

原 著

皮膚テスト用アレルギー診断薬：日本人を対象とした
標準化家塵ダニアレルゲンスクラッチエキスおよび
陽性対照薬の有効性と安全性

海老原 全¹・武士 仁彦²
山 田 浩和³・宇理須 厚雄⁴
小 林 聡子⁵・竹 氏 芳恵⁵
尾 崎 秀樹⁵・大久保 公裕⁶

要 旨

I 型アレルギー疾患の原因アレルゲン特定法の1つである皮膚テストは、感度および特異度が高く、迅速に結果が得られる検査である。家塵ダニ（house dust mite；HDM）のアレルギー診断用に、ダニ抗原標準化エキス製剤（コナヒョウヒダニおよびヤケヒョウヒダニの混合、開発コード：TO-205）を創製した。通年性HDMアレルギー性鼻炎または喘息の患者80名に対し、盲検下で皮膚プリックテストを実施した。TO-205、非標準化ダニエキス（既存HDMエキス）の両剤および陰性対照薬を用い、陽性一致性を検討した。既存HDMエキスに対するTO-205の陽性一致率は98.6%であり、2名に有害事象を認めたがいずれも軽度であった。以上より、TO-205は既存HDMエキスと同程度の診断能を示し、安全に使用できる製剤であると判断した。

続いて、皮膚テスト実施時の陽性対照薬であるヒスタミン二塩酸塩製剤（開発コード：JTE-350）を開発した。盲検下で健康成人30名に対し、JTE-350と陰性対照薬を用いて皮膚プリックテストを行った。JTE-350の陽性率は100%、陰性対照薬の陽性率は0%であり、有害事象は認められなかった。以上から、JTE-350は皮膚テスト実施時の陽性対照薬として適切であると判断した。

1：東京都済生会中央病院 2：目白駅前たけしクリニック 3：東京都健康長寿医療センター 呼吸器内科

4：うりすクリニック 5：鳥居薬品株式会社 メディカルアフェアーズ部

6：日本医科大学大学院医学研究科 頭頸部・感覚器科学分野

責任著者連絡先：鳥居薬品株式会社 メディカルアフェアーズ部 尾崎秀樹

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3丁目4番1号

Tel：03-3231-6524 E-mail：hideki.ozaki@torii.co.jp

Efficacy and Safety of Standardized House Dust Mite Extract and Positive Control for Skin Prick/Scratch Testing in Japanese Population

Tamotsu Ebihara¹, Masahiko Takeshi², Hirokazu Yamada³, Atsuo Urisu⁴,
Satoko Kobayashi⁵, Yoshie Takeuji⁵, Hideki Ozaki⁵ and Kimihiro Okubo⁶

1 : Tokyo Saiseikai Central Hospital, Tokyo, Japan

2 : Takeshi Clinic, Tokyo, Japan

3 : Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, Japan

4 : Urisu Clinic, Aichi, Japan

5 : Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan

6 : Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine,
Nippon Medical School, Tokyo, Japan

Corresponding author : Hideki Ozaki

Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.

3-4-1, Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8439, Japan

緒 言

I型アレルギー疾患の診断には、アレルギー症状、アレルゲンへの曝露歴、疾病素因や家族歴等の詳細な記録とともに、原因アレルゲンの特定が重要である¹⁾。原因アレルゲンの特定法としては血中の特異的IgE抗体の測定が汎用されているが、特異的IgE抗体陽性は当該アレルゲンへの感作を示すのみで、感作されていても症状を来さないこともある。一方、皮膚テストは、微量のアレルゲンを皮膚組織内に浸透させ、その15~20分後の皮膚に出現した膨疹や紅斑、いわゆるIgE依存性の即時型アレルギー反応を観察する手法であり、迅速に結果が得られ、検出感度および特異度が高く、安価な検査である²⁾。海外のポジションペーパーにおいて、皮膚テストはアレルギー性疾患の標準的検査として推奨されており^{3)~7)}、本邦においても、主にアレルギー専門医によって診断に使用されている。

生活環境中で重要なアレルゲンは、家塵ダニ (house dust mite : 以下HDM) である。特に、チリダニ科のコナヒョウヒダニ

(*Dermatophagoides farinae*) とヤケヒョウヒダニ (*Dermatophagoides pteronyssinus*) の2種は、室内塵中で検出されるダニ類の優占種であり、全世界で共通に生息している。これらは通年性アレルギー性鼻炎や喘息の重要な原因アレルゲンであり、HDMアレルギー患者は、コナヒョウヒダニおよびヤケヒョウヒダニの両者または一方に感作されている^{8)~11)}。本邦において、各種診断用アレルゲンエキ스는1960年代から販売されている。中でも診断用のHDMエキス (アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ¹²⁾、既存HDMエキス) は、1984年に承認されており、エキスにはコナヒョウヒダニのみを含有する非標準化製剤である。HDMアレルギー患者は、コナヒョウヒダニおよびヤケヒョウヒダニの両者または一方に感作されているため、診断に用いるエキスは、それら2種類のダニを含有することが望ましいと考え、コナヒョウヒダニおよびヤケヒョウヒダニ混合エキス製剤 (開発コード: TO-205) の開発を試みた。

皮膚テスト診断の正確性を担保するためには、アレルゲンエキスとともに、陰性対照薬

と陽性対照薬を使用することが推奨されている¹³⁾¹⁴⁾。陰性対照薬は、プリック針など機械的刺激またはアレルゲンエキスを抽出溶媒による偽陽性反応を特定するために、生理食塩水またはアレルゲンエキスの抽出溶媒である50%グリセリン・5%塩化ナトリウム溶液が使用されている。陽性対照薬は、抗ヒスタミン薬の内服などの影響による偽陰性を特定する目的で、ヒスタミン溶液が用いられる。しかし、従前、陽性対照薬となるヒスタミン溶液は医療用医薬品として市販されておらず、各医療機関で研究用試薬から調製して使用されていた。そのため、溶液の調製方法、溶液の保存方法等の違いによる皮膚反応性への影響が問題となっていた。以上の背景から、医療上の必要性が高い医薬品として、ヒスタミン二塩酸塩製剤（開発コード：JTE-350）の開発を行った。

本稿では、上述した両薬剤の第Ⅲ相臨床試験結果について報告する。なお、診断用ダニアレルゲンエキスを製剤（TO-205、スクラッチダニアレルゲンエキス「トリイ」100,000JAU/mL）およびアレルギー診断時の陽性対照薬（JTE-350、アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩）は、それぞれ2014年および2015年に製造販売承認を取得し、現在、皮膚テスト用薬剤として医療現場で使用されている。

I TO-205 第Ⅲ相臨床試験成績

1. 方法

1) デザイン

日本人の通年性アレルギー性鼻炎患者または喘息患者を対象に、HDMアレルギー疾患の診断におけるTO-205の有効性および安全性の検証を目的として、アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ¹²⁾（以下、既存HDMエキス）を対照とした無作為化二重盲検試験を実施した（JapicCTI-132107）。

本治験は2013年4～5月に国内の1施設において実施され、80名の被験者が組み入れられた。すべての被験者にTO-205、既存HDMエキスおよび陰性対照薬の3剤による皮膚プリックテスト（skin prick testing；以下SPT）が実施された。薬剤は、3剤の投与順序を無作為化し、TO-205、既存HDMエキスの2剤を盲検化した。

本治験は、実施医療機関の治験審査委員会の審議・承認を経て、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法第14条第3項および第80条の2および「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP省令、平成9年3月27日厚生省令第28号）およびGCP省令に関連する通知を遵守して実施された。治験参加に先立ち、すべての被験者またはその代諾者から文書による同意を取得し、15歳未満の被験者からはアセントを取得した。

2) 対象

選択基準は、5歳以上65歳以下の男女、「アレルギー疾患診断・治療ガイドライン2010」¹⁵⁾に基づき、治験実施医療機関において通年性アレルギー性鼻炎、喘息または小児喘息のいずれかと診断されている患者、その症状があるまたは6カ月以上治療中の患者とした。

主な除外基準は、原疾患の原因アレルゲンが特定されている患者、SPT実施部位に皮膚反応の評価に影響を与えるような皮膚疾患、傷等を有する患者、皮膚テストの判定に影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用している患者（SPT実施前1週以内に前腕屈側部への外用ステロイド剤；SPT実施前3日以内に抗ヒスタミン薬、抗ヒスタミン作用を有する薬剤の注射または内服；SPT実施前1日以内に前腕屈側部へのすべての外用剤）、グリセリンまたはフェノールに対してアレルギーまたは過敏症の既往のある患者とした。

3) 薬剤、SPT実施・判定方法

被験薬であるTO-205は、コナヒョウヒダニおよびヤケヒョウヒダニ由来のアレルゲン

抽出物を等量混合した液状の注射剤であり、力価は100,000JAU/mLである。対照薬である既存HDMエキ스는、コナヒョウヒダニ由来のアレルゲン抽出物を含有する液状の注射剤である。非標準化製剤であるが、コナヒョウヒダニの重量に対し100倍液である¹²⁾。陰性対照薬にはアレルゲンスクラッチエキスクラッチ液「トリイ」¹⁶⁾を用いた。

TO-205、既存HDMエキス、および陰性対照薬各1滴を前腕屈側部に滴下し、滴下部の皮膚表面にプリック法で傷をつけ、その後速やかに余分な薬液をティッシュペーパーで吸い取った。プリック実施20分後の膨疹および紅斑の長径および短径を測定し、判定に用いた。膨疹または紅斑の最長部分を長径とし、長径に対して垂直に交わる線上の内側周囲の最長部分を短径とした。長径と短径の平均値を平均径として算出した。

プリック針は1回毎に新しいものに交換し、SPTおよび測定は、評価の一定性を確保するため単一の実施者が行った。

4) 有効性評価項目

主要評価項目は、判定基準をプリック実施20分後の膨疹の長径が5mm以上または陰性対照薬の2倍以上を陽性とした場合の、既存HDMエキスとTO-205の陽性一致率とした。重要な副次的評価項目は、陽性判定基準に膨疹の平均径を用いた場合の既存HDMエキスとTO-205の陽性一致率とした。その他の副次的評価項目は、主要評価項目と同じ判定基準による既存HDMエキスとTO-205の陰性一致率および診断一致率、ならびに既存HDMエキスとTO-205の膨疹径および紅斑径とした。各一致率の算出方法を以下に示した。

陽性一致率 (%) = (既存HDMエキス陽性かつTO-205陽性者) / (既存HDMエキス陽性者) × 100

陰性一致率 (%) = (既存HDMエキス陰性かつTO-205陰性者) / (既存HDMエキス陰性者) × 100

診断一致率 (%) = [(TO-205陽性かつ既存HDMエキス陽性者) + (TO-205陰性かつ既存HDMエキス陰性者)] / (SPT実施者数) × 100

5) 安全性評価項目

安全性は有害事象を評価し、治験薬投与開始後より後観察日（治験薬投与日の7日後）の調査終了時までの自覚症状および他覚所見を確認した。SPTに際し、実施部位およびその周辺の皮膚に限定して発現するアレルギー症状は避けられない。したがって、SPT実施部位の自覚症状は有害事象とは区別して調査し、治験薬投与1, 4, 24, 48時間後および後観察日の自覚症状を確認した。なお、適切な評価を行うために、SPT実施48時間後まで抗ヒスタミン薬内服やSPT実施部位への外用剤塗布を禁止した。

6) 統計解析

すべてのデータはSAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて解析した。

(1) 症例数設計

主要評価項目である既存HDMエキスとTO-205のSPT陽性一致率を90%と仮定し、その95%信頼下限が80%程度になるような精度で推定するためには、両剤で陽性である被験者が40例必要となる。既報から¹⁷⁾¹⁸⁾喘息または通年性アレルギー性鼻炎患者におけるHDM陽性率は60%程度と設定し、適正組み入れ症例数は95%信頼区間設定の2倍の80例とした。

(2) 有効性の解析

有効性解析対象集団は、治験薬が投与され、SPTが実施されて、3カ所の膨疹長径の測定値がある被験者の集団とした。

主要解析では、主要評価項目である既存HDMエキスとTO-205の陽性一致率の正確な両側95%信頼区間を算出した。その信頼下限が80%を上回った場合、診断は一致すると判断することとした。副次解析では、重要な副次的評価項目、その他の副次的評価項目の各

表1 被験者背景 (TO-205第Ⅲ相臨床試験)

		被験者 (N=80)
性別, n (%)	男性	38 (47.5)
	女性	42 (52.5)
年齢 (歳), 平均値±標準偏差		28.6±15.7
身長 (cm), 平均値±標準偏差		154.62±20.23
体重 (kg), 平均値±標準偏差		51.22±17.89
BMI, 平均値±標準偏差		20.62±4.30
原疾患, n (%)	通年性アレルギー性鼻炎	49 (61.3)
	喘息 (小児喘息を含む)	31 (38.8)
既往歴, n (%)	有	3 (3.8)
	無	77 (96.3)
合併症, n (%)	有	28 (35.0)
	無	52 (65.0)
コナヒョウヒダニ特異的IgE抗体 [†] , n (%)	Class 2未満 (<0.70 U _A /mL)	18 (22.5)
	Class 2以上 (≥0.70 U _A /mL)	62 (77.5)
ヤケヒョウヒダニ特異的IgE抗体 [†] , n (%)	Class 2未満 (<0.70 U _A /mL)	17 (21.3)
	Class 2以上 (≥0.70 U _A /mL)	63 (78.8)

[†]: IgE抗体価は盲検化項目とし、開鍵後に報告された。

有効性解析対象集団、安全性解析対象集団はともに、本治験に組み入れられたすべての被験者が解析対象となった。

一致率に対して正確な両側95%信頼区間を算出した。また、膨疹径および紅斑径について、それぞれ長径、短径および平均径の記述統計量を治験薬別に算出した。

(3)安全性の解析

安全性解析対象集団は、治験薬が投与され、安全性評価項目の調査が実施されたすべての被験者とした。

安全性については、有害事象およびSPT実施部位における自覚症状を集計した。

2. 結果

1) 被験者

99名の被験者から同意を取得し、対象として適格と判断された80名にTO-205、既存

HDMエキスおよび陰性対照薬の3剤が投与され、80名すべてが治験を完了した。

被験者背景を表1に示した。性別の男女比率に大きな偏りは見られなかった。年齢、身長、体重およびBMIについては、特筆すべき事項はなかった。

原疾患は、通年性アレルギー性鼻炎は61.3% (49/80名)、小児喘息を含む喘息は38.8% (31/80名)であった。

特異的IgE抗体検査結果がClass 2以上の被験者は、コナヒョウヒダニ特異的IgE抗体においては77.5% (62/80名)、ヤケヒョウヒダニ特異的IgE抗体においては78.8% (63/80名)であった。

表2 既存HDMエキスおよびTO-205の判定結果

		TO-205	
		陽性者数	陰性者数
既存HDMエキス	陽性者数	73	1
	陰性者数	2	4

陽性の基準は、プリック実施20分後の膨疹の長径が5mm以上または陰性対照薬の2倍以上とした。

2) 有効性の評価

本治験ではすべての被験者が解析対象となった。

膨疹の長径を基準に用いた既存HDMエキスおよびTO-205の判定結果を表2に示した。被験者80名中、TO-205陽性者は75名、既存HDMエキス陽性者は74名であり、双方に陽性の被験者は73名であった。また、双方に陰性の被験者は4名であった。

(1)主要評価項目

既存HDMエキスとTO-205の陽性一致率は98.6% (73/74名, 95%信頼区間92.7~100.0%)であった。その両側95%信頼区間の下限は92.7%であり、診断が一致すると判断する信頼下限として設定した80%を上回った。

(2)重要な副次的評価項目

膨疹の平均径を用いた基準による判定結果は、表2と全く同じ結果であり、既存HDMエキスとTO-205の陽性一致率は98.6% (73/74名, 95%信頼区間92.7~100.0%)であった。

(3)その他の副次的評価項目

既存HDMエキス陰性者数は6名、既存HDMエキス陰性かつTO-205陰性者数は4名であり、既存HDMエキスとTO-205の陰性一致率は66.7% (4/6名, 95%信頼区間22.3~95.7%)であった。

被験者80名中、既存HDMエキス陽性かつTO-205陽性者数は73名、既存HDMエキス陰性かつTO-205陰性者数は4名であることから、両剤の診断が一致した被験者数は77名であり、既存HDMエキスとTO-205の診断一致

率は96.3% (77/80名, 95%信頼区間89.4~99.2%)であった。

既存HDMエキスの膨疹の長径、短径および平均径の平均値±標準偏差は、それぞれ10.09±5.36mm, 6.25±2.89mm, 8.17±3.99mmであり、TO-205の膨疹の長径、短径および平均径の平均値±標準偏差は、それぞれ11.39±6.39mm, 6.60±2.83mm, 8.99±4.44mmであった。

既存HDMエキスの紅斑の長径、短径および平均径の平均値±標準偏差は、それぞれ27.04±13.43mm, 20.86±10.79mm, 23.95±11.98mmであり、TO-205の紅斑の長径、短径および平均径の平均値±標準偏差は、それぞれ28.21±14.50mm, 21.08±11.18mm, 24.64±12.66mmであった。膨疹径および紅斑径ともに、既存HDMエキスとTO-205の長径、短径、平均径の平均値は、同等の値を示した。

さらに、個々の被験者における膨疹径および紅斑径について、既存HDMエキスとTO-205間の比較を図1, 2に示した。

個々の被験者での膨疹径および紅斑径においても、既存HDMエキスとTO-205で近似した値を示した。

3) 安全性の評価

本治験ではすべての被験者が解析対象となった。

本治験では、アナフィラキシーショックを含む重篤な有害事象の発現は認められなかった。有害事象は80名のうち2名(2.5%)に2件(鼻咽頭炎1名1件, 紅斑1名1件)発現し、

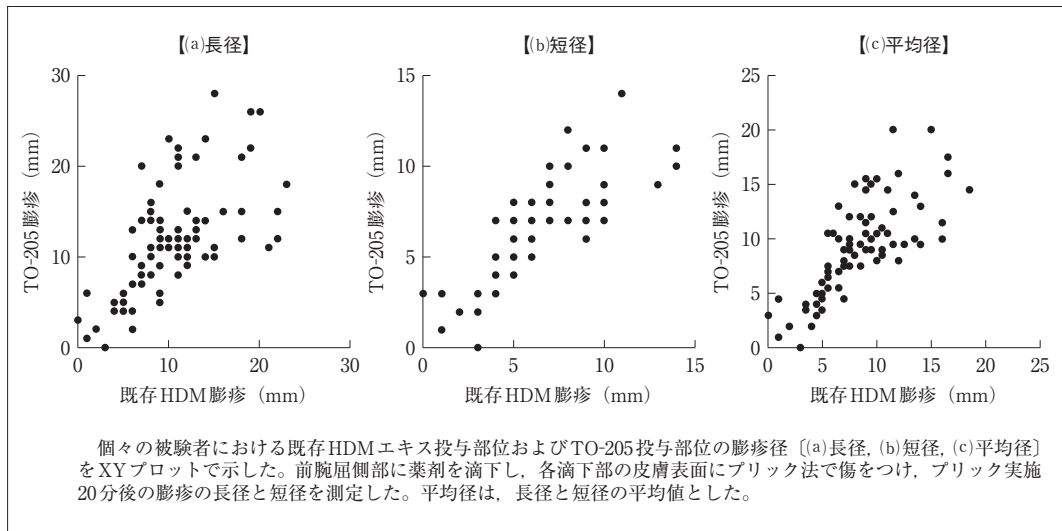


図1 個々の被験者における既存HDMエキスイツによる膨疹径とTO-205による膨疹径の比較

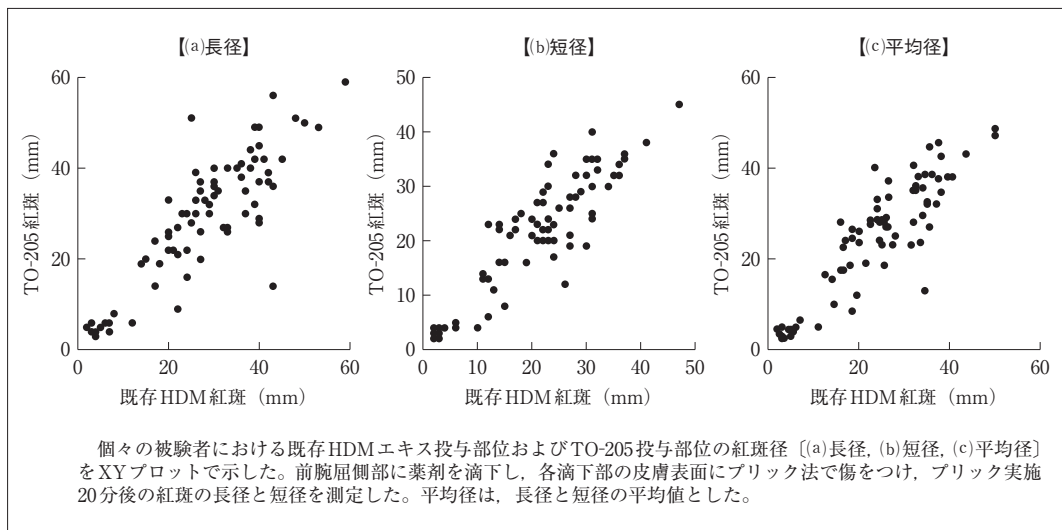


図2 個々の被験者における既存HDMエキスイツによる紅斑径とTO-205による紅斑径の比較

重症度はいずれも軽度であった。このうち「紅斑」は治験薬との因果関係が否定されなかった。当該事象の発現部位は手、足、下腿であり、発現11日後に回復した。

SPT実施部位の自覚症状を表3に示した。投与48時間経過後も自覚症状が継続したが、その状況はTO-205と既存HDMエキスイツで同

様であった。いずれの症状も、後観察日時点で消失するか、あるいは軽微な反応であった。

表3 SPT実施部位に自覚症状を有した被験者数 (TO-205 第Ⅲ相臨床試験)

症状	評価時点	被験者 (N=80)		
		既存HDMエキスを投与部位	TO-205投与部位	陰性対照薬投与部位
かゆみ	投与1時間後	40 (50.0)	37 (46.3)	2 (2.5)
	投与4時間後	13 (16.3)	16 (20.0)	1 (1.3)
	投与24時間後	17 (21.3)	23 (28.8)	1 (1.3)
	投与48時間後	19 (23.8)	14 (17.5)	1 (1.3)
	後観察日 [†]	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
痛み	投与1時間後	5 (6.3)	4 (5.0)	1 (1.3)
	投与4時間後	1 (1.3)	3 (3.8)	0 (0.0)
	投与24時間後	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	投与48時間後	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
	後観察日 [†]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膨疹	投与1時間後	70 (87.5)	69 (86.3)	9 (11.3)
	投与4時間後	58 (72.5)	58 (72.5)	5 (6.3)
	投与24時間後	36 (45.0)	36 (45.0)	2 (2.5)
	投与48時間後	26 (32.5)	22 (27.5)	2 (2.5)
	後観察日 [†]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発赤	投与1時間後	72 (90.0)	71 (88.8)	14 (17.5)
	投与4時間後	58 (72.5)	55 (68.8)	13 (16.3)
	投与24時間後	49 (61.3)	50 (62.5)	4 (5.0)
	投与48時間後	29 (36.3)	30 (37.5)	5 (6.3)
	後観察日 [†]	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)

[†] : 後観察日は、治験薬投与日の7日後とした。

n (%)

SPT : skin prick testing (皮膚ブリックテスト)

Ⅱ JTE-350 第Ⅲ相臨床試験成績

1. 方法

1) デザイン

日本人の健康成人を対象に、JTE-350のSPT実施時の陽性対照薬としての妥当性を確認する目的で、アレルゲンスクラッチエキスを対照液「トリイ」¹⁶⁾を陰性対照薬とした無作為化二重盲検試験を実施した (JapicCTI-132301)。

本治験は、2013年10月に国内の1施設にお

いて実施され、30名の被験者が組み入れられた。すべての被験者にJTE-350および陰性対照薬の2剤によるSPTを実施した。治験薬は、JTE-350および陰性対照薬を盲検化し、投与部位 (手首側および肘側) をランダム化した。

本治験は、実施医療機関の臨床試験審査委員会の審議・承認を経て、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、薬事法第14条第3項および第80条の2および「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP省令、平成9年

3月27日厚生省令第28号) およびGCP省令に関連する通知を遵守して実施された。治験参加に先立ち、すべての被験者から文書による同意を取得した。

2) 対象

選択基準は、20歳以上65歳以下の健康な日本人とし、実施医療機関の治験ボランティア登録者から募集した。主な除外基準は、脳、肝、腎、心、肺、消化器、血液、内分泌系、代謝系および精神系などに重篤な既往のある者、SPT実施前14日以内に実施する事前検査の結果、血圧、脈拍数が施設基準値を逸脱した者、標準12誘導心電図にて臨床上問題となる所見が認められた者、HBs抗原、HCV抗体、梅毒検査(TP抗体法)、またはHIV抗原・抗体が陰性と判定されなかった者、機械性蕁麻疹の既往または合併のある者、前腕屈側部に皮膚反応の評価に影響を及ぼすような皮膚疾患、傷、その他処置の跡を有する者、前腕部での皮膚反応の判定に影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用している者(SPT実施前21日以内に前腕屈側部へのステロイド外用剤; SPT実施前7日以内に抗ヒスタミン薬、抗ヒスタミン作用を有する薬剤の注射または内服; SPT実施前1日以内に前腕屈側部へのすべての外用剤)、重篤な薬物アレルギーの既往のある者または過去に皮膚テストにて全身性のアレルギー症状が発現したことのある者、グリセリンまたはフェノールに対してアレルギーまたは過敏症の既往のある者とした。

3) 薬剤、SPT実施・判定方法

被験薬であるJTE-350は、ヒスタミン二塩酸塩を10mg/mL含有する無色澄明等張の水溶液である。皮膚テストの陽性対照に用いるヒスタミン二塩酸塩の至適濃度は10mg/mLであり、広く臨床利用されてきた^{19)~21)}。陰性対照薬にはアレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」¹⁶⁾を用いた。

前腕屈側部に治験薬(JTE-350および陰性対照薬)各1滴を滴下し、各滴下部の皮膚表

面にプリック法で傷をつけ、その後余分な薬液をティッシュペーパーで吸い取った。プリック実施15分後の膨疹および紅斑の長径および短径を測定し、判定に用いた。膨疹または紅斑の最長の径を長径とし、長径の midpoint に垂直な径を短径とした。長径と短径の平均値を平均径として算出した。プリック針は1回毎に新しいものに交換し、SPTおよび測定は単一の実施者が行った。

4) 有効性評価項目

主要評価項目は、プリック実施15分後の膨疹の平均径が3mm以上を陽性とする判定基準⁷⁾によるJTE-350の膨疹(平均径)の陽性率とし、 $[\text{JTE-350の膨疹(平均径)での陽性者}]/(\text{SPT実施症例数}) \times 100$ により算出した。重要な副次的評価項目は、プリック実施15分後の膨疹の長径が3mm以上を陽性とする判定基準によるJTE-350の膨疹(長径)の陽性率とし、 $[\text{JTE-350の膨疹(長径)での陽性者}]/(\text{SPT実施症例数}) \times 100$ により算出した。その他の副次的評価項目は、JTE-350の膨疹径および紅斑径とした。

5) 安全性評価項目

安全性は有害事象を評価し、治験薬投与開始後よりSPT実施日の調査終了時までの自覚症状および他覚所見を確認した。

SPTに際し、実施部位に限定して発現するアレルギー様の症状は避けられない。したがって、SPT実施部位の自覚症状および他覚所見は有害事象とは区別して調査し、SPT実施2時間後までの自覚症状および他覚所見を確認した。

6) 統計解析

すべてのデータはSAS Drug Development Version 4.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いて解析した。

(1) 症例数設計

日本人の母集団で陽性となる割合を95%と仮定し、非劣性マージンを20%、有意水準を片側2.5%として二項分布に基づく正確な検

表4 被験者背景 (JTE-350 第Ⅲ相臨床試験)

		被験者 (N=30)
性別, n (%)	男性	15 (50.0)
	女性	15 (50.0)
年齢 (歳), 平均値±標準偏差		28.9±5.9
身長 (cm), 平均値±標準偏差		164.45±8.53
体重 (kg), 平均値±標準偏差		55.79±8.46
BMI, 平均値±標準偏差		20.54±1.91
既往歴, n (%)	有	0 (0)
	無	30 (100)
合併症, n (%)	有	4 (13.3)
	無	26 (86.7)
併用薬, n (%)	有	1 (3.3)
	無	29 (96.7)

有効性解析対象集団, 安全性解析対象集団はともに, 本試験に組み入れられたすべての被験者が解析対象となった。

出力を被験者数毎に計算した結果, 組み入れ例数が27例以上であれば検出力が80%を上回った。本例数に陰性対照薬にて陽性を示す割合を最大でも10%と考え, 目標例数を30例とした。

(2)有効性の解析

有効性解析対象集団は, 治験薬が投与され, SPT実施部位2カ所の膨疹径 (長径および短径) の測定値がある被験者の集団とした。

主要解析では, 主要評価項目であるJTE-350の膨疹 (平均径) の陽性率の正確な両側95%信頼区間を算出し, 信頼下限が75%を上回ることを検証した。重要な副次解析では, 重要な副次的評価項目であるJTE-350の膨疹 (長径) の陽性率の正確な両側95%信頼区間を算出し, 信頼下限が75%を上回ることを検証した。その他の副次解析では, 膨疹径および紅斑径について, それぞれ長径, 短径および平均径の記述統計量を治験薬別に算出した。

(3)安全性の解析

安全性解析対象集団は, 治験薬が投与され, 安全性評価項目の調査が実施されたすべての被験者とした。

安全性については, 有害事象ならびにSPT実施部位における自覚症状および他覚所見を集計した。

2. 結果

1) 被験者

57名の健康成人から同意を取得し, 対象として適格と判断された30名にJTE-350および陰性対照薬のいずれもが投与された。試験を中止した被験者はなかった。

被験者背景を表4に示した。性別について, 男女の比率は同じであった。年齢, 身長, 体重およびBMIについては, 特筆すべき事項はなかった。合併症については, 季節性アレルギー性鼻炎4名, 季節性アレルギー性結膜炎2名 (季節性アレルギー性鼻炎を併発) が認

表5 治験薬別の膨疹径および紅斑径 (JTE-350第Ⅲ相臨床試験)

		JTE-350			陰性対照薬		
		最大値	最小値	平均値±標準偏差	最大値	最小値	平均値±標準偏差
膨疹	長径	14.5	6.5	8.65±1.66	0.0	0.0	0.00
	短径	9.0	5.0	6.87±1.04	0.0	0.0	0.00
	平均径	10.00	5.75	7.758±1.051	0.00	0.00	0.000
紅斑	長径	54.0	11.0	34.42±9.79	5.0	0.0	3.52±1.02
	短径	42.0	8.0	24.50±7.40	5.0	0.0	2.88±0.87
	平均径	45.00	9.50	29.458±8.103	5.00	0.00	3.200±0.915

単位：mm

前腕屈側部に治験薬 (JTE-350および陰性対照薬) 各1滴を滴下し、各滴下部の皮膚表面にプリック法で傷をつけ、プリック実施15分後の膨疹および紅斑の長径および短径を測定した。平均径は、長径と短径の平均値とした。

められたが、いずれの被験者も症状の発現時期は春のみであり、治験を実施した秋 (10月) には症状はなく、薬剤使用もなかった。SPT実施前5週以内に併用薬を使用した被験者は1名であり、治験開始14日以上前の解熱鎮痛消炎薬の使用であった。

2) 有効性の評価

本治験ではすべての被験者が解析対象となった。

(1)主要評価項目

被験者30名のJTE-350の膨疹 (平均径) はすべて3mm以上であり、その陽性率は100%であった。両側95%信頼区間の下限値は88.4%であり、信頼下限として設定した75%を上回った。

(2)重要な副次的評価項目

被験者30名のJTE-350の膨疹 (長径) はすべて3mm以上であり、その陽性率は100%であった。両側95%信頼区間の下限値は88.4%であり、信頼下限として設定した75%を上回った。

(3)その他の副次的評価項目

治験薬別の膨疹径および紅斑径 (長径、短径および平均径) を表5に示した。JTE-350の膨疹の長径、短径および平均径の平均値±

標準偏差は、それぞれ8.65±1.66mm、6.87±1.04mm、7.758±1.051mmであった。JTE-350の紅斑の長径、短径および平均径の平均値±標準偏差は、それぞれ34.42±9.79mm、24.50±7.40mmおよび29.458±8.103mmであった。陰性対照薬で膨疹が出現した被験者はなかった。

3) 安全性の評価

本治験ではすべての被験者が解析対象となった。

本治験では、有害事象を発現した被験者は認められなかった。

SPT実施部位に限定して発現したアレルギー症状を表6に示した。SPT実施から2時間後調査時点までに、SPT実施部位における自覚症状および他覚所見は、JTE-350、陰性対照薬投与部位でそれぞれ30名 (100%)、29名 (96.7%) に認められた。そのうち、2時間後調査時点まで持続していたものはJTE-350投与部位の「紅斑」1名 (3.3%) のみであった。

Ⅲ 考 察

1. TO-205第Ⅲ相臨床試験

既存HDMエキ스는、コナヒョウヒダニのみ

表6 SPT実施部位に自覚症状および他覚所見を有した被験者数 (JTE-350 第Ⅲ相臨床試験)

	被験者 (N=30)			
	JTE-350投与部位		陰性対照薬投与部位	
	SPT実施～ 2時間後調査まで	2時間後調査時	SPT実施～ 2時間後調査まで	2時間後調査時
症状「有」	30 (100)	1 (3.3)	29 (96.7)	0 (0)
かゆみ	26 (86.7)	0 (0)	2 (6.7)	0 (0)
痛み	2 (6.7)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)
膨疹	30 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
紅斑	30 (100)	1 (3.3)	29 (96.7)	0 (0)
その他	0 (0)	0 (0)	1 [†] (3.3)	0 (0)

[†]: 違和感

n (%)

SPT: skin prick testing (皮膚ブリックテスト)

を含有する非標準化製剤である。一方、TO-205はコナヒョウヒダニとヤケヒョウヒダニを含有する標準化された混合製剤であり、両製剤では抽出法も異なる。TO-205第Ⅲ相臨床試験結果から、TO-205と既存HDMエキスの診断効率は同等であり、SPT実施部位に発現するアレルギー反応も同様であることが示された。このことは、コナヒョウヒダニとヤケヒョウヒダニの抗原交差性を示すこと、ダニアレルギー患者は多くが両ダニに感作されていること、加えて、SPT実施時に体内に入るアレルギー量は極微量であり、エキスの力価に応じた皮膚反応は見られないことに起因していると考えられる。

本治験の主要評価項目は、既存HDMエキスの添付文書¹²⁾に記載された方法で陽性判定を行った。一方で、国内ガイドライン²⁰⁾²¹⁾では平均径を用いる判定方法が採用されていることから、これを重要な副次的評価項目に設定した。本結果では、主要評価項目と重要な副次的評価項目の結果が一致したことから、判定方法の差異による本治験結果への影響はないと考えられた。

本治験のlimitationとして、本治験の実施当時に陽性対照薬の既承認医療用医薬品がな

かったことから、陽性対照薬を使用していない。しかしながら、評価に影響を与える可能性のある薬剤の併用禁止期間を十分設けたことから、皮膚テストの診断は適切に実施できたと考える。

以上より、TO-205はSPTにおいて既存HDMエキスと同程度の診断効率を示し、安全に使用できるHDMの診断用アレルギーエキス製剤であると言える。

2. JTE-350 第Ⅲ相臨床試験

皮膚テストの診断の正確性を担保するためには、アレルギーエキスとともに陰性対照薬と陽性対照薬を併用することが推奨されている¹³⁾¹⁴⁾。そこで、JTE-350を用いて日本人集団に対する初めての臨床試験を実施した。その結果、陽性対照薬としてJTE-350の良好な反応と安全性が示された。Taudorfら¹⁹⁾の報告において、ヒスタミン二塩酸塩10mg/mLでSPTを実施したときに皮膚反応の再現性が高く、信頼できるSPT結果が得られており、本治験においてもJTE-350は100%の陽性率を示し、陽性対照薬として良好な結果が得られた。

本治験のlimitationとして、対象被験者は健康成人であり、実臨床でSPTが実施されるアレルギー患者や小児患者ではないことが挙げ

られる。ヒスタミンは生体内に存在する物質であり、ヒスタミンに対する生体反応は、アレルギー疾患の合併の有無に関連しないと考えられる。加えて、年齢に関しても、ヒスタミン二塩酸塩10mg/mLはSPTの陽性対照としてすでに小児と成人で同じ方法が用いられている²¹⁾。以上より、本試験の結果は、実臨床で投与される患者においても同等に適応されうると推察する。

結 語

日本人の通年性アレルギー性鼻炎患者または喘息患者におけるTO-205（スクラッチダニアレルゲンエキス「トリイ」100,000JAU/mL）の有効性および安全性を明らかにした。加えて、皮膚テストの陽性対照薬として、JTE-350（アレルゲンスクラッチエキス陽性対照液「トリイ」ヒスタミン二塩酸塩）の妥当性を示した。皮膚テストは、I型アレルギーの原因アレルゲンの確定に重要な診断方法であり、両製剤の開発は皮膚テストの簡便な実施および再現性が高い診断に適切な医療環境提供に貢献すると考える。

<謝辞>

臨床試験にご協力いただいたボランティアおよびそのご家族の皆様、各医療機関の先生および医療機関スタッフの皆様深く感謝申し上げます。

本稿の作成にご協力いただきました鳥居薬品株式会社 臨床開発部、日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 臨床開発部に深謝申し上げます。

利益相反

海老原 全は、鳥居薬品株式会社より講演料を得ている。宇理須厚雄は、日本たばこ産業株式会社よりJTE-350第Ⅲ相臨床試験に対するアドバイザー料を得ている。大久保公裕は、鳥居薬品株式会社よりアドバイザー料、講演料および奨学寄附金を得ている。小林聡子、竹氏芳恵および尾崎秀樹は、本製

品の製造販売企業である鳥居薬品株式会社の社員である。他の著者は、開示すべき利益相反はない。

TO-205第Ⅲ相臨床試験は鳥居薬品株式会社の資金により実施された。JTE-350第Ⅲ相臨床試験は、日本たばこ産業株式会社および鳥居薬品株式会社の資金により実施された。本論文の投稿に関する費用は鳥居薬品株式会社が負担した。

参 考 文 献

- 1) 日本アレルギー学会. アレルギー総合ガイドライン2019. 協和企画; 2019.
- 2) 日本アレルギー学会「皮膚テストの手引き」作成委員会. 皮膚テストの手引き. 東京, 協和企画; 2021.
- 3) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; **63**(Suppl.86): 8-160.
- 4) Position Paper: allergen standardization and skin tests. The European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 1993; **48**(14 Suppl.): 48-82.
- 5) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva: January 27-29 1997. *Allergy*. 1998; **53**(44 Suppl.): 1-42.
- 6) Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995; **75**(6 Pt 2): 543-625.
- 7) Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012; **67**(1): 18-24.

- 8) Hasegawa A, Utsumi D, Lund K, et al. Correlation between sensitization to house dust mite major allergens, age, and symptoms in Japanese house dust mite allergic subjects. *Int Immunopharmacol*. 2022 ; **107** : 108640.
- 9) Okubo K, Masuyama K, Imai T, et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 ; **139**(6) : 1840-1848. e10.
- 10) Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy*. 2018 ; **73**(12) : 2352-2363.
- 11) Fujisawa T, Shimoda T, Masuyama K, et al. Long-term safety of subcutaneous immunotherapy with TO-204 in Japanese patients with house dust mite-induced allergic rhinitis and allergic bronchial asthma : Multicenter, open label clinical trial. *Allergol Int*. 2018 ; **67**(3) : 347-356.
- 12) 鳥居薬品株式会社. 診断用スクラッチエキسدニ・ヨモギ花粉・チモシー花粉添付文書, 2016年5月改訂 (第5版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/480306_7290401A1026_7_08 (アクセス日: 2022年8月23日)
- 13) 日本小児アレルギー学会 食物アレルギー委員会 経口負荷試験標準化ワーキンググループ. 食物アレルギー経口負荷試験ガイドライン 2009 第1版. 協和企画: 2009.
- 14) 日本ラテックスアレルギー研究会 ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン作成委員会. ラテックスアレルギー安全対策ガイドライン 2009. 協和企画: 2009.
- 15) 日本アレルギー学会. アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010. 協和企画: 2010.
- 16) 鳥居薬品株式会社. アレルゲンスクラッチエキス対照液「トリイ」添付文書, 2009年9月改訂 (第3版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/480306_729050BA1037_1_02 (アクセス日: 2022年8月23日)
- 17) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2013年版 (改訂第7版). ライフ・サイエンス: 2013.
- 18) 足立 満, 井上洋西, 田村 弦ほか. 成人気管支喘息における感作アレルゲンの全国調査. アレルギー・免疫 2006 ; **13** : 548-554.
- 19) Taudorf E, Malling HJ, Laursen LC, et al. Reproducibility of histamine skin prick test. Inter- and intravariation using histamine dihydrochloride 1, 5, and 10mg/ml. *Allergy*. 1985 ; **40** : 344-349.
- 20) 日本職業・環境アレルギー学会 (監修). 「職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013」作成委員 (作成). 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013. 協和企画: 2013.
- 21) 日本小児アレルギー学会 食物アレルギー委員会. 食物アレルギー診療ガイドライン 2012. 協和企画: 2011.

(受理日: 2022年10月21日)