

## 6. 研究方法

### (1) 臨床研究薬の概要

本研究に使用する臨床研究薬（標準品候補品）は製造国での GMP（Good Manufacturing Practice：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準）に準拠して製造されている。また、本研究に使用する臨床研究薬は、HDM の抽出物であり、自然環境下にて日常的に曝露されている HDM の成分を含む。

なお、本研究に使用する臨床研究薬と同様の成分を含む医薬品として、国内では「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「アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ」が販売されており、米国 Hollister-Stier 社の HDM アレルゲンエキスについては、個人輸入による使用が行われていることを確認している。

下記に本臨床研究で使用する臨床研究薬とその製造販売元を示す。

なお、対照液として診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」を用いる。

### (2) 臨床研究薬一覧

No.	販売名等	製造販売元
1	Standardized Mite Extracts Mixed Mite	ALK- Abelló
2-1	Freeze-dried allergen extract <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (商品名；ALYOSTAL Intradermal Reaction diagnostic test)	Stallergenes
2-2	Freeze-dried allergen extract <i>Dermatophagoides farina</i> (商品名；ALYOSTAL Intradermal Reaction diagnostic test)	Stallergenes
3*	Physiological diluent (皮内反応用溶解希釈液)	Stallergenes

\*No.2-1 及び 2-2 はそれぞれ No.3 の希釈液 1 mL で予め溶解し、等量混合する。

なお、臨床研究薬の希釈調製には、次の薬剤を用いる。

#### ・希釈調製液

販売名	製造販売元
診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」	鳥居薬品株式会社
上記に 0.03% ヒト血清アルブミン (HSA) を添加する。	

### (3) 実施事項の対象

1) 対象被験者：HDM に感作されている者（鼻炎又は喘息症状の有無は問わない）

2) 目標症例数：1 臨床研究機関当たり 13 症例の組み入れを目標とする。（4 臨床研究機関合計 52 症例の組み入れを目標とする。）

#### 3) 選択基準

- ① 同意：本臨床研究への参加について文書による同意が得られた者
- ② 年齢：同意取得日の満年齢が 20 歳以上、50 歳以下の者
- ③ 性別：男女
- ④ 入院・通院の別：不問
- ⑤ 抗体検査：HDM（ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニ）IgE 抗体陽性の者（RAST クラス 2 以上の者）

#### 4) 除外基準

- ① 皮内検査を実施する側の前腕部に皮内検査の評価に影響を与えるような皮膚疾患等を有する者
- ② 皮内検査実施日前に以下の薬剤を使用している者
  - ・ 1日以内：皮内検査を実施する側の前腕部への全ての外用剤
  - ・ 7日以内：全身性抗ヒスタミン薬、全身性うっ血除去薬、皮内検査を実施する側の前腕部への外用ステロイド剤又は外用免疫抑制剤
  - ・ 14日以内：抗ヒスタミン作用を持つ三環系抗うつ薬又はフェノチアジン系抗精神病薬
  - ・ 21日以内：非選択的 $\beta$ 遮断薬
  - ・ 30日以内：全身性免疫抑制剤
  - ・ 90日以内：抗体薬
- ③ 皮内検査実施日に妊娠している者又は妊娠している可能性のある者
- ④ 皮内検査実施前にHDMエキス又はハウスダストエキスの免疫療法による治療を受けたことのある者
- ⑤ 重症の喘息症状を有する者
- ⑥ エピネフリンに対する過敏症の既往のある者
- ⑦ 臨床研究の実施に影響するような心臓、肝臓、腎臓、血液疾患の合併症並びに感染症を有すると判断される者
- ⑧ 研究責任（分担）者が臨床研究への参画を不相当と判断する者

#### 5) 実施場所

各臨床研究機関各診療科の外来で皮内検査及び採血を実施する。

#### 6) 検査方法及び採血

##### ① 臨床研究薬の準備

- ・ 6.(2)の臨床研究薬のうち、No.1 Standardized Mite Extracts Mixed Mite (ALK-Abelló) については、0.03%HSA 添加診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」（以下、希釈調製液）により3倍希釈する。希釈したエキスを同様に更に3倍希釈を繰り返して、3倍希釈系列のエキスを作製する。（ $3^{19}$ 倍希釈まで）
- ・ 6.(2)の臨床研究薬のうち、No.2-1 Freeze-dried allergen extract *Dermatophagoides pteronyssinus* (Stallergenes) および No.2-2 Freeze-dried allergen extract *Dermatophagoides farina* (Stallergenes) は粉末状の凍結乾燥品がそれぞれバイアルに充填されている。No.3の溶解希釈液（Physiological diluent）を正確に1mLずつNo.2-1とNo.2-2のバイアルに加え、攪拌し完全に溶解させる。次にこのNo.2-1の溶解液とNo.2-2の溶解液を正確に等量ずつ混和し、混合液を得る。この混合液を希釈調製液（0.03%HSA 添加診断用アレルゲン皮内エキス対照液「トリイ」）により3倍希釈を繰り返して、3倍希釈系列のエキスを作製する。（ $3^{19}$ 倍希釈まで）

##### ② 皮内検査

- ・ 投与量：0.02mL
- ・ 投与方法：ツベルクリン用シリンジ（1mL）を用いて、各薬剤の低濃度から順に高濃度へと前腕部へ皮内投与する。なお、投与に際しては各投与の安全性を確認の上、次の濃度の投与を行う。陽性判定の基準を満たす反応が確認された段階で投与を終了する。
- ・ 初回投与濃度：No. 1 Standardized Mite Extracts Mixed Mite については治

療用アレルゲンエキス皮下注「トリイ」ハウスダスト1:10に比し、100倍程度活性が高い可能性があることを念頭におき、適切な初回投与濃度を決定する。また、No.2-1とNo.2-2の等量混合液については、通常これらのエキスは海外の医療現場では1000倍希釈して皮内反応試験に用いられているが、皮膚反応の閾値はより低い濃度であることを考慮し、適切な初回投与濃度を決定する。

・閾値判定基準：投与15分後に投与部位の膨疹径9mm以上、又は、発赤径20mm以上を陽性と判定とし、初めて陽性判定となった希釈濃度を閾値とする。

・対照液：陰性対照として対照液を用いて閾値の判定を行う。

### ③採血（HDM（ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニ）IgE RAST用）

選択基準⑤への適格性を確認するためにIgE RAST検査を行う場合

・採血量：2mL

・採取方法：採血用シリンジにて静脈血を採取する。

・処置：得られた血液は血清分離用チューブにて遠心分離により血清を分離し、測定を行う。

### ④採血（血清採取用）

・IgE RASTクラス4以上の者については、標準プール血清作製のために以下の採血を行う。

・採血量：20mL

・採取方法：採血用シリンジにて静脈血を採取する。

・処置：得られた血液は血清分離用チューブにて遠心分離により血清を分離し、凍結保存する。

## 7) 観察および検査項目

①被験者背景：被験者識別コード、被験者イニシャル、性別、生年月日、アレルギー疾患現病歴（原疾患）

②選択基準：適格性結果

③除外基準：抵触性結果

④皮内検査：検査結果

⑤免疫学的検査：ヤケヒョウヒダニ又はコナヒョウヒダニIgE RASTクラス（予め検査結果を有する被験者はその結果を利用する）

⑥有害事象：有害事象名、重症度、重篤度、処置、転帰、臨床研究薬との因果関係以上の観察、調査、検査結果については、症例報告書（以下、CRF）に記載する。

## 8) 試験スケジュール

調査日名称	スクリーニング <sup>a</sup>	皮内検査
	V1	V2
同意取得*1	●	
免疫学的検査*2	●	
被験者背景等の調査*3	●*4	●*5
適格性の確認*6		●
皮内検査		●
自覚症状・他覚所見	●	●

\*1：スクリーニングの最初の調査の実施前に文書で同意を取得する。

\*2：HDM特異的IgE抗体測定を行う。ただし、既に抗体価に関する検査結果が判明している被験者については、その結果を利用する。

- \*3：被験者背景，選択基準への適格性，除外基準への抵触性を確認する。
- \*4：被験者背景及び薬剤以外の選択基準，除外基準について確認する。
- \*5：薬剤の除外基準について確認する。
- \*6：スクリーニング実施日及び皮内検査実施日の被験者背景等の調査を行い，被験者の適格性を確認し，皮内検査実施の可否を判断する。

## 9) 解析

各臨床研究機関から得られた被験者情報及び検査結果について，JSA アレルゲンと免疫療法専門部会は症例検討会を開催する。各被験者の本臨床研究実施計画書への適合性に問題ないことを確認し，各臨床研究薬の平均閾値を検討する。

結果は JSA の集会又は機関誌にて報告する。

## 10) 有害事象と副作用の確認

有害事象には程度，処置，転帰，重篤度評価，臨床研究薬との関連性等を CRF に記載する。必要があれば追跡調査する。有害事象の評価には米国 National Cancer Institute の共通毒性基準(Common Toxicity Criteria, CTC)日本語版を用いる。

なお，皮膚テストによる投与局所の皮膚反応は有害事象として取り扱わない。

## 11) 中止基準

- ①被験者から臨床研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ②同意取得後に選択基準及び除外基準における適格性を満足しないことが判明した場合
- ③その他の理由により，研究責任（分担）者が臨床研究を中止することが適当と判断した場合

なお，有害事象発生により中止した場合は，臨床上問題のない状態に回復するまで可能な限りフォローする。

## 7. 有害事象発生時の取扱い

### (1) 有害事象発生時の被験者への対応

研究責任（分担）者は，有害事象を認めたときは，直ちに適切な処置を行うとともに，CRF に齟齬なく記載する。また，臨床研究薬の投与を中止した場合や，有害事象に対する治療が必要となった場合には，被験者にその旨を伝える。

なお，皮内投与局所においてアレルギー反応が生じるが，この反応によって閾値の判定を行うことから，被験者の安全性に問題がないと判断される場合には有害事象として取り扱わないこととする。

### (2) 重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象の定義（薬事法施行規則第 273 条に準じて定義する）

- 1-死亡または死亡につながるおそれ
- 2-入院または入院期間の延長
- 3-障害または障害につながるおそれ
- 4-前 1～3 に準じて重篤
- 5-後世代における先天性の疾病又は異常

報告の対象となる有害事象：臨床研究期間中の全ての重篤な有害事象，および臨床研究終了（中止）後に臨床研究薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告する。

研究責任者は，重篤な有害事象の発生を認めたときは，速やかに臨床研究機関の長

及び研究代表者に報告する。報告は第一報（緊急報告）および第二報（詳細報告）とする。（臨床研究機関の長は倫理委員会の意見を聴き、当該臨床研究機かにおける必要な措置を講じなければならない。）なお、研究代表者は他の共同臨床研究機関へ周知しなければならない。

薬事法施行規則第273条に従い、重篤性および未知・既知等の分類に従い、15日以内に臨床研究機関の長に報告を行う。

### (3) 重要な有害事象の報告

重篤な有害事象の基準を満たさない場合であっても、本臨床研究で重要な有害事象は、全身性のアレルギー反応である。

### (4) その他の有害事象

有害事象については、CRFに記載する。

## 8. 実施事項における倫理事項

本臨床研究に関係するすべての研究者等はヘルシンキ宣言に基づく倫理原則及び臨床研究に関する倫理指針（2008年7月31日厚生労働省告示第415号）を遵守して本臨床研究を実施する。

### (1) 被験者に説明し同意を得る方法

1) 研究責任（分担）者は被験者に対し、被験者が本研究に参加する前に、倫理委員会の承認を得た説明文書を使用して十分説明した後、同意文書を用いて自由意思による臨床研究参加の同意を本人から得る。

2) 説明に当たっては研究責任（分担）者は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、臨床研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。さらにその際当該研究責任（分担）者は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。

3) 同意文書には、説明を行った研究責任（分担）者、及び被験者が署名し、各自日付を記入する。

4) 研究責任（分担）者は署名と日付が記入された同意文書の写し及び説明文書を臨床研究に参加する前に被験者に渡す。

### (2) 被験者の人権および安全性・不利益性に対する配慮

本臨床研究はHDMに感作されている被験者に対してHDMアレルギーエキスを皮内投与するものであり、投与局所にアレルギー反応が生じ、発赤、膨疹、痛み、痒み等が発現する。また、希に重篤なアレルギー症状あるいは全身性のアレルギー症状を発現させる可能性がある。

有害事象が発現し、その治療が必要と研究責任（分担）者が判断する場合は、適切にその治療を行う。また、重篤な有害事象が生じた場合には、JSAが加入する総合賠償責任保険によって補償される。

本臨床研究に参加する被験者には、負担軽減費として、1回の通院に対して金7,000円を支払う。

## 9. 個人情報保護の方法、試料等の保存と破棄

(1) 本臨床研究に必要な範囲を超える個人情報は取得せず、また得られた個人情報は本臨床研究の目的以外には使用しない。被験者の個人識別情報（氏名、住所、電話番号

号、その他個人を特定できる情報）は、各臨床研究機関にて研究責任者が厳重に管理する。

個人識別情報は他の情報から分離し、連結可能匿名化を行う。電子ファイルとして保管する場合は、パスワード等で漏洩に対する安全対策を講じる。いかなる場合においてもこれらの情報は外部へ持ち出さないこととする。

病院外に提出する CRF 等では個人が識別できないように任意の識別番号を用いて行う。

(2) 本研究の実施にあたっては、個人の人権に十分配慮し、事前に被験者本人の同意を得ることを前提とする。本臨床研究から得られる情報は、全てを統合し解析を行い、得られた解析結果は JSA の集会又は機関誌にて報告する。また、プール血清を用いて測定した力価についても、同様に報告する。その際、被験者個人が特定される情報は含めないものとする。

(3) 被験者を連結可能匿名化で管理し、CRF 及び同意書などは臨床研究機関ごとに研究責任者が厳重に保管する。なお、CRF は臨床研究終了後、JSA アレルゲンと免疫療法専門部会へ提出する。

また、本臨床研究に関与する全ての研究者等は、職務上被験者個人の秘密情報を知り得た場合には、法律上または道義上その秘密を漏らさないことを徹底する。

## 10. データの公表

研究成果については、JSA の集会で口頭による報告又は機関誌で論文として報告する。

## 11. 研究資金、謝金、研究に関わる利益相反等

研究資金は厚生労働科学研究費として提供される。

本研究が被験者に対する治療上のメリットがないことから、被験者の負担を権限するために負担軽減費（謝金）の支払を行う。1回の通院に対して金 7,000 円を支払う。

本研究に関わる利益相反はない。

## 12. 医学的見地からみた研究の客観的意義

JSA は過去にスギ花粉エキスの標準化を行い、その標準化に基づいてスギ花粉のアレルゲンエキスが供給されるようになったことから、より安全で確実な免疫療法が実施できるようになった。本研究計画は、スギ花粉エキスにおいて行われた標準化の手法に基づき HDM アレルゲンエキスを標準化するために必要な研究であり、HDM を原因とするアレルギー疾患患者の診断と治療において、その意義は大変大きいものとする。

## 13. 備考

特記すべき事項は無い。

## 14. 参考文献

(1) 安枝ら, アレルギー1996; 45(4): 416-421

## 試験に参加頂くにあたって

### HDM アレルゲンエキス標準品候補品を用いた皮内閾値検査 説明文書

試験に参加するかどうかは、あなたの自由意思で決めてください。

この説明文書は、今回の試験に参加していただけるかどうかを判断していただくための資料です。この試験の目的や内容、予想される副作用などについて担当医師から十分に説明を受け、この説明文書をよくお読みになり、あなたの自由意思に基づいて、この試験に参加してもよいと思われた場合には、参加の同意書にご署名ください。

わからないことがありましたら何でも遠慮なくお尋ねください。あなたの質問に対して、ご理解いただけるまでご説明いたします。

## 1. 試験の目的

### (1) HDM アレルギー

家庭内のほこりには、室内塵ダニ（HDM と略します。）の糞や虫体が混ざっており、これを鼻や口から吸い込むとアレルギー性鼻炎や喘息の原因になることがあります。

アレルギー性鼻炎や喘息では、くしゃみ、鼻水、鼻づまりなどの鼻の症状、目のかゆみ、充血などの眼の症状、のどのかゆみや咳などの咽頭の症状、喘鳴などの気管支の症状、全身のかゆみや乾燥などの皮膚の症状を引き起こします。また、頭重感（頭が重い感じ）、頭痛、倦怠感（全身がだるい感じ）、不眠、身体のほてり、顔のほてり、あるいは喘息の患者さんでは呼吸困難などの症状がでることもあります。

### (2) ダニアレルギーの診断と治療

このような HDM を原因とするアレルギー疾患を治療するためには、HDM を除去し、避けることが重要です。そのためには、HDM が原因であることを検査により確かめる必要があります。検査薬を開発することは重要です。

また、HDM の除去だけでは十分な治療ができない場合などは、HDM アレルゲン（アレルギーを引き起こす原因となるもの）を繰り返し投与することで、アレルギーに対する過敏性を和らげる免疫療法という治療法があり、そのような治療薬の開発も期待されています。

診断薬および治療薬の開発には、常に一定の強さ（力価と言います。）のアレルゲンを含むことが求められますが、HDM から抽出したアレルゲンエキスの強さは、皮内検査などの皮膚反応を用いないと、強さの判断が難しいという問題があります。

### (3) HDM アレルゲンエキスの標準化

HDM から抽出したアレルゲンエキスの強さを一定するために、皮内検査を実施して、力価を決める作業を行います。そして、基準となるアレルゲンエキスを決めて、そのエキスの力価と比較することで、常に一定の力価を有する診断薬や治療薬を製造することができるようになります。

このような作業を標準化と言います。

標準化を医薬品を製造する企業が行った場合は、各企業によって基準となるエキスが異なり、製品間での力価の比較が困難になることから、一般社団法人日本アレルギー学会（JSA と呼びます。）が標準化を行うこととなり、今回の試験を計画しました。この試験によって得られた結果は公表され、その結果に基づいて、各企業は自社の製品の品質を管理することになります。

## 2. 試験の方法

### (1) アレルギーの皮内検査

アレルギーの患者さんに、そのアレルゲンから抽出したエキスを少量皮内に注射すると、注射した部位でアレルギー反応が生じ、膨疹（皮膚の膨らみ）や発赤（赤くなること）が



生じ、痒みを感じます。この反応を観察することで、アレルギーの診断を行うことができます。これを皮内検査と呼びます。

## (2) 閾値検査

複数の濃度のアレルギーエキスをを用いた皮内検査を行うと、患者さん毎に反応の出方が異なります。これは、患者さん毎のアレルギーに対する過敏性の違いにより生じるもので、一定の皮膚の反応（膨疹又は発赤の大きさで判断します。）が出る濃度を調べる検査があります。これを閾値検査と言います。

閾値検査は、免疫療法を実施する患者さんに、どの程度の量のアレルギーエキスを投与して良いかを確認するために通常実施される検査ですが、ここでは、その閾値の患者さん毎のばらつきを集計して、アレルギーエキスの力価を設定します。

## (3) 具体的な検査の内容

- ・力価を調べる HDM のアレルギーエキスを、3 倍ずつ希釈していきます。
- ・希釈した低濃度のエキスから順に高濃度へと前腕部へ皮内注射を行います。その際の投与量は、0.02mL で、ツベルクリン用の 1mL の注射器を用いて行います。
- ・なお、投与に際しては各投与の安全性を確認しながら、次の濃度の投与を行います。
- ・投与 15 分後に注射部位の膨疹径が 9mm 以上か、発赤径 20mm 以上となった状態を陽性と判定し、初めて陽性判定となった希釈濃度を閾値とします。
- ・また、HDM アレルギーを含まないエキスを同時に注射して、そのエキスではアレルギー反応が生じないことを確認します。

## (4) その他試験で実施すること

- ・次の内容の調査を行います。  
性別、生年月日、使用している薬剤
- ・次の検査を行います。  
HDM に対する特異的 IgE 抗体（2mL の採血を行います。）
- ・HDM に対する特異的 IgE 抗体の検査結果が一定以上の場合、次の量の採血を行います。  
血液 20mL  
※採血した血液は、血清を分離し、試験に参加して頂いた被験者の血清を混合して、長期間保管します。この血清は、アレルギーエキスと反応する血清であることから、皮内閾値検査を実施できない場合の代替方法として、アレルギーエキスの力価の評価に用います。

・皮内閾値検査の結果に影響を与える医薬品は、一定期間使用を控えて頂くこととなります。

- ・試験期間中に 1～3 回通院して頂き、上記の調査及び検査などを実施して頂きます。  
なお、前述の調査や検査の結果で、試験に参加頂けない場合があります。

## 3. 副作用, その他の危険性と対策

注射部位に発赤、膨疹、かゆみなどが発現することが予想されます。

また、副作用としては過敏症（鼻炎症状の悪化，喘息症状の悪化，喘息発作の誘発，眼瞼又は口唇の浮腫，発疹，そう痒など）やショックを起こす可能性があります。これらのようなアナフィラキシーを疑うような症状がみられた場合には，担当医師などに速やかに連絡し，指示にしたがってください。

副作用が発現し，その治療が必要と担当医師が判断した場合は，適切にその治療が行われます。また，重篤な副作用が生じた場合には，JSA が加入している総合賠償責任保険によって補償されます。

#### **4. 個人情報の保護**

この試験において必要な範囲を超える個人情報は取得しません。

また得られた個人情報はこの試験の目的以外には使用致しません。あなたの個人識別情報（氏名，住所，電話番号，その他個人を特定できる情報）は，医療機関にて担当医師が厳重に管理致します。なお，個人識別情報は他の情報から分離し，連結可能匿名化が行われます。

#### **5. 負担の軽減**

この試験に参加して頂くと，負担に対する軽減費として，1回の通院に対し，金 7,000 円が支払われます。

#### **6. 同意の撤回**

この試験への参加は，あなたの自由意思によるものであり，いつでも参加を取り止めることができます。また，参加を取り止めた場合でも，そのせいで不利益を受けることは一切ありません。

## 同意書

●●大学付属病院 院長  
責任者

殿  
殿

私は、「HDM アレルゲンエキス標準品候補品を用いた皮内閾値検査」について、説明書を提示の上、試験内容の説明を受け、十分理解しましたので、この試験に参加することを同意いたします。

同意日 平成 年 月 日

氏 名  
住 所

私は、「HDM アレルゲンエキス標準品候補品を用いた皮内閾値検査」について、説明書を提示の上、試験内容の説明を十分に行い、上記のとおり同意を得ました。

説明日 平成 年 月 日

説明医師氏名

## アレルギーエキス 標準化ダニ

(*Dermatophagoides farinae* 及び *Dermatophagoides pteronyssinus*)

### 警告

標準化アレルギーエキスは、免疫療法用標準化 (AU/mL) アレルギーエキスの投与及びアナフィラキシーの救急治療の施行経験がある医師によって使用されるか、アレルギー専門医の指導下で使用されるよう意図されたものである。標準化アレルギーエキスは、表示上の力価は同じでも異なる製造業者のアレルギーエキスとの直接の代替はできない。新たに選択したエキスを用いる場合は、患者を再評価すること。初回量は本添付文書の「用法・用量」の項に記載の通り、皮膚テストに基づいて決定しなければならない。他の種類のエキスから標準化アレルギーエキスに変更する患者は、初めて治療を始めるときと同様の手順を取らなければならない。患者に副作用の症状がでていないか気に留めるよう指導し、また症状が現れたときには医師に連絡するよう指導すること。あらゆるアレルギーエキスと同様、重度の全身反応が発現する可能性がある。不安定喘息患者、ステロイド剤依存性喘息患者、心血管系疾患の基礎疾患を有する患者では、リスクがより高い。患者によっては、こうした生命を脅かす反応により死亡に至る恐れもある。投与後 20～30 分間は患者の状態を観察し、生命を脅かす反応が発現したら直ちに対応できるよう救急処置を準備し、その訓練を受けた医療従事者を待機させておくこと。

本剤を静脈内に投与しないこと。深部皮下投与経路は安全であることが証明されている。後述の「警告」、「使用上の注意」、「副作用」、「過量投与」の項を参照のこと。

感受性を示す患者は、気道閉塞、ショック、昏睡、死亡の原因となる重度のアナフィラキシー反応を起こす可能性がある。

β 遮断薬を投与中の患者は、エピネフリン又は吸入気管支拡張剤に反応しない可能性がある。非経口又は吸入気管支拡張剤に反応しない気道閉塞には、テオフィリン投与、酸素投与、挿管、生命維持装置の使用が必要となる場合がある。ショックの治療には、非経口的補液や血漿増量剤などを使用する。コルチコステロイド剤を非経口又は静脈内投与してもよい。後述の「警告」、「使用上の注意」、「副作用」の項を参照のこと。

有害事象は、MedWatch (1-800-FDA-1088), Adverse Event Reporting, Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787 に報告ください。



Port Washington, NY 11050

U.S. Government License No. 1256

## 組成・性状

バイアル入り標準化ダニアレルゲンエキスは、グリセリン 50% (V/V) 及びフェノール 0.4% (防腐剤) を含有する無菌溶液である。不活性成分には、等張剤としての塩化ナトリウムと緩衝剤としての重炭酸ナトリウムを含む。本剤の原料物質として用いたダニ (*D. farinae* 及び/又は *D. pteronyssinus*) は、Biopol Laboratories 社によって酵母及びブタ肉由来成分から成る培地で培養されたものである。培地からダニの虫体全体を分離したところ、回収したダニに含まれていた培地成分は 1%未満であった。

複数の製造業者が、Biopol Laboratories 社製ダニ培地エキスの皮内テストデータを FDA に提出した。皮内テストの対象者は、穿刺テストで *D. farinae* 又は *D. pteronyssinus* のいずれかのエキスに陽性 (紅斑径の合計が 40 mm 以上) であった患者とされた。皮内テストの結果は、ダニの培地混入率が推定 1%で 44 例中 1 例が陽性 (紅斑径の合計が 20 mm 以上)、混入率が推定 10%で 40 例中 4 例が陽性であった。皮膚テスト陽性患者のうち 2 例には、酵母 (*Saccharomyces* sp) エキスをを用いた穿刺法による皮膚テストも実施され、2 例とも陽性であった。

ALK-Abelló, Inc.は、ダニに感受性を示す 10 例に対して、同一原料から作製された培地に対する穿刺反応又は皮内反応を認めなかった (残存濃度はダニエキスの 1%に相当)。

簡便性及びロット間の統一のため、力価はアレルギー単位 [Allergy Units (AU)] /mL として表す。

本 ELISA 標準化ダニエキスを、FDA が供給するダニ標準品 (皮膚テストに基づき 10,000 AU/mL と表示) と比較した<sup>1</sup>。本ダニエキスの FDA ダニ標準品に対する相対力価は、ELISA 阻止試験により測定し、AU/mL で表示している<sup>2</sup>。本剤から調製した希釈液は、診断では皮内に、免疫療法では皮下に投与できる。

前述の総アレルゲン活性に加えて、ダニエキス 10,000 AU/mL の各ロットについて、2 種の重要な特異的アレルゲンであるグループ I 及びグループ II (Der f 1, Der p 1・Der 2)<sup>12, 13, 14, 15, 16, 17</sup> もサンドイッチ ELISA 法<sup>18, 19, 20, 21, 22</sup> により測定した。

これらのアレルゲンの値は、ALK-Abelló, Inc.の Scientific Affairs Department に電話をし、ロットを指定すれば入手可能である。

電話番号 : 866-255-7722 又はファックス番号 : 888-329-2551

## 臨床薬理

診断のための皮膚テストでは、アレルゲンは皮膚の肥満細胞に結合した IgE 抗体と結合する<sup>3</sup>。この複合体が、化学伝達物質を放出する肥満細胞の細胞透過性や脱顆粒を促進させる。これらの伝達物質（ヒスタミン等）は、皮膚テスト陽性の典型的反応である膨疹や紅斑の局所炎症反応の他、アレルギー疾患に一般的にみられる症状の原因となる。伝達物質の放出が多いほど、反応（膨疹及び紅斑）も大きくなる。

治療は、患者の原因アレルゲンの投与量を段階的に増量していく皮下注射で行う。この方法により次の曝露時に症状の原因アレルゲンに対する耐性が誘導されることが示されている。アレルゲン、皮膚感作抗体（IgE）、遮断抗体（IgG）の間の厳密な関連は正確には立証されていないが、臨床的に確認された免疫学的試験からは、減感作療法の有効性のエビデンスが示されている。

ネコ、塵ダニ、複数の花粉のエキスをを用いた免疫療法の臨床的有効性は、多くの比較対照試験で実証されている<sup>4</sup>。しかし、反応は一律でなく変動する。中には、大部分の患者ではっきりとした改善がみられなかった報告もある。

## 効能・効果

本剤は、塵ダニアレルギーと一致する症状を有する患者の、過敏症の診断及び治療に用いられる。

減感作（注射）療法は、原因アレルゲンが避けられない状況下で季節性の花粉、塵ダニ、カビ、動物のフケ等の種々の吸入抗原にアレルギー反応を示す患者に向けた、治療法である。*D. farinae* 及び *D. pteronyssinus* の両種に感受性を示す患者の治療には、これらの標準化ダニの混合エキスをを使用することを考慮すべきである。

治療を開始する前に、皮膚テストで診断された患者の既往歴を慎重に評価し、臨床的に感受性がある確証を得ること。減感作療法は、アレルゲンが容易に回避できる過敏症には処方しないこと。

## 禁忌

免疫療法に対する明白な禁忌は知られていない。ただし、患者が症状も皮膚テスト陽性も示したことがないアレルゲンの製剤で、免疫療法を行ってはならない。ほとんどの場合、環境管理によって除去できたり最小限に減らせるアレルゲンには、免疫療法は適応されない。

確定的ではないが、定期予防接種が自己免疫疾患を増悪させる恐れがあるというエビデンスも存在する<sup>5,6,7</sup>。この素因を持つ患者への減感作は慎重に行うこと。重度の心肺症状を有する患者では、全身反応が発現するとリスクがさらに高まる。このような場合、医師はリスクとベネフィットを比較検討すること。

β 遮断薬を投与中の患者は、全身反応の回復に使われることがある β 作動薬に反応しない可能性があるため、免疫療法の対象としない。本添付文書の初めに記載の枠組み「警告」の項も参照のこと。

鼻炎、喘鳴、呼吸困難などの活動性の症状が認められる場合は、免疫療法の適応と注射自体により症状が一時的に悪化するリスクとを慎重に比較検討しなければならない。

### 警告

本書の初めに記載の「警告」の項を参照のこと。標準化アレルゲンエキスは、異なる製造業者のアレルゲンエキスとは表示上の力価は同じでも、直接的な代替はできない。新たに選択したエキスを用いる場合は、患者を再評価しなければならない。

次の場合には、開始量の減量が推奨される。

1. 同じ製造業者のエキスを新規のロットに変更する
2. 異なる製造業者の製品を使用する
3. 非標準化エキスを使用するか、処方に関してその他の変更がある
4. 使用期限がより後の製品に変更する
5. 前回の投与から長期間が経過した

次の条件が 1 つでも当てはまる場合には、アレルゲンエキスの投与を一時的に見合わせるか、投与量を減量すること。

- 鼻炎又は喘息の重度の症状が発現した場合
- 発熱を伴う感染又はインフルエンザが発現した場合
- 治療開始前に臨床的に意義のある過剰量のアレルゲンに曝露された場合

アレルゲンエキスの力価は経時的に低下する。治療期間中、使用期限がより後のバイアルを用いて治療を継続する必要がある場合もある。使用期限がより後のエキスに変更する場合、その初回量は安全な非反応惹起レベルまで減量する。ある標準化エキスから別の標準化エキスに変更する場合も、投与量を 75%以上減量することが推奨される。

各投与後、少なくとも 20～30 分間は常に患者の状態を観察すること。蕁麻疹、血管浮腫、喘鳴、呼吸困難、気道閉塞、低血圧、昏睡などの顕著な全身反応が発現したときは、注射部位より近位への止血帯使用及び 0.2～1.0 mL (0.01 mg/kg) のエピネフリン注射 (1:1000) が推奨される。2～12 歳の小児への最大推奨投与量は 0.3 mL である。止血帯は緊縛したままにせず、15 分毎に 90 秒間ゆるめること。β 遮断薬を投与中の患者では、エピネフリンの通常量の投与では効果がない場合がある。

低血圧の回復には血漿増量剤や昇圧剤が、気管支痙攣の回復には吸入気管支拡張剤や非経ロアミノフィリンが必要となる場合がある。気道閉塞には、酸素の吸入及び挿管が必要となる場合があ

る。生命を脅かす反応で上記の方法に反応しないものには、心肺蘇生が必要となる場合がある。  
静脈内に投与しないこと。

ダニエキス (*D. farinae* 及び/又は *D. pteronyssinus*) は、微量 (<1%) の培地成分 (ブタ肉及び酵母由来) が残存する。ダニ以外にこれらの培地成分にも感受性を示す患者にダニエキスを使用する場合は、慎重に行うこと。その際、リスクとベネフィットを考慮し、明らかに治療を必要とする場合にのみ投与する。

鼻炎、喘鳴、呼吸困難などの活動性の症状が認められる場合は、免疫療法の適応と注射自体により症状が一時的に悪化するリスクとを慎重に比較検討しなければならない。アレルギーエキス注射に対する防御が患者の福祉にとって不可欠と判断した場合には、アレルギーエキスの投与前又は投与と同時に、抗ヒスタミン剤やアドレナリン作動薬などの薬剤による適切な対症療法の実施が必要となることがある。

## 使用上の注意

### 患者向け情報：

前回の投与後に生じた遅延性反応を含め、鼻炎、喘鳴、呼吸困難などの何らかの活動性アレルギー症状が現れたときには、投与前に説明するよう患者に指示する。投与後 20～30 分間は患者を病院内に留め、何らかの局所又は全身症状が認められた場合は病院を出る前に報告するよう指示する。「副作用」及び「警告」の項も参照のこと。

アレルギーエキス注射に対する防御が患者の福祉にとって不可欠と判断した場合には、アレルギーエキスの投与前又は投与と同時に、抗ヒスタミン剤やアドレナリン作動薬などの薬剤による適切な対症療法の実施が必要となることがある。

### 全般

1. アレルギーエキスは常時 (使用中も含む) 2°C～8°C で保存する。
2. 無菌で作業を行うように注意すること。滅菌済みツベルクリン用シリンジを用いて、皮下に注射する。肝炎やその他の感染症の伝播を防ぐため、患者毎に異なるシリンジを使用しなければならない。
3. 血管内へ投与しないよう注意しなければならない。シリンジの内筒を静かに引き、血管内に針が入っていないことを確認すること (「警告」の項を参照のこと)。
4. 50%グリセリン含有エキスは、注射中に注射部位への不快感を引き起こす可能性がある。
5. アレルギーエキスの標準化原液は、免疫療法の開始前に希釈しなければならない。
6. 希釈アレルギーエキスは、アルブミン生理食塩溶液で希釈した方が、アルブミン等の安定剤が入っていない希釈用液で希釈するよりも効力が大きくなる可能性がある。



**薬剤胎児危険度分類 (PREGNANCY CATEGORY) C** : 動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。また、アレルギーエキスを妊婦に投与したときに胎児障害を引き起こす可能性、又は生殖能力に影響を及ぼす可能性の有無も不明である。

受胎期及び妊娠全三期における中～高投与量のアレルギーエキスによる減感作について検討した比較対照試験からは、胎児及び母体へのリスクは示されていない。しかし、ヒスタミンが子宮筋収縮作用を有することが知られているため、相当量のヒスタミンを遊離させる減感作療法でのアレルギー過量投与は、理論的には避けるべきである。したがって、妊婦への投与は、ベネフィットがリスクを上回る場合に限り慎重に行うこと。

**小児等への投与** : 小児に対しても成人と同じ投与量で投与することができるが、投与液量と関連する不快感を最小限にするため、投与液を半分に分け、別々の部位 2 ヶ所に注射することが推奨される。

**高齢者への投与** : 高齢患者を対象とした試験は実施されていない。医師は、高齢患者集団における免疫療法のリスクとベネフィットについて検討すること。

**授乳婦への投与** : 皮下投与したアレルギーがヒトの母乳中へ移行するか否かは不明である。多くの薬剤が母乳へ移行することから、アレルギーエキスを授乳婦へ投与する場合は注意が必要である。

**がん原性, 変異原性, 生殖毒性** : 動物を用いた長期試験は実施されていない。

**薬物相互作用** : 薬剤が、皮膚テストの反応の妨げとなることがある<sup>8</sup>。

**抗ヒスタミン剤** : 抗ヒスタミン剤は、アレルギーによって放出される伝達物質 (ヒスタミン) に対する反応を抑制する。抑制期間は様々であり、個々の患者及び抗ヒスタミン剤の種類や使用期間によって左右される。この抑制期間は 24 時間～数日間と考えられる。

**三環系抗うつ剤** : これらの薬剤は、ときに 2～3 週間にわたってヒスタミンへの皮膚反応性を強力かつ持続的に低減させる

**β<sub>2</sub> 作動薬** : 一般的に、経口テルブタリン及び非経口エフェドリンはアレルギー誘発膨疹を減弱させることが示されている。

**ドーパミン** : ドーパミンの点滴静注は、皮膚テストの反応を抑制する可能性がある。

**β 遮断薬** : プロプラノロールは、皮膚テストの反応性を著しく高める可能性がある (「警告」の項を参照のこと)。

**他の薬剤** : 短時間作用型ステロイド剤、吸入 β<sub>2</sub> 作動薬、テオフィリン、クロモリンは、皮膚テストの反応に影響を及ぼさないと考えられる。

## 副作用

**局所**：即時性又は遅発性注射部位反応が認められる。即時性の膨疹及び紅斑は通常それほど重要ではないが、それが非常に大きい場合は、全身反応の徴候であると考えられる。大きな局所反応が現れたときは、患者の全身症状を観察すること（全身症状が認められた場合の治療については、後述）。ただし、大きな局所反応がみられなくても、全身反応が発現する可能性もある。

遅発性反応は投与数時間後に、限局性の浮腫、紅斑、そう痒、疼痛から始まる。通常は 24 時間で最大となる。大抵は治療を必要としないが、抗ヒスタミン剤を経口投与してもよい。

次の治療量は、反応を惹起しなかった投与量まで減量し、その後の投与量はより時間をかけて（中間の希釈液を使用）増量していくこと。

**全身**：スウェーデンの規制当局から FDA への報告によれば、ダニエキスの使用により数例の死亡が認められている。FDA はその後、これらの死亡が製品自体の欠陥ではなく、強力なエキスを投与する訓練を受けていない医師が使用したことによる可能性があるとの通知を受けている。The British Committee on Safety in Medicine もダニ等のエキスを投与後のアナフィラキシー及び死亡例を報告していることに注意が必要である<sup>9</sup>。米国での 1945 年以降の免疫療法による死亡率は、Lockey, R F ら<sup>10</sup>や Reid M J ら<sup>11</sup>、最近では Bernstein, D. I. ら<sup>23</sup>によって広く検討されている。用法・用量に十分注意すればそのような反応はまれにしか起こらないが、アレルギー患者に対しては非常に強力であり、過量投与すればアナフィラキシー症状を引き起こしかねないことを念頭に置くこと。したがって、アレルギーを誘発し得るアレルギーエキスを投与する医師は、重度の反応の治療について理解し、それに備えておかなければならない。

全身反応は、次の症状を特徴とする。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。これらの症状がショックや死亡につながる場合もある。各投与後 20～30 分間は常に患者の状態を観察すること。低血圧の回復には血漿増量剤や昇圧剤が、気管支痙攣の回復には吸入気管支拡張剤や非経口アミノフィリンが必要となる場合がある。気管支拡張剤に反応しない重度の気道閉塞には、気管内挿管及び酸素吸入が必要となる場合がある。顕著な全身反応が発現したときは、注射部位より近位への止血帯使用及び 0.2～1.0 mL のエピネフリン注射（1:1,000）が推奨される。2 歳未満の小児への最大推奨投与量は 0.3 mL である。2～12 歳の小児への最大推奨投与量は 0.5 mL である。止血帯は緊縛したままにせず、15 分毎に 90 秒間ゆるめること。

反応を起こした次のエキスの治療量は、反応を惹起しなかった投与量まで減量し、その後の投与量はより時間をかけて（中間の希釈液を使用）増量していくこと。

## 過量投与

過量投与の典型的な徴候及び症状は、局所及び全身反応である。過量投与によって発現した反応の説明及び管理については、前述の「副作用」の項を参照のこと。

## 用法・用量

非経口製剤は、確認可能な溶液及び容器の場合、粒子状物質の混入や、変色がないか、投与前に目視検査する。エキス原液を希釈する際は、滅菌したアレルゲンエキス希釈用液、又は生理食塩液とヒト血清アルブミンを含む滅菌したアレルゲンエキス希釈用液のいずれかを使用することが推奨される。滅菌済みの使い捨てバイアルを用いて無菌操作で希釈する。通常は、皮内テスト又は免疫療法（初期及び維持期）に必要な濃度を得るために、10倍希釈を行う。例えば、0.5 mLの10,000 AU/mLエキスを4.5 mLの希釈用液で希釈し、5 mLの1000 AU/mLエキスを得る。必要に応じてさらに段階希釈を行い、適切な濃度に調製する。

アレルゲンの交差汚染を避けるため、別のアレルゲンエキスと混合する場合には注意が必要である。患者用の混合液を調合する際は、アレルゲン毎及び希釈用液毎に異なるシリンジを使用することが推奨される。

**診断** - 感受性を示す患者を診断する際、過去の症状とアレルゲンへの曝露は関連があるはずである。皮膚テストは、明確な既往歴と合わせて、患者の感受性の診断に利用する。

結果を記録する優れた方法は、皮膚反応部に透明テープを張り、まずは紅斑、次に膨疹の輪郭を油性ペンでなぞり、テープを剥がしたら患者の診療記録に張り付けることである。さらに、両反応の程度の実測値を記録することがより望ましい。実測値を得るには、①紅斑の最長径を測定する、②最長径の midpoint を決定する、③ midpoint を通り、最長径に対して 90°の角度の（直交する）直径を決定する、④直交する直径を測定する。これらの 2 つの測定値合計を紅斑径の合計（ $\Sigma E$ ）とする。同様の方法で膨疹径の合計も決定する。

患者の反応を、紅斑、膨疹の大きさに基づいて等級分けする。

皮膚（プリック、スクラッチ、穿刺）テスト：

最初に、プリック、スクラッチ、穿刺皮膚テストを、診断用のエキスをを用いて実施する。使用量は通常 1 滴とする。

ダニ (*D. farinae*) アレルギーと判断された 10 例の皮膚テスト試験において、10,000 AU/mL 含有溶液に対する穿刺テスト（bifurcated needle を使用）の結果（平均値）は、紅斑径の合計が 73 mm（範囲：43～138 mm）、膨疹径の合計が 17 mm（7～31 mm）であった。

ダニ (*D. pteronyssinus*) アレルギーと判断された 11 例の別の皮膚テスト試験において、10,000 AU/mL 含有溶液に対する穿刺テスト（bifurcated needle を使用）の結果（平均値）は、紅斑径の合計が 84 mm（範囲：56～112 mm）、膨疹径の合計が 20 mm（7～33 mm）であった。

以下に挙げるのは、皮膚テストの一般的指針である。器具や手法の違いが反応の大きさに影響を与えるため、反応の等級分けをする際は、器具の製造業者又は販売業者の取り扱い説明書に従うことが重要である。

- 0 膨疹：なし，紅斑：なし又は微小（直径 1 mm 以下）
- 1+ 膨疹：なし又は微小，紅斑：あり（直径 3 mm 以下）
- 2+ 膨疹：直径 3 mm 以下，又は，紅斑：直径 5 mm 以下
- 3+ 膨疹：直径 3～5 mm，紅斑：あり。偽足（pseudopodia）及びそう痒を伴う場合がある。
- 4+ そう痒を伴う，より大きな反応。疼痛を伴う場合がある。

皮内テスト：

26～27 ゲージのショートベベル針を用いて，前腕又は腕上部外側面に 0.05 mL の皮内テスト用液を皮内注射する。投与 10～20 分後，皮膚の膨疹反応を観察する。

前述のダニ（*D. farinae*）穿刺テストで反応を示した 10 例の皮膚テストにおいて， $\Sigma E = 50$  mm となった皮内投与量の平均値は，0.01 AU/mL（範囲：0.0003 未満～0.4 AU/mL）であった。

前述のダニ（*D. pteronyssinus*）穿刺テストで反応を示した 11 例の皮膚テストにおいて， $\Sigma E = 50$  mm となった皮内投与量の平均値は，0.006 AU/mL（範囲：0.0007 未満～0.05 AU/mL）であった。

皮内テストは，通常，1 AU 以下の希釈液から開始する。

皮内テストに使用するグリセリン含有エキスは，グリセリン濃度が 2%未満（体積）になるよう 25 倍以上に希釈する。グリセリンがこの濃度を超えると皮内テストで偽陽性の原因となる可能性がある。

紅斑径の合計が，0 又は膨疹径の合計と等しい場合，皮膚テスト陰性とする。陰性対照として希釈用液をテストし，皮膚反応の判定に採り入れる。

- 0 水疱（bleb）の大きさ：注射後の変化なし，紅斑：なし
- 1+ 水疱（bleb）の大きさ：注射後に増大，膨疹：直径 5 mm 以下，紅斑：あり
- 2+ 膨疹：直径 5～8 mm，紅斑：あり
- 3+ 膨疹：直径 8～12 mm，紅斑：あり。偽足（pseudopodia），そう痒，疼痛を伴う場合がある。
- 4+ そう痒及び疼痛を伴う，より大きな反応。反応部位周囲の皮膚にびまん性紅潮が伴う場合がある。

**免疫療法** - 免疫療法の開始量は，患者に注意深く皮膚テストを行って判定された感受性と直接関連している。感受性の程度（過敏度）は， $D_{50}$ （ $\Sigma E=50$  mm となる皮内投与量，3 倍濃度間隔で検討）を算出して決定される<sup>1</sup>。

一般的なルールでは，紅斑径の合計が 50 mm（皮膚テスト陽性，2+前後）となる投与量の，1/10 から開始される。例えば，患者が 1 AU/mL に対して 2+の皮内反応を示した場合，初回量は 0.1 AU/mL を 0.05 mL 以下となる。投与量は，0.5 mL に達するまで毎回 0.05 mL ずつ増量してもよい。0.5 mL に達しても有害な反応がみられなければ，次に 10 倍濃い希釈液を使用することが