

特 集

アレルギー免疫治療の最新の進歩

花粉症に対する舌下免疫療法

獨協医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科学

今野 渉

1. はじめに

花粉症は植物花粉を抗原とするI型アレルギーであり、(図1)原因植物として多くの植物が知られている。世界的にはイネ科・ブタクサ・スギ花粉症が多く、その有病率はそれぞれ20から40%であり、世界3大花粉症と言われている。特にスギ花粉症は本邦独自の疾患であり国民病となっている。

症状は水様性鼻汁・鼻閉・くしゃみの鼻炎症状のみならず、眼症状や全身倦怠感を呈し、それらの症状によって引き起こされる、不眠や精神症状もあり、患者のQuality of Lifeは著しく低下する。さらには小児から高齢者に起こることから、社会活動にその影響が及ぶことも無視することはできない。

その治療については、大別すると抗原回避・薬物療法・免疫療法・外科的治療に分けられるが、2014年に本邦でスギ花粉症に対する舌下免疫療法が実用化され、治療用エキスとなるシダトレン[®]が鳥居薬品から発売されようとしている。本稿では免疫療法、特に舌下免疫療法について述べる。

2. 花粉症の歴史

その歴史は紀元前500年にHippocratesが記した風土病の記載が花粉症のことではないかと推測されているが、かつて枯草熱と呼ばれていた農夫にみられる夏風邪様症状の原因を、1873年にBostockがイネ科の花粉と特定したことが、花粉症の正確な最初の報告と考えられている¹⁾。

日本では1961年に荒木らがブタクサ花粉症、1964年に斎藤らが日光地方でのスギ花粉症を初報告²⁾して以降、現在日本では花粉症の原因としておおよそ60種類の原因植物が報告されている。

3. 日本におけるスギ花粉症

日本における花粉症の重要抗原はやはりスギである。

前述のとおり1964年に日光地方でのスギ花粉を抗原とするアレルギーを斎藤らが報告して以来、1970年代に全国的に患者数の急増が見られている。

これらの原因として戦後に建材や治水の目的に大量に植林されたスギが成長し、1970年代に花粉を大量に飛散する時期になったからと考えられている。

また1989年Stratchanが提唱した「幼時期からの感染・非衛生的環境が、その後のアレルギー疾患の発生を低下させる」という³⁾、いわゆる「衛生仮説」に基づき、戦後から衛生状態や感染症の減少がスギ花粉症の増加をもたらしたとも考えられている。

2008年に馬場らがおこなった、耳鼻科咽喉科医とその家族を対象とした全国調査では、スギ花粉症の有病率は全国平均で26.5%である。馬場らは同様の調査を1998年にも行っており、10年間で10.3ポイント増加し⁴⁾、有病者は確実に増加傾向にあるといえる(図2)。

4. 花粉症の治療

花粉症の治療については、海外と国内で様々なガイドラインが示されているが、アレルギー性鼻炎の主たる抗原の違いや病型分類の概念の違い、治療する医師の違い(家庭医か耳鼻咽喉科医)から、「鼻アレルギー診療ガイドライン」がもっとも本邦の臨床の現状にそくしていると考ええる。1993年の初版以来いくらかのマイナーチェンジは行われており、現在は2013年版(第7版)が最新であるが、いずれも花粉症の治療は「薬物療法」「外科的治療」「抗原回避・除去」「免疫療法」を柱としている⁵⁾(表1)。

薬物療法は、第二世代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイドを中心とし、病型や重症度に合わせて抗ロイコトリエン薬や抗プロスタグランジンD₂・トロンボキサンA₂薬を組み合わせる治療であり、最も一般的に広く行われ、最も簡便な治療法である。しかし、I型アレルギーの主病態である、肥満細胞からのヒスタミン等のケミカルメディエーターの放出が起きた後の反応相に対す

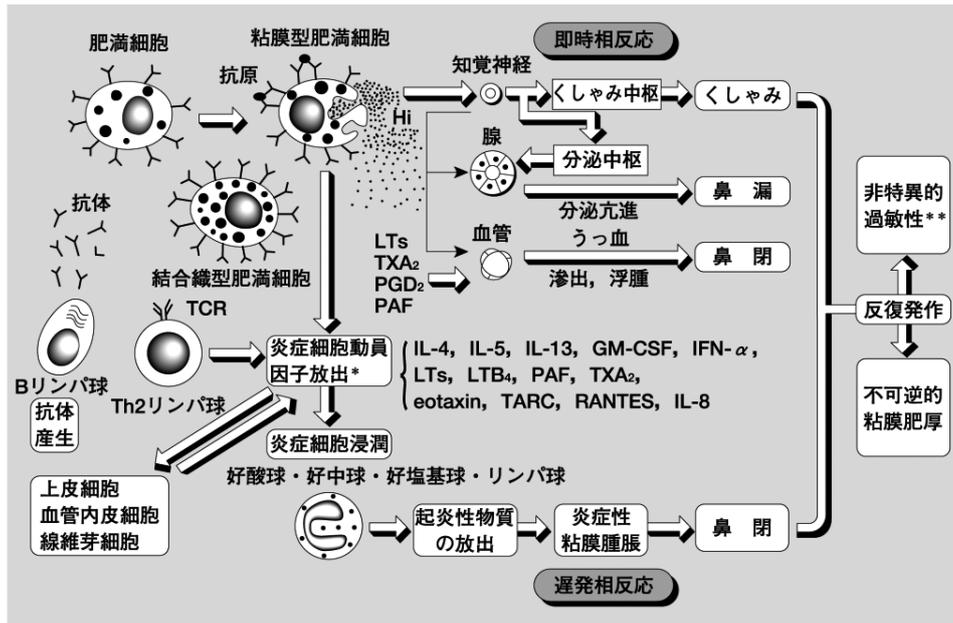


図1 アレルギー性鼻炎のメカニズム
(鼻アレルギー診療ガイドライン 2013年版より転載)

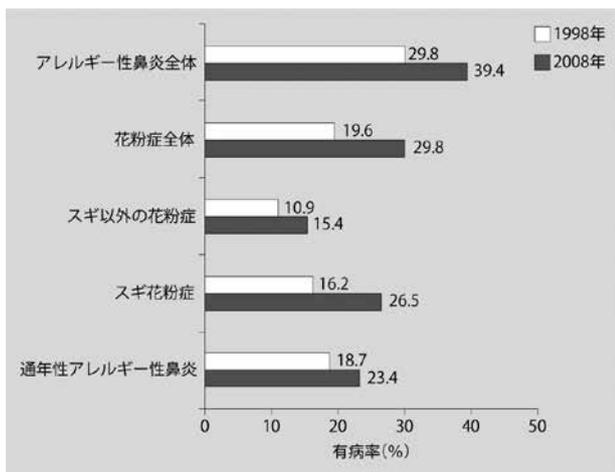


図2 1998年と2008年の有病率 (文献4より転載)

る治療であり、厳密な意味ではアレルギーの根本的な治療とは言い難い。

外科的療法は鼻中隔彎曲や下鼻甲介粘膜腫張といった鼻腔形態異常を伴う鼻閉型の症例では、鼻中隔矯正術や下鼻甲介粘膜切除術などが積極的に行われる。また近年では鼻内視鏡下手術が主流になったために、鼻汁分泌やくしゃみの反射に関する副交感神経を内視鏡下に選択的に切断する後鼻神経切断術が、先の手術と同時に進行することが多くなっている。しかし外科的治療も鼻腔での物理的形態や機能の改善には寄与するが、アレルギー性鼻炎の根本的な治療とは言い難い。

アレルゲン免疫療法は、アレルゲンを少量から徐々に増量投与し、馴化させることにより、再度のアレルゲン

侵入に際しても、過剰な免疫反応を抑える治療ある。アレルギーの感作にかかわる誘導相に治療効果が作用し、世界保健機構 (WHO) の position paper でも抗原特性を持つ唯一の根治的治療と位置づけられている。

5. アレルゲン免疫療法

1) 免疫療法の歴史

免疫療法は1911年に Noon がイネ科花粉症で皮下免疫療法 (SCIT: Subcutaneous immunotherapy) の有効性を報告して以来⁶⁾、約100年の歴史がある治療法である。薬物療法の中心となっている抗ヒスタミン薬であるフェンベザミンが、初めてアレルギー性鼻炎に臨床応用されたのが1942年であるので、その歴史がいかに長いものかがわかる。SCITは1965年のブタクサ抗原を用いた試験以降に多くの二重盲検比較試験がおこなわれ、イネ科・ブタクサ・ハウスダスト・ダニ・カビなど種々のアレルゲンにおいて臨床効果が報告されてきた。

1986年に舌下免疫療法 (SLIT: Sublingual immunotherapy) が初めて報告されて以降、1998年には WHO の position paper への記載、2001年には米国で最も有力なアレルギー性鼻炎と喘息のガイドラインである ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) への記載、2004年には Wilson らのコクラン共同メタアナリシスが報告され、2009年には WAO (World allergy Organization) が、SLIT についての Position paper を報告し、欧州を中心に一般的に普及した治療法となっている。

本邦においては1963年に治療用ハウスダストアレル

表1 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択 (鼻アレルギー診療ガイドライン 2013年版)

初期療法	軽症	中等症		重症	
		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型・鼻閉を主とする充全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型・鼻閉を主とする充全型
①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③抗LTs薬 ④抗PGD ₂ ・TXA ₂ 薬 ⑤Th2サイトカイン阻害薬 くしゃみ・鼻漏型には①, ②, 鼻閉または鼻閉を主とする充全型には③, ④, ⑤のいずれか1つ.	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②鼻噴霧用ステロイド薬 ①+点眼で治療開始 必要に応じて②追加	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 + 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 + 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 + 第2世代抗ヒスタミン薬 必要に応じて点鼻用血管収縮剤を治療開始時の1~2週間に限って用いる. 鼻閉が特に強い症例で経口ステロイド薬を4~7日間処方して治療開始することもある
		点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬		点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬またはステロイド薬 鼻腔形態異常を伴う症例では手術	
アレルギー免疫療法					
アレルギー除去・回避					

ゲンエキス, 1969年には治療用スギ花粉エキスが鳥居薬品から発売され, その後治療用のスギ花粉エキスについては, 2000年にスギ花粉の主要抗原蛋白であるCry j 1を一定範囲内で含有する標準化されたエキスが発売されている. そして2014年10月に本邦において初の舌下免疫療法治療用エキスとなるシダトレン[®]がスギ花粉症を適応疾患とし鳥居薬品から発売される予定である.

2) 免疫療法のアレルゲン投与経路

アレルゲンの投与経路は皮下注射によるSCITが現時点では最も一般的である. アレルゲン抽出物からなるエキスを前腕もしくは上腕皮下に注射する方法である (図3).

この方法の利点は同時に複数抗原の注射を行えることと, 皮膚の発赤や硬結によって反応の程度を知ることができ, 次回注射量を決める上で参考となる. しかし, 注射であるので刺入時の痛みがあること, 皮膚掻痒感の出現, 注射後の腫脹や発赤が目立つ, 注射のために医療機関への定期的な通院が必要という欠点がある.

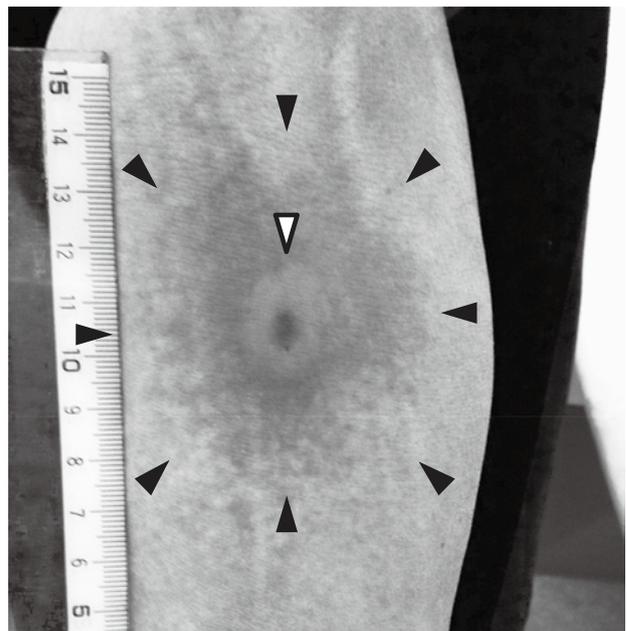


図3 皮下免疫療法での局所反応
皮下注射15分後の左前腕注射部の状態. 50mm大の発赤 (▼) と20mm大の硬結 (▽) を認める.

SCIT ではアナフィラキシーを含む全身性副作用が起こる可能性が高いと考えられているため、より安全なアレルゲンの投与方法として開発され臨床応用がされたのが、舌下粘膜を介した SLIT である。SLIT は舌下を含む口腔粘膜下の樹状細胞がその作用に関与していると考えられている。

舌下法には一定時間アレルゲンを舌下に保持したのちに吐き出す「舌下吐き出し法」と、アレルゲンを舌下に一定時間保持後嚥下する「舌下嚥下法」の二通りの方法が用いられる。嚥下法はアレルゲンが小腸粘膜下のリンパ組織のパイエル板を介して作用すると考えられている。

そのほかにも、アレルゲンのリンパ節内投与や経鼻投与や経気管支投与や経消化管投与に関する検討も行われているが、現時点で臨床応用に至ったものはない。

3) 舌下免疫療法の機序

免疫療法の詳細な機序はいまだ解明されていない部分が多いが、SCIT では IgG₄ などの IgE に対する中和抗体産生、肥満細胞や好塩基球などのエフェクター細胞への抑制作用、アレルゲン刺激に対する T 細胞応答の修飾作用などが報告されている⁷⁾。

しかし、SLIT の詳細な機序については不明な点が多いが、口腔粘膜内の樹状細胞を介して誘導された制御性 T 細胞が IL-10 を増加させ、アレルギーの増悪に関与する Th2 細胞の活性化を抑制し、結果として好酸球・好塩基球・肥満細胞の働きが抑制される。さらに IgE の中和抗体と考えられている IgA や IgG の産生が亢進もしくはクラススイッチが起こるとされている^{8,9)}。

4) 舌下免疫療法の効果

2011年にRadulovicらは舌下免疫療法のランダム化比較試験49編を対象としMeta-analysisを行ない、プラセボと比較して舌下免疫療法が有意に季節性と通年性アレルギー性鼻炎いずれにおいても symptoms score と medication score を改善したと報告している¹⁰⁾。

本邦においては大久保らが2005年スギ花粉飛散シーズンを対象に、56例(実薬35症例、プラセボ21症例)に多施設二重盲検試験を行っており、実薬群において鼻症状スコアはプラセボ群と比較して有意に低く、QOLスコアは優れていたとしている¹¹⁾。

さらに、シダトレン[®]の国内Ⅲ相試験は2011年と2012年のスギ花粉シーズンに実薬群266名プラセボ群265名を対象に行われたが、総合鼻症状薬物スコア・総合眼症状薬物スコアはプレセボと比較して有意に低かった。また日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票(JRQLQ

No.1)での総括的状态の評価ではプラセボ群と比較して有意に優れていた¹²⁾。

また、SLITはSCITと同様にアレルゲン投与後も治療効果がしばらく持続する。15年間の非盲検試験の結果では、3年間の治療後6年間は治療前の50%以下の symptoms-medication score を維持し、4年および5年間の治療後では8年間治療効果を維持した。また、治療効果を失った後でも、舌下免疫療法を再開すれば速やかに症状が改善された¹³⁾。

5) 舌下免疫療法の安全性

SCITでの有害事象にアナフィラキシーがあるが、2007年のSCITに関するコクラン共同メタアナリシスでは14,085回の注射のうち、エピネフリン投与を必要としたのは19例(0.13%)と報告し¹⁴⁾、他の報告では致死的な有害事象は200万~250万回の注射で1回とされ、年平均3.4人の死亡数と推定している。その背景にはエピネフリン投与の遅れ、コントロール不良の喘息患者へのアレルゲン投与、花粉ピーク時の治療導入が含まれているとしている^{15,16)}。

このようなアレルギー性鼻炎のような非致死性の状態の治療に起因する致命的な全身反応への可能性に対して、1986年に英国ではSCITの施行基準が厳しく決められた。これは注射後に2時間は心肺蘇生処置の可能な施設内での経過観察を義務付けたものであり、結果としてSLITの普及を早めることとなった。

2013年のWAOのSLITのposition paperでは、100,000回の投与に1.4回の全身副作用が生じるとし、最も多かったのは喘息発作としている¹⁷⁾。2011年のSLITに関するコクラン共同メタアナリシスでは60の臨床試験を対象に解析されているが、アナフィラキシーの発生は無く、局所副作用として口腔粘膜の掻痒と腫張が多かったと報告している¹⁸⁾。

しかし、2006年以降に6例のSLITに関するアナフィラキシーが報告されているが、そのうち2例はSCITでのアナフィラキシーの既往があり、うち1例は過量投与が原因であった。6例中2例は初回投与時に生じ、2例が維持期に生じている^{19~23)}。

シダトレンの国内第Ⅲ相試験での副作用は実薬群の3.8%に口腔浮腫、1.1%で口腔掻痒症が生じたと報告されている¹²⁾。

6) 小児における SLIT

海外では6ヶ月以降の小児を対象とした臨床試験が複数報告されているが、評価項目や対象が喘息や食物アレルギーやアレルギー鼻炎とばらつきがあり、一定の見



図4 シダトレン®の投与スケジュール

JAU/ml：日本アレルギー学会により設定された国内独自のアレルゲン活性単位（Japanese Allergy Units/mL）

解を導くのは難しいが、WAOは5歳以上の牧草類に対する季節性アレルギーでは鼻症状改善効果が得られたとしている²⁴⁾。

7) アドヒアランス

アドヒアランスとは、患者が積極的に治療方針の決定に参加し、その決定に従って治療を受けることを意味し、舌下免疫療法は各自が増量および維持をすることであるので、アドヒアランスは治療効果を得るうえで重要な要素となっている。

Makatsoriらの81の治験を検討した検討によると、9,998人中、14%にあたる1,667人が1年以内にドロップアウトし、年齢や治療スケジュールの差でドロップアウト率の差は無かったが、ブタクサ群で最も多く22%としている。ブタクサ群に多かったこの理由としては、短い花粉飛散期のために、症状発現期間が短いこととされている²⁵⁾。

6. 舌下免疫療法の現状と課題

1) 本邦における舌下免疫療法の現状

2014年10月に本邦において初の舌下免疫療法治療用エキスとなるシダトレン®が承認される予定である。シダトレン®はスギ花粉症に対する治療エキスで、標準化されたスギ抗原エキスを低濃度から高濃度に順々にスケジュールに合わせて患者が家庭で各自が使用するものである(図4)。

適応年齢は12歳以上とし、重症喘息、悪性腫瘍や自己免疫疾患等の免疫疾患を有する患者への投与は禁忌としている。

投与方法は2週間の増量期とその後の維持期と続く、毎日決められた量のエキスを2分間舌下に保持した後に嚥下する。嚥下後5分はうがいや飲食を避ける必要があ

る。この方法で毎日服用し、3年以上の治療継続が推奨されている。

また、本邦初の舌下免疫療法エキスであるために、その処方には耳鼻咽喉科系の学会や日本アレルギー学会で主催される講習会を受講した上、製薬会社主催のe-ラーニングを受講することで初めて処方資格が得られる。処方施設もアナフィラキシーショックに対応できる薬剤や器材の用意が必要とされる。

2) 本邦における舌下免疫療法の問題と課題

本邦においてSCITはアナフィラキシーの対応や、手技料が低くエキスのコストが高い点から一般開業医での治療は一般的ではなく、結果として大学病院クラスの施設を中心に行われているのが現状である。SCITと比較してSLITの全身副作用の可能性が低いとは言え、アナフィラキシーショックに対応できる薬剤や器材の準備が必要となり、シダトレン®を処方できる施設は限られることが予想される。また、処方医師は延べ2回の講習を受講することが義務にはなっているが、過去にSCITでの免疫療法の実地経験を持つ医師は少ないのが問題点である。

また、スギ花粉は関東で2月中旬から5月上旬までが花粉飛散期であり、海外のイネ科花粉やブタクサ花粉の飛散期間と比べて短く、花粉飛散数が1,000個/cm²/シーズンを下回る年や、逆に10,000個/cm²/シーズンと大量に飛散することもある。つまりは花粉症症状のない非飛散期や少量飛散期での治療も必要となる上、3年以上の治療継続が推奨されている。実際にエキスの使用は患者各自が家庭で行うこととなるので、継続の必要性の説明や、副反応の対応についての十分な患者教育が処方医には求められ、患者側にもアドヒアランスの維持が求められることとなる。

さらに、SLITでは、SCITより高濃度で大量のアレルゲンを長期間にわたり必要とする。現在、鳥居薬品から販売されている皮下注射用標準化スギ花粉エキスは、2ml (2000JAU/ml) で約4,000円となっているが、舌下免疫療法ではこの2000JAU/mlのエキスが維持期で1mlを毎日必要とする。小稿を書いている時点で、詳細は不明ではあるが治療に関するコストが高額になることが予想される。

3) 海外における舌下免疫療法の現状

欧州ではすでに、イネ科植物、ハウスダスト・ダニ、ブタクサのアレルギーを対象としたSLITが一般に普及し、多くの薬剤が上市されている。代表的な薬剤を以下に挙げる。

a) Staloral[®]

フランス Stallergenes 社が開発した舌下免疫療法用の液剤である。ハウスダスト・ダニ抗原製剤であり。使用法は舌下に2分保持後嚥下する。

b) Oralair[®]

フランス Stallergenes 社が開発したケンタッキーブルーグラス、カモガヤ、ペレアルライ、ハルガヤおよびオオアワガエリの5種のイネ科植物の抗原を含む舌下錠である。シーズン4ヶ月前から使用開始し、3日で増量し、シーズン終了まで維持量を使用する。米国では初の舌下免疫療法剤として2014年4月3日に米食品薬品局(FDA)に承認された。

c) GRAZAX[®]

デンマークのALK社が開発した、オオアワガエリ抽出物を含む舌下錠である。

7. 舌下免疫療法の未来

本邦では2014年時点ではスギ花粉抗原のみが製剤化されているが、今後はハウスダスト・ダニ抗原の製剤化や、海外では臨床使用されているブタクサやイネ科抗原を用いた製剤の導入や、患者各自のアレルゲンを組み合わせたオーダーメイド製剤や、服用が簡便な舌下錠の開発が望まれる。

また海外のいくつかの治験で有用性が認められている小児でのSLITも、本邦において適応拡大が期待される場所である。

投与経路についても舌下以外での全口腔での投与や経鼻腔、経気管からのアレルゲン投与を行なう免疫療法の臨床応用にも期待される場所である。

8. まとめ

免疫療法はアレルギー性鼻炎を治癒に至らしめること

が期待できる唯一の治療法であり、本邦でも2014年10月にスギ花粉症に対してSLITが開始される予定である。

海外ではすでにSLITの使用経験は蓄積され、効果や安全性は十分に認められている。しかし、短期間に大量の花粉が広範に飛散するという他の草類花粉症と異なった特殊性を持つ日本のスギ花粉症において、海外でのイネ科やブタクサアレルギーでの報告と同様の効果が得られるのかは不明であり、治験での症例数が多くなく、もちろん現時点での臨床経験は皆無である。さらには報道やマスコミで舌下免疫療法について「花粉症を完治できる治療法」という記事が見受けられ、患者の期待が過度に高くなっている。医師は舌下免疫療法の効果や安全性や他治療と比較してのメリット・デメリットについて、正しい認識と判断をし、患者選択や説明を行なう必要がある。

舌下免疫療法はアレルギー性鼻炎を含むアレルギー疾患において、重要な治療のストラテジーとなる可能性を含むことには間違いないが、この本邦における舌下免疫療法が一時のブームで終わらない様に、データと経験の蓄積と検証を行っていくことが今後重要であると考えられる。

参考文献

- 1) Bostock J: Case of periodical affection of the eyes and chest. *Med Chir Trans* **10**: 161-162, 1819.
- 2) 堀口申作, 斎藤洋三: 栃木県日光地方におけるスギ花粉症. *Japanese cedar pollinosis* の発見. *アレルギー* **13**: 16-18, 1964.
- 3) Strachan DP: Hayfever, hygiene, and household size. *BMJ* **299**: 1259-1260, 1989.
- 4) 馬場廣太郎, 中江公裕: 鼻アレルギーの全国疫学調査2008 (1998年との比較)—耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として—. *Prog Med* **28**: 2001-2012, 2008.
- 5) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会編: 鼻アレルギー診療ガイドライン2013年版 (改定第7版). ライフ・サイエンス, 東京, 2012.
- 6) Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* **1**: 1572-1574, 1911.
- 7) 岡野光博: 舌下免疫療法. *岡山医学会雑誌* **120**: 227-229, 2008.
- 8) Allam JP, Wirtzen PA, Reinartz M, et al: Phl p5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta and IL-

- 10-producing properties. *J Allergy Clin Immunol* **126** : 638-645, 2010.
- 9) Jutel M, Akdis CA, et al : Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* **66** : 725-732, 2011.
- 10) Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al : Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* **66** : 740-752, 2011.
- 11) Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, et al : A Randomized Double-Blind Comparative Study of Sublingual Immunotherapy for Cedar Pollinosis *Allergol Int* **57** : 265-275, 2008.
- 12) 鳥居薬品株式会社 : シダトレン® インタビューフォーム. 東京, 2014.
- 13) 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* **126** : 969-975, 2010.
- 14) Calderon M, Alves B, Jacobson M, et al : Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database of Syst Rev*1, 2007.
- 15) Cox L, Larenas-Linneman D, Lockey R, et al : The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* **125** : 569-574, 2010.
- 16) Bernstein D, Wanner M, Borish L, et al : Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing : 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* **113** : 1129-1136, 2004.
- 17) Calderon MA, Cox L, Casale TB, et al : Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients : looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* **129** : 929-934, 2012.
- 18) Wilson DR, Torres LI, Durham SR : Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2). CD002893, 2003.
- 19) De Groot H, Bijl A : Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy* **64** : 963-964, 2009.
- 20) Blazowski L : Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy* **63** : 374, 2008.
- 21) Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, Barlan IB : Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* **62** : 567-568, 2007.
- 22) Dunsky EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, et al : Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* **61** : 1235, 2006.
- 23) Antico A, Pagani M, Crema A : Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* **61** : 1236-1237, 2006.
- 24) Halken S, Agertoft L, Seidenberg J, et al : Five-grass pollen 300IR SLIT tablets : efficacy and safety in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* **21** : 970-976, 2010.
- 25) Makatsori M, Scadding GW, Lombardo C, Bisoffi G, Ridolo E, Durham SR, Senna G. : Dropouts in sublingual allergen immunotherapy trials - a systematic review. *Allergy* **69** : 571-580, 2014.