</td> <td>7</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>41～50</td> <td>5</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>51 歳以上</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>重症</td> <td>27</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>中等症</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>35</td> <td>42</td> </tr> </tbody> </table>			男性（名）	女性（名）	10 歳以下	5	3	11～15	10	5	16～20	4	6	21～30	2	13	31～40	7	9	41～50	5	4	51 歳以上	2	2	重症	27	33	中等症	8	9	合計	35	42
	男性（名）	女性（名）																																	
10 歳以下	5	3																																	
11～15	10	5																																	
16～20	4	6																																	
21～30	2	13																																	
31～40	7	9																																	
41～50	5	4																																	
51 歳以上	2	2																																	
重症	27	33																																	
中等症	8	9																																	
合計	35	42																																	
方法	<p>(1) 皮下免疫療法（SCIT）</p> <ul style="list-style-type: none"> 50%増量法 <p>(2) 治療用アレルギー</p> <ul style="list-style-type: none"> Hollister-Stier 社製 標準化ダニ抗原 <p>(3) 有効性評価指標</p> <p>アンケート、アレルギー日記、診療録、問診</p> <ul style="list-style-type: none"> 鼻症状の改善度 免疫療法の効果発現時期 最も改善した症状と最も改善しなかった症状 3 年目以降の効果の有無 長期免疫療法の全般改善度 長期免疫療法の満足度 免疫療法の副作用 免疫療法を中断しかけたことの有無 																																		
結果	<p>• くしゃみ発作、水性鼻汁、鼻閉のいずれの症状に対しても 85%程度の改善が認められた。</p> <p>• くしゃみ発作及び水性鼻汁の軽減は、過半数の症例で 6 ヶ月以内に発現していた。過半数の症例では鼻閉の改善には 1 年以上を要していた。</p> <p>• 治療開始 3 年目以降にも 80%以上の症例で鼻症状の改善は増強しており、鼻閉に対する効果の増強は顕著であった（最も改善した症状：鼻閉）。</p> <p>• 改善以上（改善及び著明改善）の全般改善度は 88.3%の症例で認められ、また、本療法に対して 84.4%の症例が高い満足度を示した。</p> <p>• 免疫療法の継続を躊躇した時期としては開始 6 ヶ月以内が最多であった。</p>																																		
上段：有効性 下段：安全性	<ul style="list-style-type: none"> 9 例（11.7%）で少なくとも一回は副作用を経験 重症度はほとんどが中等度以下の皮膚症状 2 例（2.6%）3 件に高度なアナフィラキシーショック発現 																																		

表 2.5.1.5-12 HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として標準化 HDM SCIT 用製剤を用いて国内で実施された臨床研究の概略 (文献 5-1)

タイトル	通年性アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の臨床効果とその作用機序に関する研究 ²⁷⁾																														
雑誌	大阪市医学会雑誌 1998; 47 (3-4): 401-26.																														
著者	岡本英樹 (大阪市立大学 医 耳鼻咽喉科)																														
対象	<p>(1) ダニを主抗原とする通年性アレルギー性鼻炎患者</p> <p>(2) Hollister-Stier 社製標準化ダニ抗原 (Der f) を用いた免疫療法を施行中で、治療開始前は中等症以上の患者</p> <p>(3) 被験者数: 100 名 (男: 51, 女: 49)</p> <p>(4) 重症度: 重症 83 名, 中等症 17 名 (奥田の基準)</p> <p>(5) 免疫療法開始時の年齢: 3~62 歳 (24.3±14.5 歳, mean±SD)</p>																														
方法	<p>(1) 皮下免疫療法 (SCIT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50~100%増量法 <p>(2) 抗アレルギー薬の使用は原則禁止</p> <p>(3) 治療期間</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 年以上 (5.8±2.6 年, 3~15 年) <p>(4) 臨床効果の評価方法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 以下の項目についてアンケート, アレルギー日記, 診療録に基づいて調査 鼻症状の改善度, 免疫療法の効果発現時期, 最も改善した症状と最も改善が不良であった症状, 2 年後以降の効果の有無, 全般改善度 (奥田の基準), 満足度, 副作用の有無 																														
結果	<p>(1) 鼻症状スコア (5 段階評価, 最大各 4 点, 最大合計 12 点)</p> <table border="1" data-bbox="411 987 1291 1189"> <thead> <tr> <th></th> <th>くしゃみ</th> <th>水性鼻汁</th> <th>鼻閉</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>開始前</td> <td>2.68±0.91</td> <td>2.84±0.95</td> <td>2.98±2.01</td> <td>8.40±2.01</td> </tr> <tr> <td>6 ヶ月後</td> <td>1.88±0.77</td> <td>2.03±0.88</td> <td>2.53±0.93</td> <td>6.44±1.93</td> </tr> <tr> <td>1 年後</td> <td>1.53±0.80</td> <td>1.68±0.84</td> <td>2.18±0.93</td> <td>5.39±2.06</td> </tr> <tr> <td>2 年後</td> <td>1.22±0.72</td> <td>1.36±0.79</td> <td>1.84±0.92</td> <td>4.42±1.92</td> </tr> <tr> <td>3 年後</td> <td>1.02±0.70</td> <td>1.12±0.70</td> <td>1.30±0.93</td> <td>3.44±1.79</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 免疫療法の効果発現時期</p> <ul style="list-style-type: none"> • くしゃみ発作, 水性鼻汁: 6 ヶ月以内に過半数の症例で有効 • 鼻閉: 1 年以内に 46 症例で有効 <p>(3) 最も改善した症状と最も改善が不良であった症状</p> <ul style="list-style-type: none"> • 最も改善: 鼻閉 (48 症例) • 最も改善が不良: 特になしの回答が最多 (42 症例) <p>(4) 2 年後以降の効果の有無</p> <ul style="list-style-type: none"> • くしゃみ発作, 水性鼻汁: 約 40%の症例で改善 • 鼻閉: 71 症例で改善 • 何らかの症状: 85 症例で改善 <p>(5) 全般改善度 (最終的な全般改善度)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 著明改善: 54, 改善: 34, やや改善: 11, 不変: 1, 悪化: なし <p>(6) 満足度 (最終的満足度)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 非常に満足: 57, かなり満足: 26, 少しは満足: 10, あまり満足でない: 6, 不満: 1 <p>(有効性の結論)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 免疫療法は通年性アレルギー性鼻炎患者に対して有効な治療法で, 抗アレルギー剤による薬物療法の成績を凌駕した。 • 免疫療法は長時間の通院を必要とする治療法であるが患者に十分な満足度を与えうる治療法であった。 <p>アナフィラキシー等の全身反応を伴う重篤な副作用: 6 症例 (いずれも発現後 3 時間以内に回復)</p>		くしゃみ	水性鼻汁	鼻閉	合計	開始前	2.68±0.91	2.84±0.95	2.98±2.01	8.40±2.01	6 ヶ月後	1.88±0.77	2.03±0.88	2.53±0.93	6.44±1.93	1 年後	1.53±0.80	1.68±0.84	2.18±0.93	5.39±2.06	2 年後	1.22±0.72	1.36±0.79	1.84±0.92	4.42±1.92	3 年後	1.02±0.70	1.12±0.70	1.30±0.93	3.44±1.79
	くしゃみ	水性鼻汁	鼻閉	合計																											
開始前	2.68±0.91	2.84±0.95	2.98±2.01	8.40±2.01																											
6 ヶ月後	1.88±0.77	2.03±0.88	2.53±0.93	6.44±1.93																											
1 年後	1.53±0.80	1.68±0.84	2.18±0.93	5.39±2.06																											
2 年後	1.22±0.72	1.36±0.79	1.84±0.92	4.42±1.92																											
3 年後	1.02±0.70	1.12±0.70	1.30±0.93	3.44±1.79																											

表 2.5.1.5-13 HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として標準化 HDM SCIT 用製剤を用いて国内で実施された臨床研究の概略 (文献 5-2)

タイトル	通年性アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の臨床効果とその作用機序に関する研究 ²⁷⁾																																															
雑誌	大阪市医学会雑誌 1998; 47 (3-4): 401-26.																																															
著者	岡本英樹 (大阪市立大学 医 耳鼻咽喉科)																																															
対象	(1) ダニを主抗原とする通年性アレルギー性鼻炎患者 (2) 治療開始前の重症度は中等症 (奥田の基準) 以上で, Hollister-Stier 社製標準化ダニ抗原 (Der f) を用いた免疫療法を 10 年間継続して施行した患者 16 症例																																															
方法	<p>(1) 皮下免疫療法 (SCIT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50~100%増量法 • 抗アレルギー薬の使用は原則禁止 <p>(2) 治療期間</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 年以上 (5.8±2.6 年, 3~15 年) <p>(3) 臨床効果の評価方法</p> <ul style="list-style-type: none"> • アレルギー日記, 診療録に基づいて調査 <p>調査項目:</p> <p>鼻症状の改善度, 免疫療法の効果発現時期, 最も改善した症状と最も改善が不良であった症状, 2 年後以降の効果の有無, 全般改善度 (奥田の基準), 満足度</p> <p>調査時点:</p> <p>免疫療法開始前, 6 ヶ月後, 1 年後, 2 年後, 3 年後, 5 年後, 10 年後</p> <ul style="list-style-type: none"> • 鼻粘膜誘発試験 (Der f 抗原) <p>調査時点:</p> <p>免疫療法開始前, 6 ヶ月後, 1 年後, 2 年後, 3 年後, 5 年後, 10 年後</p>																																															
結果	<p>(1) 鼻症状スコア及び鼻粘膜誘発スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">鼻症状スコア</th> <th colspan="2">鼻粘膜誘発スコア</th> </tr> <tr> <th>スコア</th> <th>スコアの低下率 (%)</th> <th>スコア</th> <th>スコアの低下率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>開始前</td> <td>8.75±0.45</td> <td>—</td> <td>3.88±0.34</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>6 ヶ月後</td> <td>7.00±0.82</td> <td>19.71±11.11</td> <td>3.25±0.78</td> <td>16.15±18.38</td> </tr> <tr> <td>1 年後</td> <td>6.38±0.89</td> <td>27.00±10.34</td> <td>2.94±0.57</td> <td>23.96±14.55</td> </tr> <tr> <td>2 年後</td> <td>5.06±1.18</td> <td>41.67±15.39</td> <td>2.25±0.58</td> <td>41.67±14.59</td> </tr> <tr> <td>3 年後</td> <td>3.94±1.00</td> <td>54.77±12.47</td> <td>1.69±0.95</td> <td>56.25±24.06</td> </tr> <tr> <td>5 年後</td> <td>1.81±1.31</td> <td>79.08±15.08</td> <td>0.94±0.77</td> <td>75.52±19.60</td> </tr> <tr> <td>10 年後</td> <td>0.50±0.63</td> <td>94.18±7.56</td> <td>0.38±0.72</td> <td>90.63±17.97</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 鼻症状スコアの経時的変化</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 ヶ月の免疫療法により鼻症状スコアは有意に減少し, その後も年数と共に更に減少した。また, 鼻症状スコアの減少率は治療年数と正の相関を示した。 <p>(3) 鼻粘膜誘発スコアの経時的変化</p> <ul style="list-style-type: none"> • 免疫療法開始後の誘発スコアは, いずれの時期にも開始前に比べ有意に減少した。また, 誘発スコアの減少率は治療年数と正の相関を示した。 <p>(安全性に関する記載なし)</p>					鼻症状スコア		鼻粘膜誘発スコア		スコア	スコアの低下率 (%)	スコア	スコアの低下率 (%)	開始前	8.75±0.45	—	3.88±0.34	—	6 ヶ月後	7.00±0.82	19.71±11.11	3.25±0.78	16.15±18.38	1 年後	6.38±0.89	27.00±10.34	2.94±0.57	23.96±14.55	2 年後	5.06±1.18	41.67±15.39	2.25±0.58	41.67±14.59	3 年後	3.94±1.00	54.77±12.47	1.69±0.95	56.25±24.06	5 年後	1.81±1.31	79.08±15.08	0.94±0.77	75.52±19.60	10 年後	0.50±0.63	94.18±7.56	0.38±0.72	90.63±17.97
	鼻症状スコア		鼻粘膜誘発スコア																																													
	スコア	スコアの低下率 (%)	スコア	スコアの低下率 (%)																																												
開始前	8.75±0.45	—	3.88±0.34	—																																												
6 ヶ月後	7.00±0.82	19.71±11.11	3.25±0.78	16.15±18.38																																												
1 年後	6.38±0.89	27.00±10.34	2.94±0.57	23.96±14.55																																												
2 年後	5.06±1.18	41.67±15.39	2.25±0.58	41.67±14.59																																												
3 年後	3.94±1.00	54.77±12.47	1.69±0.95	56.25±24.06																																												
5 年後	1.81±1.31	79.08±15.08	0.94±0.77	75.52±19.60																																												
10 年後	0.50±0.63	94.18±7.56	0.38±0.72	90.63±17.97																																												
上段: 有効性 下段: 安全性																																																

表 2.5.1.5-14 HDM アレルギー性鼻炎患者を対象として標準化 HDM SCIT 用製剤を用いて
国内で実施された臨床研究の概略（文献 6）

タイトル	通年性アレルギー性鼻炎に対する免疫療法 T 細胞の抗原反応性からみた作用機序 ²⁸⁾
雑誌	耳鼻咽喉科臨床 2002; 95 (1): 93-104.
著者	鷺尾有司 (大阪市立大学 医研究 耳鼻咽喉科)
対象	通年性アレルギー性鼻炎患者 (60 例) 免疫療法群 : 49 名 (男 : 23, 女 : 26, 8~54 歳) 薬物療法群 : 11 名 (男 : 5, 女 : 6, 23~67 歳)
方法	(1) 皮下免疫療法 (SCIT) • 50-100%増量法 (2) 治療用アレルギー • Hollister-Stier 社製標準化コナヒョウヒダニエキス (3) 治療期間 • 2 年 (4) 有効性評価指標 問診あるいはアレルギー日記で鼻症状の程度を調査 • 試験参加時 • 治療開始 1 年後 • 治療開始 2 年後 鼻症状を 9 点法で評価 (各 3 点で最大計 9 点) • くしゃみ • 鼻水 • 鼻づまり
結果	(1) 鼻症状スコア, 平均値±S.D. (範囲) • 免疫療法開始前 : 7.7±0.9 (6~9) • 1 年後 : 4.4±2.3 (0~9) • 2 年後 : 1.6±2.0 (0~7) (2) 重症度 • エントリー時 : 重症 46 名, 中等症 3 名 • 1 年後 : 重症 4 名, 中等症 19 名, 軽症 16 名, 無症状 3 名 • 2 年後 : 重症 4 名, 中等症 3 名, 軽症 23 名, 無症状 19 名 (3) 有効性 (著効+有効) • 1 年後 : 75.5% (内, 著効 34.7%) • 2 年後 : 91.8% (内, 著効 79.6%) (有効性の結論) 免疫療法開始 2 年後に 45 例 (91.8%) で「有効」以上の成績が得られた。
上段 : 有効性 下段 : 安全性	(安全性に関する記載なし)

2.5.1.5.2.2 国内における HDM アレルギー性喘息患者を対象とした臨床研究

標準化 HDM SCIT を用いた HDM アレルギー性喘息患者に対する文献は、Hollister-Stier 社の標準化 HDM 製剤を用いた Rush 法の論文^{29), 30)}はあるものの有効性に関する記載はなかった。しかし国内では長きにわたり標準化 HDM SCIT 製剤の代わりに、鳥居薬品株式会社のアレルギーンハウスダストエキス「トリイ」が用いられており、その臨床成績が報告されている。その文献の要旨を表 2.5.1.5-15, 表 2.5.1.5-16, 表 2.5.1.5-17, 表 2.5.1.5-18 に示した。

表 2.5.1.5-15 HDM アレルギー性喘息患者を対象として
アレルギーハウスダストエキス「トリイ」を用いて国内で実施された臨床研究の概略（文献7）

タイトル	気管支喘息における Rush Immunotherapy の安全性ならびに臨床効果に対する寄与因子について ³¹⁾																
雑誌	アレルギー 1993;42(5);628-34.																
著者	永田 真, 田部 一秋, 山本 英明, 丸尾 仁, 木内 英則, 坂本 芳雄, 山本 恵一郎, 土肥 豊 (埼玉医科大学第二内科学教室)																
対象	<p>(1) ダニ抗原感受性気管支喘息患者 38 名 (男女, 各々19 名)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢 16~59 歳 [29.0±12.1 (mean±S.D.)] ・Der far に対する特異的 IgE 抗体は RAST score 3 以上 <p>(2) 重症度</p> <ul style="list-style-type: none"> ・エントリー時: 軽症 4 名, 中等症 21 名, 重症 13 名 																
方法	<p>(1) 皮下免疫療法 (SCIT) の増量法: ラッシュ法 (Rush Immunotherapy : RI)</p> <p>(2) 治療用アレルギー: アレルギーハウスダストエキス「トリイ」</p> <p>(3) 治療期間: 1 年</p> <p>(4) 有効性評価指標:</p> <ol style="list-style-type: none"> 喘息日記の喘息点数 (日本アレルギー学会の算出基準による) <ul style="list-style-type: none"> ・皮下免疫療法施行開始前 4 週間の喘息点数 ・皮下免疫療法施行開始後 49~52 週の 4 週間の喘息点数 RI 施行後の臨床効果と背景因子 [1 秒率 (%FEV₁) など] 上記を基準に比較した結果を 1 年後の臨床効果として評価 <p>(5) 有効性の判定基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>著明改善</th> <th>中等度改善</th> <th>軽度改善</th> <th>不変</th> <th>悪化</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>喘息点数</td> <td>60%以上 減少</td> <td>40~59% 減少</td> <td>20~39% 減少</td> <td>20%未満 増減</td> <td>20%以上 増加</td> </tr> </tbody> </table> <p>(6) 安全性に対する寄与因子 喘息発作, 蕁麻疹, アナフィラキシーショックやその他処置を必要とする全身的症状を全身的副作用 (systemic reaction : SR) として, 発現時の注射量を解析。また, SR の有無と背景因子の関連性を解析。</p>						著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	喘息点数	60%以上 減少	40~59% 減少	20~39% 減少	20%未満 増減	20%以上 増加
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化												
喘息点数	60%以上 減少	40~59% 減少	20~39% 減少	20%未満 増減	20%以上 増加												
結果	<p>(1) 有効性 (RI 施行 1 年後, 解析可能症例 27 例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度改善以上で 70.4% (19 例) (著明改善 6 例 (22.2%), 中等度改善 13 例 (48.1%), 軽度改善と不変各々 4 例 (14.8%) 悪化例なし) <p>(2) 閉塞性換気障害の有無による有効性の違い (RI 施行 1 年後, 解析可能症例 27 例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中等度改善以上の有効率は, RI 施行前の段階で閉塞性換気障害を有さない症例 (1 秒率が 70%以上の群) の方が, 有する症例 (1 秒率が 70%未満の群) と比較して, 有意に高かった (p<0.02)。 <p>(有効性の結論) RI の安全性並びに有効性を向上させる観点から, 非発作時の 1 秒率が 70%以上の症例を選択することが推奨される。</p>																
上段: 有効性 下段: 安全性	<p>(1) 安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・SR は 10 倍希釈液の 0.15 mL 以上の注射時に多くみられた。 ・注射部位の発赤・腫脹径が 8 cm 以上を示した症例は, 8 cm 未満を示した症例と比較して SR の頻度が有意に高かった (p<0.01)。 ・SR は 14 例 (36.8%) でみられ, 蕁麻疹が 3 例 (7.9%), 喘息発作が 11 例 (28.9%) がであり, アナフィラキシーショックはみられなかった。 ・喘息発作が生じた 11 例中 10 例において, 発作が発現する一段階前の注射後に, 気道の違和感などの前駆症状がみられた。 <p>(安全性の結論) 安全性を向上させる観点から, 10 倍希釈液の 0.10 mL を原則的な維持目標量とし, 局所皮膚反応が 8 cm 以上となるか, 気道の違和感などの SR の前駆症状がみられた場合には抗原量の増量に慎重を期することが推奨される。</p>																

表 2.5.1.5-16 HDM アレルギー性喘息患者を対象として
アレルゲンハウスダストエキス「トリイ」を用いて国内で実施された臨床研究の概略（文献 8）

タイトル	ダニ抗原過敏性気管支喘息におけるクラスター方式特異的免疫療法の臨床効果の経時的推移 ³²⁾
雑誌	アレルギー 2001; 50 (5): 435-9.
著者	永田 眞（埼玉医科大学第二内科） 田中 弘二（小川赤十字病院呼吸器科）
対象	ダニ抗原過敏性気管支喘息患者 8 名（男性 3 名，女性 5 名） 年齢 18～55 歳 [33.0±4.2 (mean±S.E.*)] 重症度（エントリー時：重症 4 名，中等症 4 名）
方法	(1) 皮下免疫療法（SCIT）の増量法 クラスター法 (2) 治療用アレルゲン アレルゲンハウスダストエキス「トリイ」1:10 (3) 治療期間 2 年 (4) 有効性評価指標 喘息日記での喘息点数及びピークフロー値で評価 評価時点（治療開始前，治療開始 16 週後，維持療法への移行 1 年後，2 年後）
結果	(1) 有効性（喘息点数） ・治療開始前と比較し 16 週後，1 年後，2 年後：有意に減少（各々 p<0.01） ・16 週の時点と比較し 1 年後，2 年後：さらに有意に減少（各々 p<0.05） (2) 有効性（ピークフロー値） 起床時薬物使用前 ・治療開始前と比較し 16 週後，1 年後，2 年後：有意に増加（各々 p<0.01） ・16 週の時点と比較し 1 年後，2 年後：有意差無し 夕刻 ・有意な変動は観察されなかった。 (有効性の結論) 喘息点数の減少は 16 週後からみられたが効果がプラトーに達したのは 1 年後であり，気管支喘息における抗原特異的免疫療法の効果判定時期は維持療法への移行 1 年後の時点が適切であることが示唆された。また，ピークフロー値の改善は 16 週時点と 1 年後以降の間で差がみられなかったことは，免疫療法による臨床効果とピークフローの改善とは必ずしも関連しないと考えられた。 (安全性の結論) 導入過程で 4 例に局所の腫脹・かゆみがみられたが，維持療法期間中に全身的副作用はみられなかった。
上段：有効性 下段：安全性	

*S.E.:Standard error 標準誤差

表 2.5.1.5-17 HDM アレルギー性喘息患者を対象として
アレルギーハウスダストエキス「トリイ」を用いて国内で実施された臨床研究の概略（文献 9）

タイトル	Effect of rush immunotherapy on airway inflammation and airway hyperresponsiveness after bronchoprovocation with allergen in asthma. ³³⁾
雑誌	J Allergy Clin Immunol. 1998; 102(6 Pt 1): 927-34.
著者	Kohno Y ^a , Minoguchi K ^a , Oda N ^a , Yokoe T ^a , Yamashita N ^b , Sakane T ^b , Adachi M ^a . (^a the First Department of Internal Medicine, Showa University; ^b the Department of Immunology and Medicine, St Marianna University)
対象	HDM アレルギー性喘息患者 14 名（男性 10 名，女性 4 名） <ul style="list-style-type: none"> ・ラッシュ法で増量したアレルギー免疫療法施行群：8 名（男性 6 名，女性 2 名） 年齢 19～41 歳 [25.8±2.5 (Mean±SEM*)] ・コントロール（アレルギー免疫療法非施行）群：6 名（男性 4 名，女性 2 名） 年齢 20～33 歳 [26.3±1.8 (Mean±SEM*)]
方法	(1) 皮下免疫療法（SCIT）の増量法 ラッシュ法 (2) 治療用アレルギー アレルギーハウスダストエキス「トリイ」 (3) 治療期間 6 ヶ月 (4) 有効性評価指標 呼吸機能（FEV ₁ ） <ul style="list-style-type: none"> ・治療開始前と治療 6 ヶ月後でハウスダストの気管支誘発試験を実施し，治療開始前のベースライン値（FEV₁）からの低下率を比較して，治療 6 ヶ月後の有効性を評価した。
結果 上段：有効性 下段：安全性	(1) アレルギー免疫療法施行群，開始前と 6 ヶ月後の FEV ₁ の比較 ラッシュ法によるアレルギー免疫療法は，ハウスダスト気管支誘発試験における前期と後期の気管支収縮を低減した。 <ul style="list-style-type: none"> ・即時性喘息反応のベースラインからの低下率 (8 名全員で発現) 33.2%±3.46%（開始前）から 25.4%±1.42%（6 ヶ月後）に有意に低下（P<0.03） ・遅発性喘息反応のベースラインからの低下率 (8 名のうち 6 名で発現) 16.2%±3.52%（開始前）から 6.19%±1.96%（6 ヶ月後）に有意に低下（P<0.03） <p>コントロール群では呼吸機能（FEV₁）の有意な低下は認められなかった。 (有効性の結論) アレルギー免疫療法開始 6 ヶ月後に呼吸機能（FEV₁）の改善が認められた。 (安全性の結論) アレルギー免疫療法施行群 8 例に全身性有害反応は発現しなかった。</p>

*SEM：Standard error of mean 平均値の標準誤差

表 2.5.1.5-18 HDM アレルギー性喘息患者を対象として
アレルギーハウスダストエキス「トリイ」を用いて国内で実施された臨床研究の概略（文献 10）

タイトル	Effect of rush immunotherapy in house-dust-mite (HDM)-sensitive adult bronchial asthma: changes in <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> responses to HDM. ³⁴⁾
雑誌	Intern Med. 1993; 32(9):702-9.
著者	Nagata M, Yamamoto H, Tabe K, Kimura I, Houya I, Kuramitsu K, Kiuchi H, Yanagihara Y*, Sakamoto Y, Yamamoto K, et al. (the Second Department of Internal Medicine, Saitama Medical School. *the Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, National Sagami Hospital)
対象	HDM アレルギー性喘息患者 22 名 <ul style="list-style-type: none"> ・アレルギー免疫療法群：12 名（18～59 歳） ・コントロール群：10 名
方法	(1) 皮下免疫療法（SCIT）の増量法 ラッシュ法 (2) 治療用アレルギー アレルギーハウスダストエキス「トリイ」 (3) 評価期間 アレルギー免疫療法施行後 16～20 週間 (4) 有効性評価指標 ハウスダストエキスを吸入する気管支誘発試験において、ベースライン値から FEV ₁ を 20%低下させるアレルギー投与量（PD ₂₀ ）を測定し評価指標とした。
結果	(有効性の結論) アレルギー免疫療法を施行した 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、すべての被験者で増加した（ $p < 0.001$ ）。PD ₂₀ の対数値の増加量と、”HDM 特異的 IgG4/HDM 特異的 IgG1” の比率の増加量の間が高い相関性があった（ $r=0.68, p < 0.05$ ）。
上段：有効性 下段：安全性	(安全性の結論) アレルギー免疫療法において、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みられなかった。

2.5.1.5.3 海外のガイドライン等

- (1) WHO position paper 1997 (Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva: January 27-29 1997)

海外の SCIT に関するガイドラインの代表的なものとして、WHO の Position Paper⁴⁾があげられる。SCIT を含めたアレルギー免疫療法に関する概要としては以下の記載がなされている。

1) アレルゲン免疫療法

対照をおいた研究によると、アレルゲン免疫療法はアレルギー性鼻炎/結膜炎、アレルギー性喘息及び刺戟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。

アレルゲン免疫療法は臨床的に関連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。

2) HDM SCIT

HDM を用いたアレルゲン免疫療法施行後に気管支誘発試験において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改善しなかった。また、不可逆性の気流制限（十分な薬物療法後でも FEV₁ が予測値の 70%以下）を有する患者は利益を受けなかった。

- (2) ARIA 2008 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma 2008 update)

アレルギー性鼻炎と喘息に関わる医師及び医療従事者が各地域に適した標準治療方針を作成するための世界的な手引書である ARIA³⁵⁾は、WHO の協力を得て開催された Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma のワークショップによる提唱に基づき 2008 年に改訂された。その中では以下の記載がなされている。

- 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。即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、至適用量を表示する必要がある。
- 3) アレルゲン免疫療法はアレルギー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思われる。
- 5) SCIT は新たな感作の発現を抑制すると思われる。
- 6) 鼻炎患者に対するアレルゲン免疫療法は、喘息の発症を抑制すると思われる。

- (3) Allergen immunotherapy: A practice parameter third update 2011

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) と American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) の Allergen immunotherapy: A practice parameter third update³⁶⁾においては、アレルギー性鼻炎及び喘息に対して、HDM SCIT が有効であることが臨床試験で示されているとしており、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と述べている。

- (4) EAACI による Standards for practical allergen-specific immunotherapy 2006

European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) の Standards for practical

allergen-specific immunotherapy³⁷⁾においては、1980年～2005年に公表された75本の試験において、*Der p*te のHDM SCITは、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としている。

(5) Guidelines from the National Asthma Education and Prevention Program expert panel report 3 2007

本ガイドライン³⁸⁾では、喘息を悪化させるアレルゲン、刺激物質、汚染物質に対する曝露による症状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（図 2.5.1.5-1）。

図 2.5.1.5-1 Guidelines from the National Asthma Education and Prevention Program expert panel report 3 2007

STEPWISE APPROACH FOR MANAGING ASTHMA LONG TERM

The stepwise approach tailors the selection of medication to the level of asthma severity (see page 5) or asthma control (see page 6). The stepwise approach is meant to help, not replace, the clinical decisionmaking needed to meet individual patient needs.

STEP UP IF NEEDED (first, check medication adherence, inhaler technique, environmental control, and comorbidities)

STEP DOWN IF POSSIBLE (and asthma is well controlled for at least 3 months)

		STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5	STEP 6
At each step: Patient education, environmental control, and management of comorbidities							
0-4 years of age		Intermittent Asthma	Persistent Asthma: Daily Medication Consult with asthma specialist if step 3 care or higher is required. Consider consultation at step 2.				
	Preferred Treatment [†]	SABA* as needed	low-dose ICS*	medium-dose ICS*	medium-dose ICS* + either LABA* or montelukast	high-dose ICS* + either LABA* or montelukast	high-dose ICS* + either LABA* or montelukast + oral corticosteroids
	Alternative Treatment ^{†,‡}		cromolyn or montelukast				
	Quick-Relief Medication	<ul style="list-style-type: none"> SABA* as needed for symptoms; intensity of treatment depends on severity of symptoms. With viral respiratory symptoms: SABA every 4-6 hours up to 24 hours (longer with physician consult). Consider short course of oral systemic corticosteroids if asthma exacerbation is severe or patient has history of severe exacerbations. Caution: Frequent use of SABA may indicate the need to step up treatment. 					
<i>If clear benefit is not observed in 4-6 weeks, and medication technique and adherence are satisfactory, consider adjusting therapy or alternate diagnoses.</i>							
5-11 years of age		Intermittent Asthma	Persistent Asthma: Daily Medication Consult with asthma specialist if step 4 care or higher is required. Consider consultation at step 3.				
	Preferred Treatment [†]	SABA* as needed	low-dose ICS*	low-dose ICS* + either LABA,* LTRA,* or theophylline ^(b)	medium-dose ICS* + LABA*	high-dose ICS* + LABA*	high-dose ICS* + LABA* + oral corticosteroids
	Alternative Treatment ^{†,‡}		cromolyn, LTRA,* or theophylline [§]	OR medium-dose ICS	medium-dose ICS* + either LTRA* or theophylline [§]	high-dose ICS* + either LTRA* or theophylline [§]	high-dose ICS* + either LTRA* or theophylline [§] + oral corticosteroids
	Quick-Relief Medication	<ul style="list-style-type: none"> SABA* as needed for symptoms. The intensity of treatment depends on severity of symptoms: up to 3 treatments every 20 minutes as needed. Short course of oral systemic corticosteroids may be needed. Caution: Increasing use of SABA or use >2 days/week for symptom relief (not to prevent EIB*) generally indicates inadequate control and the need to step up treatment. 					
Consider subcutaneous allergen immunotherapy for patients who have persistent, allergic asthma.**							
≥12 years of age		Intermittent Asthma	Persistent Asthma: Daily Medication Consult with asthma specialist if step 4 care or higher is required. Consider consultation at step 3.				
	Preferred Treatment [†]	SABA* as needed	low-dose ICS*	low-dose ICS* + LABA* OR medium-dose ICS*	medium-dose ICS* + LABA*	high-dose ICS* + LABA* AND consider omalizumab for patients who have allergies ^{††}	high-dose ICS* + LABA* + oral corticosteroid ^{§§} AND consider omalizumab for patients who have allergies ^{††}
	Alternative Treatment ^{†,‡}		cromolyn, LTRA,* or theophylline [§]	low-dose ICS* + either LTRA,* theophylline, [§] or zileuton ^{††}	medium-dose ICS* + either LTRA,* theophylline, [§] or zileuton ^{††}		
	Quick-Relief Medication	<ul style="list-style-type: none"> SABA* as needed for symptoms. The intensity of treatment depends on severity of symptoms: up to 3 treatments every 20 minutes as needed. Short course of oral systemic corticosteroids may be needed. Caution: Use of SABA >2 days/week for symptom relief (not to prevent EIB*) generally indicates inadequate control and the need to step up treatment. 					
Consider subcutaneous allergen immunotherapy for patients who have persistent, allergic asthma.**							

引用元 : Guidelines from the National Asthma Education and Prevention Program expert panel report 3 2007³⁸⁾

2.5.1.5.4 国内のガイドライン等

(1) アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針 2011 年版

国内の SCIT に関するガイドライン的な文献としては、一般社団法人日本鼻科学会が公表している「アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針 2011 年版³⁹⁾」がある。

この中では、一般論として SCIT を推奨することが記載されている。内容はクリニカルクエスチョン形式で記載されており、エビデンスに基づき以下の A～D の推奨度が定義されている。

A：強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。

B：科学的根拠があり、行うよう勧められる。

C1：十分な科学的根拠はないが、行うよう勧められる。

C2：十分な科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。

D：無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

- 1) 小児のアレルギー性鼻炎患者に対して施行する皮下免疫療法は、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免疫療法は鼻症状の改善し、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免疫療法を行うと、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免疫療法は喘息の発症を有意に抑制し、その効果は免疫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、皮下免疫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免疫療法の効果は、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免疫療法は、3 年以上継続して行った方が良い。皮下免疫療法を行うと中止後も長期にわたり効果が持続する。免疫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 μ g が奨められる。1 年間の皮下免疫療法は症状を抑制する。3 年間の皮下免疫療法後、長期の効果が期待できる。（推奨度 B）

(2) 鼻アレルギー診療ガイドライン 2013

「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⁴⁰⁾」では、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アレルゲン免疫療法がその治療方法として記載されている（表 2.5.1.5-19）。

継続治療が可能な症例では、アレルゲン免疫療法の適応も選択肢の 1 つであり、長期寛解も期待できる。

表 2.5.1.5-19 通年性アレルギー性鼻炎の治療

重症度	軽症	中等症		重症	
病型		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型
治療	1. 第2世代抗ヒスタミン薬 2. 遊離抑制薬 3. Th2 サイトカイン阻害薬 1, 2, 3 のいずれか1つ。	1. 第2世代抗ヒスタミン薬 2. 遊離抑制薬 3. 鼻噴霧用ステロイド薬 1, 2, 3 のいずれか1つ。 必要に応じて1または2に3を併用する。	1. 抗LTs薬 2. 抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 3. Th2 サイトカイン阻害薬 4. 鼻噴霧用ステロイド薬 1, 2, 3, 4 のいずれか1つ。 必要に応じて1, 2, 3に4を併用する。	鼻噴霧用ステロイド薬＋第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬＋抗LTs薬または抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の1～2週間に限って用いる
				鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術	
	アレルギー免疫療法 抗原除去・回避				

症状が改善してもすぐには投薬を中止せず、数ヵ月の安定を確かめて、ステップダウンしていく。

遊離抑制薬：ケミカルメディエーター遊離抑制薬

抗LTs薬：抗ロイコトリエン薬

抗PGD₂・TXA₂薬：抗プロスタグランジンD₂・トロンボキサンA₂薬

引用元：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⁴⁰⁾表34

(3) 喘息予防・管理ガイドライン2012

本ガイドライン⁴¹⁾では、アレルギー免疫療法の特性として、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、新規アレルギー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などが示されている。HDMアレルギーの喘息患者に対しては、通常の治療にアレルギー免疫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としている。

(4) 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012

本ガイドライン⁴²⁾では、アレルギー免疫療法は、日本ではかつて盛んに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に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と結論付けている。

アレルギー免疫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、喘息においてはアレルギー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としている。

なお、日本国内の問題として、近年は小児科領域あるいは喘息治療において、アレルギー免疫療法が考慮されなくなってきたが、それは保険点数の低さから敬遠されるという社会的問題と医師の関心の低さが背景にあり、今後重要な治療選択肢として再検討する必要があると結論づけている。

2.5.1.6 臨床開発計画

TO-204 皮下注は、本邦における使用実績はないものの、アメリカ、カナダ等において既に上市されている。

このようなことから、
が、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）によって示された。これらを踏まえ、鳥居薬品株式会社は、
することで PMDA との合意に至った（号 平成 年 月 日、及び号 平成 年 月 日）。

以上の経緯から、TO-204 皮下注の日本人を対象とした臨床試験は、安全性の評価を主目的とする TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験（以下、本治験）として計画した。本申請資料に含めた臨床試験成績は本治験のみである。

なお、本治験の投与期間は 52 週間であるが、「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る留意事項について（平成 22 年 6 月 9 日付け事務連絡）」に従い、26 週観察日を超えた時点（カットオフ日）で申請資料として添付することとした。また、全症例が 52 週間の投与を終了した時点で最終報告書を作成し提出することとした（号、平成 年 月 日）。

本治験の概要を表 2.5.1.6-1 に示した。

表 2.5.1.6-1 TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験の概要

治験の標題	TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験 －HDM アレルギー性鼻炎患者及び HDM アレルギー性喘息患者を対象とした皮下免疫療法の検討－
治験実施計画書 識別コード	204-3-1
目的	安全性
実施施設数	13 施設 15 診療科
治験期間	■年 ■月～医薬品製造販売承認日
開発のフェーズ 治験デザイン	第 III 相 非盲検, 非対照, 多施設共同
対象患者	HDM アレルギー性鼻炎 HDM アレルギー性喘息
安全性解析対象 症例数	44 例
使用製剤	治療薬：TO-204 皮下注（希釈には治療用アレルギーエキス希釈液「トリイ」を使用） 皮内閾値検査用薬剤：TO-204 皮下注（希釈には診断用アレルギーエキス対照液「トリイ」を使用）
用法・用量	初回投与液の濃度は TO-204 皮下注の皮内閾値検査で求めた閾値又は閾値の 10 倍低い濃度を目安とした。ただし、喘息患者の場合は 10 倍低い濃度から開始した。維持投与は投与可能な最高用量で行った。 増量期では、それぞれの施設が採用している増量方法に従って増量した。 従来法では初回投与液 0.02～0.05 mL を皮下に投与し、次回からは 50%ないし 100%ずつ増量し投与液量が 0.5 mL に達した場合は 10 倍高い濃度の投与液を用いて以下同様に増量することを目安とした。維持期の投与液量は 0.1～0.5mL を目安とした。 投与頻度は、従来法では増量期は 1 週間に 2 回～2 週間に 1 回の投与を目安とした。ラッシュ法及びクラスター法の場合は 1 日 1～5 回を目安とした。維持期は月 1 回投与を目安とした。 治験薬は前腕あるいは上腕の皮下に投与した。
投与期間	52 週間、ただし継続投与を希望する被験者については投与期間を延長できることとした。
主な選択基準	(1) 同意取得日の満年齢が 5～65 歳の患者 (2) HDM に対する特異的 IgE 抗体が RAST 法で Class 2 以上の患者 (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 アレルギー皮膚テストが陽性の患者。ただし、HDM アレルギー性鼻炎を評価する患者については、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ハウスダストアレルギー鼻誘発試験が陽性の患者でも可。 <HDM アレルギー性鼻炎患者> (1) 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患者。 (2) HDM アレルギー性喘息を合併している患者については、5～15 歳児は間欠型、軽症持続型であること。16 歳以上は軽症間欠型であること。 <HDM アレルギー性喘息患者> (1) 5～15 歳児は間欠型、軽症持続型又は中等症持続型であること。16 歳以上は軽症間欠型、軽症持続型又は中等症持続型であること。なお、HDM アレルギー性鼻炎の合併の有無は問わない。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

TO-204 皮下注は、皮下注射によるアレルゲン免疫療法 (SCIT) のためのアレルゲン製剤であり HDM アレルギー性鼻炎及び HDM アレルギー性喘息の治療薬として製造販売承認申請を行うものである。

今回の製造販売承認申請の評価資料とする臨床試験としては、HDM アレルギー性鼻炎患者及び HDM アレルギー性喘息患者を対象に、TO-204 皮下注を用いた SCIT を行い、安全性の評価を主目的とした TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験を実施した。今回実施した臨床試験はこの TO-204 第 III 相臨床試験 1 試験のみである。

今回の臨床試験で使用した TO-204 皮下注は 1 製剤のみで、使用した製剤はガラスバイアルに充てんした液状の注射剤 (容量 10 mL) であり、1mL あたり 10,000AU の活性を有する。なお、本剤は *Der far* 及び *Der pte* 由来のアレルゲンエキス (10,000AU/mL) を等量に混合したものである。

TO-204 皮下注の有効成分である主要アレルゲンはタンパク質であることから、皮下投与したアレルゲンは血中に移行した後、組織中及び血液中のタンパク質分解酵素により速やかに分解を受けると考えられ、TO-204 未変化体の検出は困難である。

以上のことから TO-204 皮下注の生物薬剤学に関連する試験は実施しなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

TO-204 皮下注の主要アレルゲンである *Der f 1*, *Der f 2*, *Der p 1*, *Der p 2* はいずれもタンパク質である。タンパク質は一般に体内で速やかに代謝を受けることから、主要アレルゲンが血中に移行したとしても速やかに分解、代謝されると考えられ、アレルゲンタンパクそのものが体内循環されることは殆ど無いと考えられる。したがって、TO-204 皮下注を用いた臨床薬理的な検討は必要ないと考え実施していない。

2.5.4 有効性の概括評価

TO-204 皮下注を用いて実施した臨床試験は、TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験 1 試験のみである。本申請に当たっては、この 1 試験を評価資料とした。

なお、TO-204 皮下注そのものではないが、同じ有効成分である HDM を用いた SCIT において HDM アレルギー性鼻炎及び喘息に対する有効性を示した臨床研究が多数報告され、各種海外ガイドライン等において HDM SCIT の使用が推奨されている。これらのことから、本邦の医療現場においても HDM アレルギー性鼻炎及び喘息に対する HDM SCIT の有効性は公知であるとの認識が PMDA より示された。

2.5.4.1 TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験

本治験は、HDM アレルギー性鼻炎患者及び HDM アレルギー性喘息患者を対象とした非盲検、非対照、多施設共同の第 III 相臨床試験であった。本治験の概略を表 2.5.4.1-1 に示した。

なお、試験方法の詳細は CTD 2.7.6 に示した。

表 2.5.4.1-1 TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験の概略

治験薬	TO-204 皮下注：Allergenic Extract Standardized Mite (ALK-Abelló 社)
投与方法	前腕あるいは上腕の皮下に投与する。
治療方法	それぞれの施設が採用している増量方法に従って増量する。
投与濃度	初回投与液の濃度は TO-204 皮下注の皮内閾値検査で求めた閾値又は閾値の 10 倍低い濃度を目安とする。ただし、喘息患者の場合は 10 倍低い濃度から開始する。 維持投与は投与可能な最高用量で行う。
投与量	従来法では初回投与液 0.02～0.05 mL を皮下に投与する。次回からは 50%ないしは 100%ずつ増量し 0.5 mL に達した場合は 10 倍高い濃度の投与液を用いて以下同様に増量することを目安とする。維持期の投与液量は 0.1～0.5mL を目安とする。
投与回数	従来法では増量期は 1 週間に 2 回～2 週間に 1 回の投与を目安とする。ラッシュ法及びクラスター法の場合は 1 日 1～5 回を目安とする。維持期は月 1 回投与を目安とする。
投与期間	52 週間、ただし継続投与を希望する被験者については投与期間を延長できる。
使用製剤	治療薬：TO-204 皮下注（希釈には治療用アレルゲンエキス希釈液「トリイ」を使用） 皮内閾値検査用薬剤：TO-204 皮下注（希釈には診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」を使用）
目標症例数	30 例（増量期開始症例数として）
安全性の調査	(1) 自覚症状，他覚所見 (2) 生理検査（血圧，脈拍数） (3) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）
有効性に関する調査	<HDM アレルギー性鼻炎> (1) 医師による総合評価 (2) 鼻の局所所見 (3) 鼻症状スコア (4) 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1） <HDM アレルギー性喘息> (1) 医師による総合評価 (2) ACT（喘息コントロールテスト，12 歳以上） / 小児 ACT（5 歳～11 歳） (3) AHQ-Japan（16 歳以上） / 小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票 簡易改訂版 2008（5 歳～15 歳） (4) 肺機能検査（FEV ₁ ，%FEV ₁ ）
その他の調査	(1) 免疫学的検査（総 IgE，HDM 特異的 IgE 及び HDM 特異的 IgG4） (2) ヒスタミン遊離試験 (3) 妊娠検査 (4) 治験薬の投薬状況（皮内閾値検査，増量法，及び各投与日における増量期と維持期の区別を含む）

2.5.4.1.1 用法・用量の設定根拠

1) 初回投与量

一般に、SCIT では原因アレルゲンを皮内に投与する皮内閾値検査が行われ、観察された皮膚

反応の大きさから初回投与量が決められる。

本治験においても TO-204 皮下注を用いた皮内閾値検査を実施し、求めた閾値又は閾値の 10 倍低い濃度を目安として初回投与液の濃度を決定した。ただし、喘息患者の場合は閾値の 10 倍低い濃度を目安とした。

2) 増量期の投与量

従来法では初回投与液 0.02~0.05 mL を皮下に投与した。次回からは 50%ないしは 100%ずつ増量し 0.5 mL に達した場合は 10 倍高い濃度の投与液を用い、以下同様に増量することを目安とした。投与間隔は、従来法では 1 週間に 2 回~2 週間に 1 回の投与を目安とした。ラッシュ法及びクラスター法の場合は 1 日 1~5 回を目安とした。

3) 維持期の投与量

維持期の投与量（維持量）は、投与可能な最高用量とした。維持期の投与液量は 0.1~0.5 mL を目安とした。投与間隔は月 1 回を目安とした。

2.5.4.1.2 有効性の評価方法

SCIT の有効性は公知であるとの判断から、通常の検証試験で要求される厳格な有効性評価指標は設定せず、適切な検出力で有意差を検出するための症例数設定を行なわなかった。したがって、統計学的検定手法で得られた p 値については統計学的有意差の参考データとはしたが、有意水準を設定せず、検証的な判断は行わなかった。

本治験の試験期間は 52 週観察日まで得られたデータ（中止時観察日のデータを含む）を集計、解析した。なお、本治験では HDM アレルギー性鼻炎と HDM アレルギー性喘息を合併する症例の組入れを可とし、鼻炎と喘息を合併する被験者については、治験責任医師又は分担医師がいずれかを選択して有効性の評価対象疾患（主疾患）とした。被験者の疾患は主疾患に基づいて提示した。

2.5.4.1.3 有効性の評価項目

<HDM アレルギー性鼻炎>

- (1) 医師による総合評価
- (2) 鼻の局所所見
- (3) 鼻症状スコア
- (4) 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）

<HDM アレルギー性喘息>

- (1) 医師による総合評価
- (2) ACT（喘息コントロールテスト、12 歳以上） / 小児 ACT（5 歳~11 歳）
- (3) AHQ-Japan（16 歳以上） / 小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票 簡易改訂版 2008（5 歳~15 歳）
- (4) 肺機能検査（FEV₁, %FEV₁）

2.5.4.1.4 統計解析

最大の解析対象集団（Full analysis set: FAS）を有効性解析対象集団とした。

FAS（44例）

HDM アレルギー性鼻炎患者：28例

HDM アレルギー性喘息患者：16例

検定手法を用いる場合、得られた p 値については統計学的有意差の参考データとはしたが、有意水準を設定せず、検証的な判断は行わなかった。

最終症例が 52 週観察日時点のデータを集計し、52 週までの測定値（中止時観察日の測定値を含む）を用いて集計を行った。

2.5.4.1.5 有効性の結果

2.5.4.1.5.1 投与方法の内訳

投与方法（増量法）の内訳を表 2.5.4.1-2 に示した。

表 2.5.4.1-2 投与方法（増量法）の内訳（FAS, 安全性解析対象集団）

投与方法（増量法）		HDM アレルギー性 鼻炎患者（28例）	HDM アレルギー性 喘息患者（16例）	合計（44例）	
従来法	50%増量法	4(14.3%)	2(12.5%)	6(13.6%)	21(47.7%)
	100~200%増量法	9(32.1%)	6(37.5%)	15(34.1%)	
急速法	ラッシュ法	13(46.4%)	6(37.5%)	19(43.2%)	23(52.3%)
	クラスター法	2(7.1%)	2(12.5%)	4(9.1%)	

表中の数値は例数を示し、括弧内の数値はそれぞれの患者群の例数又は合計例数に対する百分率を示す。

引用元：CTD 2.7.3 の表 2.7.3.2-4

2.5.4.1.5.2 HDM アレルギー性鼻炎患者

(1) 医師による総合評価

52 週観察日は観察開始日に比べ、「良い」、「少し良い」が増加し、「普通」、「少し悪い」、「悪い」が減少した（ $p < 0.0001$ ）。

(2) 鼻の局所所見

1) 下鼻甲介粘膜の腫脹

52 週観察日は観察開始日に比べ、症状の軽い被験者（－，1+）が増加し、症状の重い被験者（2+，3+）が減少した（ $p = 0.0024$ ）。

2) 下鼻甲介粘膜の色調

52 週観察日は観察開始日に比べ、症状の軽い被験者（－，1+）が増加し、症状の重い被験者（2+，3+）が減少した（ $p = 0.0060$ ）。

3) 水性分泌量

52 週観察日は観察開始日に比べ、症状の軽い被験者（－）が増加し、症状の重い被験者（2+，3+）が減少した（ $p = 0.0002$ ）。

4) 鼻汁の性状

52 週観察日は観察開始日に比べ、症状の軽い被験者（－，1＋）が増加し、症状の重い被験者（3＋）が減少した（ $p=0.0010$ ）。

(3) 鼻症状スコア

1) 鼻汁

52 週観察日は増量期開始日に比べ、症状の軽い被験者（0 点，1 点）が増加し、症状の重い被験者（2 点，3 点）が減少した（ $p=0.0324$ ）。

2) 鼻閉

52 週観察日は増量期開始日に比べ、症状の軽い被験者（0 点）が増加し、症状の重い被験者（2 点，3 点）が減少した（ $p=0.0156$ ）。

3) くしゃみ

52 週観察日と増量期開始日との間に、いずれも大きな変化はなかった（ $p=0.3856$ ）。

4) そう痒感

52 週観察日は増量期開始日に比べ、症状のない被験者（0 点）が増加し、症状の重い被験者（2 点，3 点）が減少した（ $p=0.0023$ ）。

(4) 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票（JRQLQ No.1）

1) 鼻・眼の症状

1. 水っぱな

52 週観察日は観察開始日に比べ、症状のない被験者（0 点）が増加し、症状のやや重い被験者（2 点），症状の重い被験者（3 点，4 点）が減少した（ $p=0.0300$ ）。

2. くしゃみ

52 週観察日は観察開始日に比べ、症状のない被験者（0 点）が増加し、症状の軽い被験者（1 点），症状の重い被験者（3 点）が減少した（ $p=0.0394$ ）。

3. 鼻づまり

52 週観察日は観察開始日に比べ、症状のない被験者（0 点），症状の軽い被験者（1 点）が増加し、症状のやや重い被験者（2 点），症状の重い被験者（3 点，4 点）が減少した（ $p=0.0014$ ）。

4. 鼻のかゆみ

52 週観察日は観察開始日に比べ、症状のない被験者（0 点），症状の軽い被験者（1 点）が増加し、症状のやや重い被験者（2 点），症状の重い被験者（3 点，4 点）が減少した（ $p=0.0018$ ）。

5. 眼のかゆみ

52 週観察日と観察開始日との間に、大きな変化はなかった（ $p=0.1430$ ）。

6. 涙眼

52 週観察日と観察開始日との間に、大きな変化はなかった ($p=0.1836$)。

2) QOL 質問項目

52 週観察日は観察開始日に比べ、6 つの領域のうち「日常生活」, 「睡眠」, 「身体」, 「精神生活」の領域別スコア低下した (QOL が良くなった) (それぞれ, $p=0.0009$, $p=0.0209$, $p=0.0218$, $p=0.0246$)。一方, 「戸外行動」, 「社会生活」には大きな変化はなかった ($p=0.4281$, $p=0.5315$)。

2.5.4.1.5.3 HDM アレルギー性喘息患者

(1) 医師による総合評価

52 週観察日は観察開始日に比べ, 「良い」, 「少し良い」が増加し, 「普通」, 「悪い」が減少したが, 大きな変化はなかった ($p=0.1250$)。

(2) ACT (喘息コントロールテスト, 12 歳以上)

52 週観察日は観察開始日に比べ, ACT スコア (合計点) が更に上昇した (喘息コントロールの状態が良くなった) ($p=0.0184$)。

(3) 小児 ACT (小児喘息コントロールテスト, 5 歳~11 歳)

52 週観察日は観察開始日に比べ, 小児 ACT スコア (合計点) が更に上昇した (喘息コントロールの状態が良くなった) ($p=0.0264$)。

(4) AHQ-Japan (16 歳以上)

AHQ-Japan の 6 つの QOL 領域である, 「喘息症状」, 「感情面」, 「活動の制限や困難」, 「喘息症状の増悪因子」, 「社会活動の制限」, 「経済的側面」の領域別スコア (平均値) は, 52 週観察日は観察開始日に比べ, 6 つの領域別スコアがいずれも低下し, 特に「感情面」, 「社会活動の制限」, 「経済的側面」で低下した (QOL が良くなった) が, 大きな変化ではなかった (それぞれ, $p=0.2621$, $p=0.2953$, $p=0.6891$, $p=0.5347$, $p=0.1689$, $p=0.3208$)。

また, 過去 7 日間の全体的な生活の質 (QOL) は, 52 週観察日は観察開始日に比べ, 状態の悪い「4」が減少した (QOL が良くなった) が, 全体として大きな変化はなかった ($p=0.7500$)。

(5) 小児気管支喘息患児と親又は保護者の QOL 調査票 簡易改訂版 2008 (5 歳~15 歳)

本 QOL 調査票の 5 つの領域のうち, 「喘息の受容」の領域別スコア (平均値) は, 観察開始日に比べ 52 週観察日で上昇した (QOL が良くなった) ($p=0.0053$)。一方, 「精神的負担」, 「喘息発作の原因」, 「症状の不安定さ」, 「運動負荷」の領域別スコア (平均値) は, 上昇したが, 大きな変化ではなかった (それぞれ, $p=0.0950$, $p=0.2654$, $p=0.1970$, $p=0.1705$)。

(6) 肺機能検査 (FEV_1 , % FEV_1)1) 肺機能検査 (FEV_1) の記述統計量

52 週観察日は観察開始日に比べ, FEV_1 が増大した ($p=0.0058$)。

2) 肺機能検査 (%FEV₁) の記述統計量

52 週観察日は観察開始日に比べ, %FEV₁ が増大したが, 大きな変化ではなかった。(p=0.2619)。

2.5.4.2 有効性の結論

TO-204 皮下注は, 本邦における使用実績はないものの, アメリカ, カナダ等において既に市販されている。また, TO-204 皮下注と同じ有効成分を含む標準化 HDM SCIT 用製剤の HDM アレルギー性鼻炎及び喘息に対する有効性を示す海外臨床試験成績が多数報告され, その有効性は確立している。さらに, 各種海外ガイドライン等において両疾患に対する HDM SCIT の使用が推奨されている。これらのことから, 本邦の医療現場においても HDM アレルギー性鼻炎及び喘息に対する HDM SCIT の有効性は公知であるとの認識が PMDA より示された。本申請資料では, 標準化 HDM 製剤を用いて海外で実施された主な臨床成績及び国内で実施された臨床成績を要約し, HDM SCIT の有効性を確認した。

このような状況を踏まえて実施した TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験では, 通常の検証試験で要求される厳格な有効性評価指標は設定せず, 日常の臨床で使用される評価指標を用いて, 非盲検, 非対照で有効性の評価を行った。本治験では, 有効性の評価において統計学的な検定は行ったものの有意水準を定めず, 参考データとしての考察に止めた。

TO-204 皮下注を 52 週間投与した結果, 検証的判断は実施していないものの, HDM アレルギー性鼻炎患者の鼻症状及び QOL に改善が認められ, HDM アレルギー性喘息患者の喘息コントロール状態及び呼吸機能の一部に改善が認められた。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では TO-204 皮下注の安全性を、「TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験」の成績に基づき評価した。

本資料では、52 週観察日における、すべての安全性データを集計、解析した結果を記載した。

また、今回の申請に当たり、国内外の文献で示された標準化 HDM SCIT の臨床試験における安全性を 2.5.5.9 項に、SCIT におけるアナフィラキシー等の全身性反応の発現状況について 2.5.5.10 項に記載した。

2.5.5.1 TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験

2.5.5.1.1 安全性の評価方法の概略

TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験における安全性の評価方法の概略を以下に記した。これらの詳細は、個々の試験のまとめ (CTD 2.7.6) に示した。

1) 安全性解析対象集団

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

本治験では、少なくとも 1 回、治験薬が投与された症例 44 例すべてが安全性の評価を受けたため、44 例が安全性解析対象集団となった。

2) 安全性の評価方法

安全性の評価項目は、自覚症状、他覚所見、臨床検査及び生理検査とした。

症例報告書に記載された有害事象名は、MedDRA/J V.15.0 の下層語 (Lowest level term : LLT) に読み替えて表記した。集計・分析に際しては、基本語 (Preferred term : PT) 又は器官別大分類 (System organ class : SOC) を用いた。集計に関しては、疾患別、増量法別、年齢別、投与期別の集計も行った。

投与期 (増量期前、増量期、維持期) 別有害事象の発現時期は、報告された有害事象発現日時に基づき判断した。有害事象発現日が増量期開始日、若しくは維持期開始日と同一で、かつ日時が欠測の場合には、症例検討会の判定結果に基づき、有害事象の発現時期を決定した。

有害事象の重篤度は、薬事法施行規則第 273 条第 1 項、及び平成 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。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。

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た。

有害事象発現までの日数は、有害事象が増量期開始日以降の場合には、「有害事象発現日」 - 「増量期開始日」 + 1 とし、増量期開始日より前の場合には、「有害事象発現日」 - 「増量期開始日」とした。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。

有害事象及び因果関係の否定できない有害事象 (副作用) を集計し、TO-204 皮下注の安全性を評価した。なお、安全性データについては統計学的な解析は実施しなかった。

2.5.5.1.2 薬理学的分類に特徴的な有害作用

TO-204 皮下注は室内塵ダニ（HDM）の主要アレルゲンを含むアレルゲン製剤である。本剤はHDMが原因の鼻炎や喘息のアレルギー患者に対し、原因アレルゲンを皮下に注射することから、本剤に特徴的な有害作用は、局所性又は全身性のI型アレルギー反応と考えられる。

2.5.5.1.3 特定の有害事象をモニターするために実施した特別な方法

TO-204 第III相臨床試験 長期投与試験では、HDMが原因の鼻炎や喘息のアレルギー患者に対し、原因アレルゲンを皮下に注射することから、アナフィラキシー反応などの全身性アレルギー反応が発現する可能性がある。

これに対応するため本治験では、一般社団法人日本アレルギー学会の協力を得て、被験者の安全性を確保し、治験の実施が可能な専門医に依頼した。また、治験の実施に当たっては、本剤投与後少なくとも30分間は医療機関内で経過観察を行い、被験者の状態、有害事象のモニターを行った。

2.5.5.1.4 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報

臨床での安全性評価に影響を与えるような動物における毒性学的情報はない。また、臨床での安全性評価に影響を与えるようなTO-204皮下注の品質に関連する情報はない。

2.5.5.1.5 患者集団の特徴及び曝露の程度、安全性データベースの限界

本治験の安全性に関しては、利用可能なすべてのデータを評価するため、52週観察日までに得られたすべてのデータを集計した。

HDMアレルギー性鼻炎患者及びHDMアレルギー性喘息患者において、44例が組み入れられた。

また、維持量に到達した被験者は44例中40例であった。なお、鼻炎と喘息を合併する被験者については、治験責任医師又は分担医師がいずれかを選択して有効性の評価対象疾患（主疾患）としており、被験者の疾患は主疾患に基づいて提示した。

2.5.5.1.6 比較的良好に見られる副作用

本治験で発現した比較的良好に見られる（被験者全体における発現率が5%以上）副作用を、被験者全体における発現率順に表2.5.5.1-1に示した。

表 2.5.5.1-1 比較的良好に見られる副作用（被験者全体における発現率が5%以上）
（安全性解析対象集団）

副作用名 PT (MedDRA/J V15.0)	HDM アレルギー性 鼻炎患者 (28 例)			HDM アレルギー性 喘息患者 (16 例)			合計 (44 例)		
	件数	例数	発現率 (%) *	件数	例数	発現率 (%) *	件数	例数	発現率 (%) *
注射部位疼痛	7	4	14.3	4	3	18.8	11	7	15.9
蕁麻疹	11	4	14.3	3	2	12.5	14	6	13.6
注射部位そう痒感	10	6	21.4	0	0	0.0	10	6	13.6
注射部位腫脹	16	4	14.3	1	1	6.3	17	5	11.4
咳嗽	4	4	14.3	1	1	6.3	5	5	11.4
注射部位反応	2	2	7.1	3	2	12.5	5	4	9.1
アナフィラキシー反応	3	3	10.7	1	1	6.3	4	4	9.1
注射部位紅斑	4	2	7.1	3	1	6.3	7	3	6.8
注射部位熱感	5	3	10.7	0	0	0.0	5	3	6.8

*それぞれ該当する例数に対する百分率を示す。

引用元：CTD 2.7.4 の表 2.7.4.3-2

2.5.5.1.7 比較的良好に見られる副作用の初回発現時の投与後発現時間

副作用全体の累積発現件数は、投与後 30 分以内に 43 件中 27 件 (62.8%)、投与後 1 時間以内に 43 件中 33 件 (76.7%)、投与後 2 時間以内では 43 件中 40 件 (93.0%) であった。さらに、投与 2 時間を超えてから発現した副作用は 43 件中 3 件 (7.0%) のみであった。このことから、本治験では、投与後 2 時間を超えて新たな副作用が発現する割合は低かったことが確認された。

2.5.5.1.8 副作用の期間別発現状況

本治験では、治験薬投与開始前に少量の治験薬を用いた皮内閾値検査を実施した。検査実施から増量期開始までに発現した副作用は 4 件であり、全体の 3.3% (4 件/123 件) であった。

増量期開始後 2 週以内に、全体の 38.2% (47 件/123 件) に相当する数の副作用が発現し、増量期開始後 4 週以内に、全体の 52.8% (65 件/123 件) に相当する数の副作用が発現した。

本治験で副作用の発現率が最も高かった「一般・全身障害および投与部位の状態」(2.5.5.1.9 項参照) に属する副作用が、増量期開始後 4 週以内に発現する割合は 40.3% (29 件/72 件) であったことから、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する副作用は、治験薬投与開始初期 (増量期開始後 4 週以内) に多く認められる事象と考えられた。また、続いて発現率が高かった「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」に属する副作用が、増量期開始後 4 週以内に発現する割合は、それぞれ 64.3% (9 件/14 件)、86.4% (19 件/22 件) であったことから、これらの SOC に属する副作用も、投与開始初期において多く認められる事象と考えられた。

2.5.5.1.9 SOC 別副作用

被験者全体で発現率が高かった上位 5 つの SOC 別副作用は、「一般・全身障害および投与部位の状態」(34.1%)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」(それぞれ 18.2%)、「免疫系障害」(9.1%)、「神経系障害」、「血管障害」、「胃腸障害」(それぞれ 4.5%) であった。

2.5.5.1.10 副作用の重症度

高度の副作用は44例中1例(2.3%)1件発現した。当該事象はアナフィラキシー反応で、HDMアレルギー性鼻炎患者に発現したが、処置により回復した。

中等度の副作用は、44例中4例(9.1%)5件発現した。その内訳は、アナフィラキシー反応1件、蕁麻疹2件、注射部位そう痒感1件、注射部位反応1件であった。これらの事象は、いずれも処置により回復した。また、発現件数の割合は、すべての副作用123件中117件が軽度であった。

2.5.5.1.11 重篤な有害事象

2.5.5.1.11.1 死亡

TO-204 第III相臨床試験 長期投与試験で死亡例はなかった。

2.5.5.1.11.2 重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の一覧を表2.5.5.1-2に示した。本治験では、重篤な有害事象が44例中4例(9.1%)5件発現した。

表 2.5.5.1-2 重篤な有害事象の一覧(要約)

被験者識別コード	年齢 ^{*1} / 性別	患者 ^{*2}	有害事象名 (PT) MedDRA/J V15.0	重篤と なった 理由 ^{*3}	重症度	増量法	発現 時期	発現時の 最終投与量	治験薬の 変更	因果 関係 ^{*4}	発現日 (Day ^{*5})	転帰日 (Day ^{*5})	転帰
■	1-9 [*] /男	鼻炎	アレルギー性結膜炎	入院	中等度	ラッシュ 法	維持 期	100AU/mL (0.5mL)	投与量 変更せず ^z	なし	278	345	軽快
■	1/男	鼻炎	蕁麻疹	入院	軽度	ラッシュ 法	維持 期	1000AU/mL (0.1mL)	投与量 変更せず ^z	あり	11	12	回復
■	3/男	鼻炎	椎間板突出	入院	中等度	50% 増量法	増量 期	0.1AU/mL (0.2mL)	投与中止	なし	144	300	軽快
■	3/男	鼻炎	変形性 関節症	入院	中等度	50% 増量法	増量 期	0.1AU/mL (0.2mL)	投与中止	なし	189	300	軽快
■	2/女	喘息	アナフィラ キシー反応	入院	中等度	ラッシュ 法	維持 期	1000AU/mL (0.05mL)	減量	あり	241	242	回復

^{*1} 年齢：同意取得時の年齢

^{*2} 患者(疾患) 鼻炎：HDMアレルギー性鼻炎，喘息：HDMアレルギー性喘息
治験責任医師又は分担医師がいずれかを選択して主疾患とした。

^{*3} 入院：入院又は入院期間の延長

^{*4} 因果関係 あり：関連あり，なし：関連なし

^{*5} Day：治験薬投与開始日をDay1として起算

引用元：CTD 2.7.4 の表 2.7.4.3-9

2.5.5.1.12 その他の重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、投与中止の原因となった有害事象及び休薬の原因となった副作用はなかった。

なお本治験では、重篤な有害事象を含むアナフィラキシー反応が44例中5例(11.4%)5件発現し、そのうち、4例(9.1%)4件が副作用とされた。本治験で発現したアナフィラキシー反応を表2.5.5.1-3に示した。

*については、新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.5.5.1-3 アナフィラキシー反応一覧

被験者 識別コード	年齢 ^{*1} /性別	患者 ^{*2}	有害事象名 (PT) MedDRA/J V15.0	重篤 /非重篤	重症度	増量法	発現 時期	発現時の 最終投与量	治験薬 の変更	因果 関係 ^{*3}	発現日 (Day ^{*4})	転帰日 (Day ^{*4})	転帰
■	1/男	鼻炎	アナフィラキ シー反応	非重篤	軽度	ラッシュ 法	増量期	1000AU/mL (0.05mL)	減量	あり	16	16	回復
■	1/男	鼻炎	アナフィラキ シー反応	非重篤	軽度	ラッシュ 法	増量期	1000AU/mL (0.05mL)	減量	あり	16	16	回復
■	1-9*/女	鼻炎	アナフィラキ シー反応	非重篤	中等度	ラッシュ 法	増量期 開始前 ^{*5}	該当しない	該当 しない	なし	-1	-1	回復
■	2/男	鼻炎	アナフィラキ シー反応	非重篤	高度	クラスタ ー法	増量期	1000AU/mL (0.05mL)	減量	あり	61	61	回復
■	2/女	喘息	アナフィラキ シー反応	重篤	中等度	ラッシュ 法	維持期	1000AU/mL (0.05mL)	減量	あり	241	242	回復

^{*1} 年齢：同意取得時の年齢

^{*2} 患者（疾患）鼻炎：HDM アレルギー性鼻炎，喘息：HDM アレルギー性喘息
治験責任医師又は分担医師がいずれかを選択して主疾患とした。

^{*3} 因果関係 あり：関連あり，なし：関連なし

^{*4} Day：増量期開始日を Day 1 として起算

^{*5} 皮内閾値検査 2 日後に発現

引用元：CTD 2.7.4 の表 2.7.4.3-10

2.5.5.1.13 医学的に重大な影響をもたらす可能性のある臨床検査

本治験で認められた臨床検査値異常の中で、臨床的に重要とされた異常はなく、有害事象に取り上げられたものはなかった。

2.5.5.1.14 部分集団における副作用の発現状況

TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験では、部分集団における検討として、疾患別（HDM アレルギー性鼻炎患者 28 例，HDM アレルギー性喘息患者 16 例），増量法別（従来法 21 例，急速法 23 例），年齢別（11 歳以下 18 例，12 歳以上 26 例）の検討を行った。また、部分集団ではないが、投与期別（増量期開始前 44 例，増量期 44 例，維持期 40 例）の検討も実施した。これらの集団においては、副作用の発現件数及び発現率，並びに副作用の重症度について検討を行った。

2.5.5.1.14.1 副作用の発現件数及び発現率の部分集団における検討

1) 疾患別の検討

HDM アレルギー性鼻炎患者で発現率が高かった上位 5 つの SOC 別副作用は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（39.3%）、「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「皮膚および皮下組織障害」（それぞれ 21.4%）、「免疫系障害」（10.7%）、「神経系障害」，「血管障害」（それぞれ 7.1%）であった。一方，HDM アレルギー性喘息患者で発現率が高かった SOC 別副作用は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（25.0%）、「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，「皮膚および皮下組織障害」（それぞれ 12.5%）、「免疫系障害」，「眼障害」，「胃腸障害」（それぞれ 6.3%）であった。

また，HDM アレルギー性喘息患者に比べ，HDM アレルギー性鼻炎患者で発現率が 10% 以上高かった SOC 別副作用は、「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。一方，HDM

*については、新薬承認情報提供時に置き換えた。

アレルギー性鼻炎患者に比べ、HDM アレルギー性喘息患者で発現率が 10%以上高かった SOC 別副作用はなかった。SOC 別副作用の発現率は、HDM アレルギー性鼻炎患者でやや高い傾向を示した。

1) 増量法別の検討

従来法で 21 例中 8 例 (38.1%) 29 件，急速法で 23 例中 13 例 (56.5%) 94 件であり，増量法別の発現率は急速法の方が高く，その差は 10%以上であった。

従来法で発現率が高かった副作用は，注射部位疼痛 (23.8%)，注射部位反応 (19.0%)，くしゃみ，注射部位腫脹 (それぞれ 9.5%) であり，その他の副作用の発現例数は 1 例以下であった。一方，急速法で発現率が高かった上位 5 つの副作用は，蕁麻疹 (26.1%)，咳嗽，注射部位そう痒感 (それぞれ 21.7%)，アナフィラキシー反応 (17.4%)，注射部位熱感，注射部位腫脹 (それぞれ 13.0%) であった。

急速法に比べ，従来法で 10%以上高い発現率を示した副作用は，注射部位疼痛，注射部位反応であった。一方，従来法に比べ，急速法で 10%以上高い発現率を示した副作用は，アナフィラキシー反応，咳嗽，蕁麻疹，注射部位そう痒感，注射部位熱感であった。

2) 年齢別の検討

年齢別の副作用は，11 歳以下では 18 例中 8 例 (44.4%) 37 件，12 歳以上では 26 例中 13 例 (50.0%) に 86 件あり，年齢別の発現率は 12 歳以上の方が高かったが，その差は 10%未満であった。

3) 投与期別の検討

増量期開始前には 44 例中 2 例 (4.5%) 4 件，増量期には 44 例中 21 例 (47.7%) 95 件，維持期には 40 例中 6 例 (15.0%) 24 件の副作用が発現した。投与期別の発現率は，維持期に比べ，増量期の方が高く，その差は 10%以上であった。

増量期に発現率が高かった上位 5 つの副作用は，注射部位疼痛 (15.9%)，蕁麻疹，注射部位そう痒感 (それぞれ 13.6%)，咳嗽，注射部位腫脹 (それぞれ 11.4%) であった。

2.5.5.1.14.2 副作用の重症度の部分集団における検討

1) 疾患別の検討

副作用の重症度は，疾患別では大きな差はなかった。

2) 増量法別の検討

増量法別では従来法に比べ急速法で副作用の重症度が高かった。

3) 年齢別の検討

年齢別では 11 歳以下に比べ 12 歳以上で副作用の重症度が高かった。

4) 投与期別の検討

投与期別では維持期に比べ増量期で副作用の重症度が高かった。

2.5.5.1.15 投与量, 投与方法, 投与期間と副作用との関連性

1) 投与量と副作用発現率の関連性

本剤の投与量と副作用の発現率との間に明らかな関連性は認められなかった。

2) 抗ヒスタミン剤予防投与の効果

予防投与が実施された被験者では 14 例中 7 例 (50.0%) , 予防投与が実施されなかった被験者では 9 例中 6 例 (66.7%) に副作用が発現した。本剤投与前に抗ヒスタミン剤の予防投与ありの場合の方が予防投与なしの場合よりも副作用発現率が低く, その差は 10%以上であった。

3) その他

TO-204 皮下注の投与方法 (従来法, 急速法) と副作用の発現状況, 及び TO-204 皮下注の投与期 (増量期開始前, 増量期, 維持期) と副作用の発現状況については, 2.5.5.1.14 項「部分集団における副作用の発現状況」に記した。また, TO-204 皮下注の投与期間と副作用の初回発現状況については, 2.5.5.1.8 項「副作用の期間別発現状況」に記した。

2.5.5.2 中止した試験及び実施中の試験

本資料に含めた TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験結果は, 52 週投与の解析結果であり, 現在投与を継続中である。

その他, TO-204 皮下注を用いて現在実施中の試験はない。また, 途中で中止した試験はない。

2.5.5.3 長期投与時の安全性

TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験では 52 週間投与時の安全性が確認された。

2.5.5.4 有害事象の予防, 軽減, 管理方法

HDM SCIT では, HDM アレルギー性鼻炎患者又は HDM アレルギー性喘息患者に対し, 原因アレルゲンを皮下注射することから, アナフィラキシー等の全身性アレルギー反応が発現する可能性がある。

これに対応するため, SCIT は, 救急医療体制が整った医療機関において, アレルゲン免疫療法に関する知識・経験をもつアレルギー専門医のもとで実施される必要がある。また, SCIT で特に注意が必要とされる全身性アレルギー反応は, アレルゲン投与後早期に発現することが多いとされていることから, SCIT の実施に当たっては, 本剤投与後, 一定時間は医療機関内で経過観察を行い, 患者の状態, 有害事象のモニタリングを行う必要がある。TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験で, 4 例に投与後 2 時間以内にアナフィラキシー反応が発現した。SCIT は原因アレルゲンを皮下に注射することから, 増量法, 年齢, 投与期 (増量期, 維持期) の如何に関わらず, 重症度の高い副作用が発現する可能性があるため注意が必要と考える。

2.5.5.5 過量投与に対する反応

TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験で過量投与を受けた症例はなかった。

本治験における維持期の投与量は, 被験者の安全が確保できる投与可能な最大量としたが, 本治験において, 意図したよりも高い用量を投与された例はなかった。

なお、本剤ではないが、同じ有効成分である HDM エキスを含む混合エキスによる SCIT において、過量投与によると考えられる死亡例が 1985 年～1989 年の間に 5 例報告されている⁴³⁾。

本剤がアレルギー患者を対象とした皮下注射用のアレルギー製剤であることを考慮すれば、過誤により本剤の投与量が増大した場合、全身性アレルギー反応が発現するリスクは高くなると考えられる。

2.5.5.6 依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性

TO-204 皮下注に起因する依存性、反跳現象、薬物乱用の可能性を示唆する結果は得られていない。

2.5.5.7 発がんリスクに対する考察

TO-204 皮下注を用いて遺伝毒性試験として、2 つの *in vitro* 試験と 1 つの *in vivo* 試験を実施したが、いずれも陰性であり、また、本邦で実施した第 III 相臨床試験及び米国での販売後の安全性情報において悪性腫瘍関連の副作用は報告されていない。

TO-204 と同アレルギーである HDM 舌下錠 [] の国内外の臨床試験及びスギ花粉舌下エキスの第 III 相臨床試験において、プラセボ群とアレルギー製剤投与群で悪性腫瘍関連の有害事象の発現率に違いは認められない。また、投与部位である口腔底での腫瘍は発現していない。文献情報⁵⁰⁾においても HDM アレルギーを含む SCIT 製剤において、新生物の発現に影響はなく、HDM SCIT 製剤による発がんリスクは低いことが示唆されている。

以上のことから、本剤による発がんリスクについては、既に長年の臨床使用実績がある他の SCIT 用製剤と同様に、発がんリスクは極めて低いものと考えられる。

2.5.5.8 世界における市販後使用経験

1) TO-204 皮下注で認められた有害事象

米国の Periodic Adverse Experience Report によれば、1998 年～2013 年の間に TO-204 皮下注 (Allergenic Extract Standardized Mite) による重篤な有害事象が 7 例報告されている。これらの事象のうち、5 例は他のアレルギーとの混合による SCIT で発現し、他の 2 例は TO-204 皮下注単独による SCIT で発現したものであった。死亡は 1 例で、他のアレルギーとの混合による SCIT で発現した。重篤な有害事象を発現した 7 例の内、少なくとも 4 例は喘息を合併する患者であり、死亡例は喘息を合併していた。

2) TO-204 皮下注と同一有効成分を含む標準化 HDM SCIT 用製剤で発現した有害事象

TO-204 皮下注と同一有効成分を含む標準化 HDM SCIT 用製剤である [] デンマーク、ドイツ、スウェーデン、スイス他、計 13 カ国で販売) の PSUR Volume 12 ([] 年 [] 月 [] 日～ [] 年 [] 月 [] 日) に基づき、 [] の市販後に発現した重篤な副作用を要約した。

(1) 曝露の程度

[] が市販された [] 年から [] 年 [] 月 [] 日に至るまでの累積曝露量は [] Treatment Year (TY) であった (ただし、 [] 年～ [] 年の売上額が算定できないため、この間の曝露量は累積曝露量には加算されていない)。

(2) 市販後に発現した重篤な副作用

██████ によって市販後に発現した重篤な副作用（██████年██月██日～██████年██月██日までの累積）をSOC別に以下に記載した（発現件数が多かった上位5つのSOC）。

なお、現在までの累計で、重篤な全身性反応が報告される割合は██████TYであった。

1) 呼吸器、胸郭および縦隔障害

「呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）」に属する重篤な副作用が計123件発現した。そのうち、発現件数が多かった上位3つの事象は、喘息（44件）、呼吸困難（39件）、気管支痙攣（5件）であった。

2) 皮膚および皮下組織障害

「皮膚および皮下組織障害（SOC）」に属する重篤な副作用が計67件発現した。そのうち、発現件数が多かった上位3つの事象は、蕁麻疹（30件）、血管浮腫（11件）、紅斑（8件）であった。

3) 免疫系障害

「免疫系障害（SOC）」に属する重篤な副作用が計62件発現した。そのうち、発現件数が多かった上位3つの副作用は、アナフィラキシーショック（27件）、アナフィラキシー反応（23件）、過敏症（12件）であった。

4) 一般・全身障害および投与部位の状態

「一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）」に属する重篤な副作用が計43件発現した。そのうち、発現件数が多かった上位3つの事象は、注射部位腫脹（13件）、倦怠感（4件）、異常感（3件）であった。

5) 血管障害

「血管障害（SOC）」に属する重篤な副作用が計37件発現した。そのうち、発現件数が多かった上位3つの事象は、低血圧（21件）、潮紅（5件）、循環虚脱（3件）であった。

2.5.5.9 公表文献で示された標準化HDM SCIT等の安全性

1) 海外の臨床研究で示された標準化HDM SCITの安全性

SCITによる免疫療法は、全身性のアレルギー反応が発現するリスクが否定できないものの、既に多くの臨床成績が存在し、アレルギー疾患の治療法の一つとして確立している。

TO-204皮下注そのものを用いた臨床成績は確認できていないが、TO-204皮下注と同じ有効成分を有する標準化HDM SCIT用製剤（██████：TO-204皮下注の導入元であるALK社の製品）を用いて、プラセボ対照二重盲検で安全性の評価を行っている海外の主な公表文献を要約した（CTD 2.7の2.7.4.4項参照）。

(1) HDMアレルギー性鼻炎患者を対象とした海外の臨床研究

██████を用い、HDMアレルギー性鼻炎患者を対象としてプラセボ対照二重盲検にて海外で実施された試験（2報）では、重篤な副作用は認められなかったが、軽度の全身性副作用、注射部位の局所反応などが認められたことが報告されている。

(2) HDMアレルギー性喘息患者を対象とした海外の臨床研究

██████を用い、HDMアレルギー性喘息患者を対象としてプラセボ対照二重盲検にて海

外で実施された試験（6報）では、アナフィラキシーショック等の生命を脅かす有害事象は発現しなかったが、高度の気管支痙攣、注射部位の局所反応などが認められたことが報告されている。

2) 国内の臨床研究で示された標準化 HDM SCIT の安全性

国内で実施された標準化 HDM SCIT の臨床研究を PubMed 及び医中誌で検索した結果、安全性を中心に評価した文献 1 報（英文）が抽出された。

本報告は、Hollister-Stier 社の HDM を用いて実施した非盲検の試験（50～100%増量法による SCIT）であるが、標準化 HDM 製剤を用いて国内で実施されていることから、TO-204 皮下注の日本人における安全性を考察する上で参考になるものと考えられる（CTD 2.7 の 2.7.4.4 項参照）。

この文献では過去 5 年間に標準化 Der f 抽出液でアレルゲン免疫療法を受けたことがある通年性アレルギー性鼻炎患者 386 名を対象として後向き試験を実施し、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を検討した。その結果、全身性反応発現率は 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）であった。全身性反応発現率に男女差はなく、発現した全身性反応の約 90%は増量期間に認められた。この試験では全身性反応は投与後 30 分以内に認められたが、いずれも薬剤処置に反応し、入院を要した患者はなかったことが報告されている。

また、表 2.5.1.5-8～表 2.5.1.5-14 に示した国内試験に関する文献のうち、安全性に関する記載のあるものが 2 報ある。これらの文献では詳細は不明であるが、Hollister-Stier 社の標準化 HDM 製剤を用いた SCIT により、高度なアナフィラキシーショックが 2.6%（2 例/77 例）、又はアナフィラキシー等の全身反応を伴う重篤な副作用が 6%（6 例/100 例）の割合で発現したことが報告されている。

2.5.5.10 SCIT によるアナフィラキシー等の全身性反応の発現状況

HDM 又は他のアレルゲンを用いた SCIT によって発現した致死性のアナフィラキシーは、1985 年～1989 年の調査⁴³⁾及び 1990 年～2001 年の調査⁴⁴⁾では、200～250 万回の投与に対して 1 回の割合であったことが報告されている。また、Amin らの調査⁴⁵⁾では、高度の呼吸器障害への対処や血圧低下に対するエピネフリンの緊急投与が必要とされた、生命を脅かす事象に準ずるとされる副作用が、100 万回の投与に対して 1 回の割合で発現したことが報告されている。また、Roy ら⁴⁶⁾は 2003 年 6 月～2005 年 3 月に実施した SCIT で 283 件の全身性反応が発現し、その発現頻度は皮下注射 1 回あたり 0.025%であったことを報告している。

2.5.5.11 安全性の結論

HDM アレルギー性鼻炎患者及び HDM アレルギー性喘息患者を対象として、TO-204 皮下注を 52 週間皮下に投与し、安全性を検討した結果、以下の結論を得た。

本治験では死亡例はなかった。重篤な有害事象は 44 例中 4 例（9.1%）5 件認められた。このうち 2 例（4.5%）2 件（蕁麻疹、アナフィラキシー反応）が副作用と判定され、いずれも既知の事象であった。

重篤な有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った症例は 1 例で、投与中止に至った副作用は

なかった。また、治験薬の休薬に至った有害事象及び副作用はなかった。

その他の重要な有害事象として、副作用と判定されたアナフィラキシー反応が 4 例 (9.1%) 4 件発現した。いずれも投与後 2 時間以内に発現し、適切な処置によりその日のうちに回復し、52 週以降も投与が継続された。

また、疾患別、増量法別、年齢別、投与期別の解析により、以下の知見を得た。

- 副作用発現率 (又は総投与回数当たりの副作用発現件数) は、疾患別、年齢別、投与期別では大きな差はなかった。一方、増量法別に見たときには、従来法に比べ急速法で高かった。
- 副作用の重症度は、疾患別、増量法別では大きな差はなかった。一方、年齢別に見たときには 11 歳以下に比べ 12 歳以上で高く、投与期別に見たときには、維持期に比べ増量期で高かった。なお、因果関係の否定できないアナフィラキシー反応は、いずれも急速法の増量期に認められた。
- 本剤の投与量と副作用発現率の間には明らかな関連性は認められなかった。
- 本剤投与前に抗ヒスタミン剤を予防投与した場合の方が、しなかった場合よりも、副作用発現率がやや低かった。
- 被験者全体 (44 例) で発現率が高かった上位 5 つの有害事象及び副作用は、疾患別では SOC の種類は、ほぼ同様の傾向であった。
- 被験者全体 (44 例) で発現率が高かった上位 5 つの SOC 別副作用は、「一般・全身障害および投与部位の状態」 (34.1%)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」 (それぞれ 18.2%)、「免疫系障害」 (9.1%)、「神経系障害」、「血管障害」、「胃腸障害」 (それぞれ 4.5%) であった。
- 被験者全体 (44 例) で発現率が高かった上位 5 つの PT 別副作用は、注射部位疼痛 (15.9%)、蕁麻疹、注射部位そう痒感 (それぞれ 13.6%)、注射部位腫脹、咳嗽 (それぞれ 11.4%) であった。
- 比較的良好に見られる副作用は投与後 2 時間以内の発現がほとんどで、投与 2 時間を超えて新たな副作用が発現する割合は低かった。

以上、HDM アレルギー性鼻炎患者及び HDM アレルギー性喘息患者を対象として、TO-204 皮下注を 52 週間皮下投与したときの安全性について以下のようにまとめる。

- 被験者全体で発現率が高かった上位 5 つの副作用は、注射部位疼痛、蕁麻疹、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、咳嗽で、いずれも局所又は全身性のアレルギー反応であり、既知の事象であった。
- 副作用発現率は、疾患別、年齢別、投与期別では大きな差はなかったが、増量法別では従来法に比べ急速法で高かった。また、本治験の投与量の範囲では、投与量と副作用発現率の間には明らかな関連性は認められなかった。
- 副作用の発現時期は、投与後 2 時間以内の発現がほとんどで、投与 2 時間を超えて新たな副作用が発現する割合は低かった。
- SCIT で特に注意が必要とされるアナフィラキシー反応の発現は、増量期及び維持期のいずれの投与期にも発現し、いずれも投与後 2 時間以内に発現した。また、発現例の増量法は

いずれも急速法であった。このことから、SCIT を実施する際には増量法、投与期の如何に関わらず、全期間を通して全身性アレルギー反応への注意が必要であると考えられた。

なお、海外で報告された本剤及び本剤と同一有効成分を含む類薬の市販後安全性情報、並びに同一有効成分を含む類薬を用いて国内で実施された SCIT の文献における安全性情報は、本剤のベネフィット・リスク評価に影響を与えるものではなかった。しかし、稀ではあるが、海外では死亡例やアナフィラキシーショックが報告されており、本治験においても 52 週を超えてからアナフィラキシーショックの発現が認められた。

原因アレルゲンを皮下に注射する SCIT においては、増量法、年齢、投与期（増量期、維持期）の如何に関わらず、重症度の高い副作用が発現する可能性があるため注意喚起が必要である。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

1) HDM SCIT は国内外のガイドライン等で推奨されている治療法である。

アレルギー免疫療法は、アレルギー性鼻炎及び喘息に代表されるアレルギー疾患に対して、疾患の原因となるアレルゲンを直接治療に用いる療法である。アレルギー免疫療法は対症療法とは異なり、アレルギー疾患を根治あるいは長期寛解させる唯一の治療法であるとされている^{17), 18), 19)}。また、鼻炎患者での喘息発症の抑制^{20), 21), 22)}、他のアレルゲンに対する新規感作の抑制^{16), 19)}といったアレルギー進展の自然経過を改善させることが期待される治療法である。

SCIT は 100 年以上の歴史を有し、SCIT 用製剤は、現在欧米のほとんどの国で販売されている。現在でも SCIT はアレルギー免疫療法の標準的な治療法として位置づけられている。これまでに種々のアレルゲンエキスをを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験が数多く実施され、アレルギー性鼻炎及び喘息に対する有効性が報告されている。また、海外のガイドライン等^{4), 35)}において両疾患の治療法として推奨され、同様に国内においても、「アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010」⁴⁷⁾や「アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針 2011 年版」³⁹⁾、「喘息予防・管理ガイドライン 2012」⁴¹⁾といった各ガイドラインで推奨されている。

HDM SCIT についても、多くのプラセボ対照二重盲検比較試験が実施され、HDM アレルギー性鼻炎及び喘息に対する有効性が確立されている。

2) TO-204 皮下注は標準化された原薬を使用した HDM SCIT 用製剤である。

本邦においては標準化 HDM SCIT 用製剤は承認販売されておらず、鳥居薬品株式会社が販売する「治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト」が、HDM アレルゲンエキスの代用品として使用されてきた。しかし、ハウスダストはいわゆる家庭の埃であり、これらの製剤の主たるアレルゲンであるダニ成分のアレルゲン活性は低く、標準化されていない。

TO-204 皮下注は ALK 社が 1991 年から米国で販売している HDM SCIT 用製剤である。アレルギー免疫療法においては、適切に標準化された高品質のアレルゲンエキスをを用いることが治療を成功させるために重要であるが、本製剤は米国 FDA により標準化されたエキスである。維持量は高用量の方が有効であるが、本剤は「治療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト」と比較して HDM アレルゲン活性が高く、より高用量のアレルゲンの投与が可能である。

3) TO-204 皮下注を 52 週間皮下投与したときの低年齢層小児（5～11 歳）に対する安全性が確認された。

アレルギー免疫療法に関する国内ガイドライン⁴⁷⁾では、SCIT は 5 歳以上の小児に推奨されている。

本試験では、副作用の発現率において年齢別（11 歳以下、12 歳以上）の違いを認めなかった。一方、副作用の重症度（中等度以上の副作用発現率）においては、12 歳以上に比べ 11 歳以下でむしろ低かった。このことから、12 歳以上の患者と同様、11 歳以下の患者でも安全に投与で

きると考える。アレルギー進展の自然経過の改善のためには発症早期での治療が重要であり、低年齢層小児への適応は効果的である。

2.5.6.2 リスク

1) 非臨床試験及び本剤の特性から想定されるリスク

非臨床試験から想定されるリスクはない。

アレルギー免疫療法は、アレルギーの原因となっているアレルギーを投与する治療法であることから、アナフィラキシーなどの全身性アレルギー症状や注射部位の局所症状が生じるリスクがある。アナフィラキシーに対して適切な処置がなされない場合には死亡に至るおそれがある。

HDM 又は他のアレルギーを用いた SCIT によって発現した致死性のアナフィラキシーは、1985 年～1989 年の調査⁴³⁾及び 1990 年～2001 年の調査⁴⁴⁾では、200～250 万回の投与に対して 1 回の割合であったことが報告されている。また、Amin らの調査⁴⁵⁾では、高度の呼吸器障害への対処や血圧低下に対するエピネフリンの緊急投与が必要とされた、生命を脅かす事象に準ずるとされる副作用が、100 万回の投与に対して 1 回の割合で発現したことが報告されている。また、Roy ら⁴⁶⁾は 2003 年 6 月～2005 年 3 月に実施した SCIT で 283 件の全身性反応が発現し、その発現頻度は皮下注射 1 回あたり 0.025%であったことを報告している。

したがって、本剤の投与は、アレルギー免疫療法に関する知識・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対して適切に対応できる医療機関において実施し、投与後は医療機関内にて患者の状態を一定時間観察する必要がある。

2) TO-204 第 III 相臨床試験から想定されるリスク

HDM アレルギー性鼻炎患者及び HDM アレルギー性喘息患者を対象に、TO-204 第 III 相試験長期投与試験を実施し、安全性を検討した。

その結果、副作用が 97.7% (43/44) の被験者に発現した。

本治療で比較的良好に見られる上位 5 つの副作用は「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」であった。これらは SCIT で一般的に認められる副作用と一致することから、本剤に特徴的な副作用と考えられる。また、比較的良好に見られる副作用の発現は、投与後 2 時間以内に多かった (93.0%)。このことから、副作用の発現について、投与後一定時間患者の状態を観察することが重要と考える。

因果関係の否定できないアナフィラキシー反応が 4 例 (9.1%) 4 件発現した。いずれも投与後 2 時間以内に発現したが、適切な処置によりその日のうちに回復し、52 週以降も投与が継続された。

増量法別に見たときには、従来法に比べて急速法で副作用発現率が高く、また因果関係が否定されなかったアナフィラキシー反応は 3 例が急速法による増量期に、1 例が急速法による維持期に発現した。

本剤が皮下投与のアレルギー製剤であることを考慮すれば、増量法、投与期の如何に関わらず、アナフィラキシー等の全身性アレルギー反応の発現に対して十分に注意を払う必要がある。

3) 重症喘息に対するリスク

喘息予防・管理ガイドライン 2009⁴⁸⁾では、アレルゲン免疫療法の一般的な適応条件の一つに「一定以上の呼吸機能を保っている軽症～中等症の喘息」とあり、TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験においては、成人、小児共に重症喘息患者は組み入れないよう選択基準、除外基準で規定した。また、アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針 2011 年版³⁹⁾においても、「薬物療法によっても治療困難な重症喘息や不可逆性の気道閉塞 (FEV₁ が 70%以下)」に対しては SCIT を行わないよう勧告している。

重症喘息又はコントロール不良の喘息患者では、SCIT での全身性反応のリスクが増大するとされている³⁶⁾。TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験では、因果関係の否定できないアナフィラキシー反応を発現した 4 例は、内 3 例が HDM アレルギー性鼻炎患者、内 1 例が HDM アレルギー性喘息患者であった。また、本剤と同一製剤である Allergenic Extract Standardized Mite の Periodic Adverse Experience Report では、重篤な有害事象を発現した症例 7 例の内、少なくとも 4 例は喘息を合併していた (2.5.5.8 項参照)。

以上のことから、本剤の使用にあたっては重症喘息患者を禁忌とする必要があり、また、コントロール不良の喘息患者に対しては本剤の投与を開始すべきではないと考える。

4) 市販製品から想定されるリスク

(1) Allergenic Extract Standardized Mite の添付文書から想定されるリスク

TO-204 皮下注は ALK 社が米国で販売している HDM SCIT 用製剤 (Allergenic Extract Standardized Mite) であり、添付文書⁴⁹⁾には以下の記載がある。

「全身性又は局所性の反応が発現する可能性がある。全身性の反応は、くしゃみ、軽度～重度の全身性蕁麻疹、注射部位以外のそう痒、広汎性又は全身性の浮腫、喘鳴、喘息、呼吸困難、チアノーゼ、低血圧、失神、上気道閉塞等である。これらの症状は重度であればショックや死亡につながる場合もある。局所性の反応としては、多くの場合、治療を必要としないが、即時性の膨疹や紅斑、遅発性の局所浮腫、紅斑、そう痒、疼痛等が発現する。」

本剤投与時においても、同様の副作用が発現する可能性がある。

(2) ■■■■■ の PSUR から想定されるリスク

TO-204 皮下注と同一有効成分を含む HDM SCIT 用製剤である ■■■■■ の PSUR Volume 12 (■■■年■■月■■日～■■■年■■月■■日) から、発現件数が多かった上位 5 つの重篤な副作用は「喘息」、「呼吸困難」、「蕁麻疹」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー反応」であった。

本剤投与時においても、同様の副作用が発現する可能性がある。

(3) 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 及び 1:100 の添付文書から想定されるリスク

添付文書の記載は以下の通り。

- 重大な副作用：ショック (頻度不明)
- その他の副作用

	頻度不明
過敏症	喘息発作の誘発, 眼瞼又は口唇の浮腫, 発疹, 掻痒等
注射部位	硬結, 疼痛, しびれ, 腫脹等
その他	色素沈着, 頭痛, 脱力感, 不快感, 倦怠感, 発熱, リンパ腺の腫脹等

本剤投与時においても, 同様の副作用が発現する可能性がある。

2.5.6.3 結論

アレルギー免疫療法においては, SCIT が標準的な方法として位置づけられている。TO-204 皮下注は本邦初の標準化 HDM SCIT 用製剤であり, HDM アレルギー性鼻炎及び HDM アレルギー性喘息に対して効果が期待できる。

TO-204 第 III 相臨床試験 長期投与試験から, 本剤を 52 週間投与したときの安全性が確認された。

本剤にはアナフィラキシーなどの全身性アレルギー反応が発現するリスクはあるが, 緊急の場合に適切に対応できる医療機関において, アレルギー免疫療法に関する知識・経験をもつ医師のもとで投与が行われ, 投与後は医療機関内にて患者を一定時間観察するなどの注意を払えば安全に使用できる薬剤である。

2.5.7 参考文献

- 1) Global Initiative for Asthma. NHLBI/WHO Workshop report: Global Strategy for asthma management and prevention Issued January 1995, Revised 2002; NIH publication No. 02-3659.
(5.4 参考文献 1)
- 2) Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frølund L, et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy*. 2002; 57 (11): 1048-52. (5.4 参考文献 2)
- 3) 「アレルギー免疫療法」の基本的考え方。
一般社団法人日本アレルギー学会ホームページ, 2013年4月
URL: http://www.jsaweb.jp/modules/about/index.php?content_id=81 (5.4 参考文献 3)
- 4) Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva: January 27-29 1997. *Allergy*. 1998; 53(44): 1-42. (5.4 参考文献 4)
- 5) SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, ██████████ (ALK-Abelló A/S, 2010) (5.4 参考文献 15)
- 6) Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(8): 1076-82. (5.4 参考文献 26)
- 7) Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt S, et al. Specific immunotherapy with Dermatophagoides pteronyssinus and D.farinae results in decreased bronchial hyperreactivity. *Allergy*. 1997; 52(3): 274-83. (5.4 参考文献 27)
- 8) Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy*. 2001; 56(4): 301-6. (5.4 参考文献 28)
- 9) Blumberga G, Groes L, Haugaard L, et al. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy*. 2006; 61(7): 843-8. (5.4 参考文献 29)
- 10) Blumberga G, Groes L, Dahl R. SQ-standardized house dust mite immunotherapy as an immunomodulatory treatment in patients with asthma. *Allergy*. 2011; 66(2): 178-85. (5.4 参考文献 30)
- 11) Olsen OT, Larsen KR, Jacobsen L, et al. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. *Allergy*. 1997; 52(8): 853-9. (5.4 参考文献 31)

- 12) Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 91(3): 709-22. (5.4 参考文献 32)
- 13) Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, et al. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(4): 643-9. (5.4 参考文献 33)
- 14) Wang H, Lin X, Hao C, et al. A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients. *Allergy.* 2006; 61(2): 191-7. (5.4 参考文献 34)
- 15) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (8): CD001186. (5.4 参考文献 35)
- 16) Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(9): 1392-7. (5.4 参考文献 12)
- 17) Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy.* 2002; 57(4): 306-12. (5.4 参考文献 7)
- 18) Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, et al. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy.* 2006; 61(2): 198-201. (5.4 参考文献 8)
- 19) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J. Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(5): 969-75. (5.4 参考文献 6)
- 20) Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen Immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(2): 251-6. (5.4 参考文献 9)
- 21) Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy.* 2006; 61(7): 855-9. (5.4 参考文献 10)
- 22) Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy.* 2007; 62(8): 943-8. (5.4 参考文献 11)

- 23) Ohashi Y, Nakai Y, Okamoto H, et al. Significant correlation between symptom score and IgG4 antibody titer following long-term immunotherapy for perennial allergic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106(6): 483-9. (5.4 参考文献 36)
- 24) Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, et al. Ten-year follow-up study of allergen-specific immunoglobulin E and immunoglobulin G4, soluble interleukin-2 receptor, interleukin-4, soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in serum of patients on immunotherapy for perennial allergic rhinitis. *Scand J Immunol*. 1998; 47 (2): 167-78. (5.4 参考文献 37)
- 25) Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, et al. A comparative study of the clinical efficacy of immunotherapy and conventional pharmacological treatment for patients with perennial allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1998; 538: 102-12. (5.4 参考文献 38)
- 26) 大橋 淑宏, 中井 義明, 杉浦 欣一, 他. 通年性アレルギー性鼻炎に対する免疫療法 長期施行例に対する臨床効果. *耳鼻臨床* 1995; 88 (7): 873-81. (5.4 参考文献 39)
- 27) 岡本 英樹. 通年性アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の臨床効果とその作用機序に関する研究. *大阪市医学会雑誌* 1998; 47 (3-4): 401-26. (5.4 参考文献 40)
- 28) 鷺尾 有司. 通年性アレルギー性鼻炎に対する免疫療法 T 細胞の抗原反応性からみた作用機序. *耳鼻臨床* 2002; 95 (1): 93-104. (5.4 参考文献 41)
- 29) 田部一秋, 水越哲也, 西 裕一, 他. ダニ抗原を用いた急速減感作療法の新規プロトコールの作製の試み *アレルギー* 1999;48(5);526-32. (5.4 参考文献 43)
- 30) Nagata M, Saito K, Kikuchi I, et al. Immunotherapy attenuates eosinophil transendothelial migration induced by the supernatants of antigen-stimulated mononuclear cells from atopic asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004; 134 Suppl 1: 21-4. (5.4 参考文献 44)
- 31) 永田 真, 田部 一秋, 山本 英明, 他. 気管支喘息における Rush Immunotherapy の安全性ならびに臨床効果に対する寄与因子について. *アレルギー* 1993; 42(5); 628-34. (5.4 参考文献 45)
- 32) 永田 真, 田中 弘二. ダニ抗原過敏性気管支喘息におけるクラスター方式特異的免疫療法の臨床効果の経時的推移. *アレルギー* 2001; 50(5); 435-9. (5.4 参考文献 46)
- 33) Kohno Y, Minoguchi K, Oda N, et al. Effect of rush immunotherapy on airway inflammation and airway hyperresponsiveness after bronchoprovocation with allergen in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102(6 Pt 1): 927-34. (5.4 参考文献 47)
- 34) Nagata M, Yamamoto H, Tabe K, et al. Effect of rush immunotherapy in house-dust-mite (HDM)-sensitive adult bronchial asthma: changes in *in vivo* and *in vitro* responses to HDM. *Intern Med*. 1993; 32(9): 702-9. (5.4 参考文献 48)

- 35) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63(Suppl 86): 8-160. (5.4 参考文献 13)
- 36) Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(1): S1-55. (5.4 参考文献 23)
- 37) Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006; 61(Suppl 82): 1-20. (5.4 参考文献 49)
- 38) Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. National Asthma Education and Prevention Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(5 Suppl): S94-138 (Erratum in *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun;121(6):1330). (5.4 参考文献 50)
- 39) 岡本 美孝, 藤枝 重治, 太田 伸男, 他. アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針 2011 年版. *日鼻誌* 2012; 51(2): 119-54. (5.4 参考文献 17)
- 40) 「鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー2013 年版」 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会 作成 (株式会社ライフ・サイエンス) (5.4 参考文献 51)
- 41) 「喘息予防・管理ガイドライン 2012」 一般社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会 監修, 「喘息予防・管理ガイドライン 2012」 作成委員 作成 (株式会社協和企画) (5.4 参考文献 18)
- 42) 「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012」 濱崎 雄平, 河野 陽一, 海老澤 元宏, 近藤 直美 監修, 日本小児アレルギー学会 作成 (株式会社協和企画) (5.4 参考文献 52)
- 43) Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, et al. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol*. 1993; 92 (1 Pt 1): 6-15. (5.4 参考文献 5)
- 44) Bernstein DI, Wanner M, Borish L, et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(6): 1129-36. (5.4 参考文献 19)
- 45) Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(1): 169-75. (5.4 参考文献 20)
- 46) Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, et al. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99(1): 82-6. (5.4 参考文献 21)
- 47) 「アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010」 西間 三馨 監修, 社団法人日本アレルギー学会 作成 (株式会社協和企画) (5.4 参考文献 16)

- 48) 「喘息予防・管理ガイドライン 2009」 社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会監修, 「喘息予防・管理ガイドライン 2009」作成委員 作成 (株式会社協和企画) (5.4 参考文献 22)
- 49) Allergenic Extract Standardized Mite 添付文書 (ALK-Abelló, Inc. U.S. Government License No. 1256, 2008) (5.4 参考文献 14)
- 50) Bozek A, Kozłowska R, Jarzab J. The safety of specific immunotherapy for patients allergic to house-dust mites and pollen in relation to the development of neoplasia and autoimmune disease: a long-term, observational case-control study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 163(4): 307-12. (5.4 参考文献 53)