

でき、0.05 mL から再度開始する（原液希釈液の調製方法については、「用法・用量」の項の最初の記載を参照のこと）。

アレルゲンエキスの耐用量が設定済みであれば、新たなエキスの初回量は、前回良好であった耐用量から 75%減量する（「使用上の注意」の項も参照のこと）。

免疫療法の早期段階における投与頻度は週に 1～2 回とし、徐々に間隔を 2 週に 1 回へと延ばしていく。一般的に、維持量は 2 週に 1 回～1 ヶ月に 1 回ほどしか投与されない。免疫療法を施行中の患者の改善は、厳密にモニタリングするべきである。改善を自覚できるとすれば、通常 3～5 年間の治療過程を要することがある。1 年間以上改善が不十分の場合は、免疫療法の中止を考慮すべきである。

皮下注射はできるだけ腕に行う。常に腕の同じ部位に交互に投与することで、患者によってはアレルゲンへの局所耐性が生じて重度の局所反応を予防できる可能性がある、という利点がある。

注射針を挿入後、注射液を投与する前にシリンジの内筒を少し引く。シリンジの中に血液が逆流した場合はシリンジとその中身を廃棄し、別の部位に再度注射すること。

エキス原液は、希釈して初期治療及び皮内テストに用いること。推奨希釈用液については、「用法・用量」の項の初めの記載を参照のこと。

標準的な無菌操作で希釈すること。新たなエキスを使用する場合その初回量は、前のエキスの投与量から少なくとも 50%～75%減量する。

本剤の希釈液及び非希釈液に関する安定性試験は終了していない。非希釈液は、推奨保存条件下で少なくともバイアルの表示上の使用期限までは、その力価を保持することが示されている。比較的短い期間（できれば 4 週間以内）に希釈液を使い切れるように、できるだけ少ない量の原液を希釈することが推奨される。

## 供給方法

皮膚テスト用：5 mL バイアル，グリセリン 50% (V/V) 含有 10,000 AU/mL

免疫療法用：10 mL，30 mL，50 mL バイアル入り原液，グリセリン 50% (V/V) 含有 10,000 AU/mL

**貯法：**アレルゲンエキスの安定性を維持するためには、適切な保存条件が不可欠である。原液及び希釈後のエキスは、使用中も含めて 2°C～8°C で保持し、凍結不可とする。バイアル表示上の使用期限が切れたものは使用しないこと。

# ALYOSTAL

## 皮内反応診断テスト

### 組成 (成分及び含量)

1 キット中に以下のものを含む。

- ・ 1 バイアル；凍結乾燥した(標準化または標準化されていない) アレルゲン抽出物。  
100 IR/mL または 100 IC/mL の濃度に調製する。
- ・ 4 バイアル；0.4%生理用水 4.5 mL
- ・ 1 セット；表示用のラベル。
  
- ・ IR (index of reactivity) とはアレルゲン抽出物の力価であり，100 IR/mL とは該当するアレルゲンに感作された 30 人の被験者を対象に，専用針である Stallerpoint® を用いてスキンプリックテストを行った際に，直径 7 mm の膨疹(幾何平均)を誘発する力価である。なお，これらの被験者では同時に 9%リン酸コデイン，または 10 mg/mL のヒスタミン塩酸塩のスキンプリックテストで陽性反応を確認した。
- ・ IC (index of concentration) とは，同族由来の標準化されているアレルゲン抽出物 100 IR/mL と，同様の製造工程で製造されたアレルゲン抽出物の濃度である。標準化されている同族のアレルゲン抽出物が存在しない場合は，100 IC/mL は医学的経験に基づき確立された濃度である。

本品の有効成分はマンニトールを加えた凍結乾燥品である (アレルゲン抽出物の項参照)。また，本品は添加物一覧の項に示す成分を含有する。

### 剤形

皮内反応試験用の凍結乾燥抽出物及び希釈液

### 臨床的特徴

#### 適応

診断用試験薬。I 型アレルギーを診断するため，アレルゲンに対する皮膚反応を示す。(Gell and Coombs classification における，IgE に依存した反応)

### 使用方法と診断

#### 使用方法

##### 原則

アレルゲンの濃度を増加させながら，皮内反応試験を実施する。

##### 溶液の準備

溶液は医療機関において用時調製する。

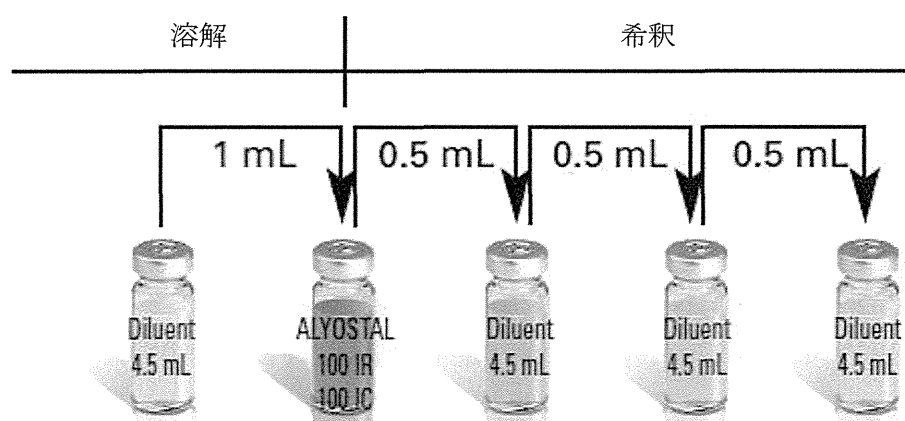
凍結乾燥抽出物を溶解した後のアレルゲン抽出物は 100 IR/mL または 100 IC/mL である。生理用水 1 mL を用いて希釈する。その後の希釈は 1:10 ずつ行う。

溶解及び希釈の表

原液	
バイアル 1	100 IR/mL または IC/mL
バイアル 2	10 IR/mL または IC/mL
バイアル 3	1 IR/mL または IC/mL
バイアル 4	0.1 IR/mL または IC/mL

重要事項：濃度が 0.1 IR/mL または IC/mL (Vial 4) まで希釈することを推奨する。

希釈の操作法を以下に示す。



溶液		100 IR/mL または 100 IC/mL のアレルギー溶液 1 mL	10 IR/mL または 10 IC/mL のアレルギー溶液 5 mL	1 IR/mL または 1 IC/mL のアレルギー溶液 5 mL	0.1 IR/mL または 1 IC/mL のアレルギー溶液 5 mL
推奨されるバイアルのラベル記載	コントロール	バイアル 1	バイアル 2	バイアル 3	バイアル 4

それぞれのバイアルはラベル貼付して区別すること。

#### テストの実施

- 試験は健康な皮膚で実施しなければならない。
- アルコールを染み込ませたパッドを用いて皮膚を消毒する。
- 26/100 針を用いた滅菌した使い捨て 1 mL 注射器を用いる。
- 皮内に 0.02-0.05 mL の溶液を注射し、直径約 3 mm の膨疹を誘発させる。

試験するアレルゲンは、最も希釈したアレルゲン溶液 (0.1 IR-IC/mL) から開始し、順次、高濃度の溶液を投与しなければならない。

#### 結果の判定

- 皮内投与後、20分以内に皮膚反応（膨疹及び発赤）が生じる。
- 膨疹及び発赤の大きさを測定する。
- 直径 6-7 mm 以上の膨疹が得られた場合には、一般的に陽性反応とされる。
- 皮膚描画症の場合には、陰性対照を含む全ての結果が陽性となるため、その結果は使用することはできない。
- テスト実施後 30 分間、患者の経過観察を行う。

#### 禁忌

- 試験を行う部位に皮膚損傷がある者（蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、湿疹、乾癬など）。
- 急性期のアレルギー反応を有している者
- 該当するアレルゲンに対するアナフィラキシーの病歴を有する者。
- 感染症を有する者
- ベータ遮断薬を使用している者（点眼などの局所投与を含む）
- 重症あるいはコントロール不良な喘息患者（理論値  $FEV1 \leq 70\%$ ）

#### 警告および使用上の注意

それぞれの注射後、全身性の反応のリスクがあり、死亡につながるおそれのある極めて重症なケース（アナフィラキシーショック）も発生しうることから、皮内反応試験は経験のある医師が、局所的及び全身的な反応が出現した場合の処置が行えるよう、必要な準備（注射型エピネフリンを含む）を行った上で実施する必要がある。

患者はアレルゲンの投与後、少なくとも 30 分間は医師の監視下に留めなければならない。

患者には医療機関から離れた後に、手のひらや足の裏を含む高度のそう痒、蕁麻疹様の皮疹、口あるいは口腔粘膜の腫脹、窒息感、呼吸困難、嚥下困難、悪心、嘔吐などの症状が発現した場合には、医師に連絡するよう、指導しなければならない。

皮内反応試験は健康な皮膚で実施しなくてはならない。そうでなければ、評価が不可能となるだけでなく、既存の皮膚疾患を悪化させる可能性がある。

皮内反応試験実施の際には、併用薬を使用していないか、非処方薬を含む他の薬剤を使

用しなかったか、患者に確認する必要がある。

#### 相互作用（薬剤，その他）

局所的，全身的に投与される薬剤の中には，皮膚反応に対して阻害作用を示し，皮内反応試験の結果に影響を与えるものがある．皮内反応試験を実施する前にこれらの薬剤の投与を中止しなければならない．

#### 休薬期間

- ・ 4日間；抗ヒスタミン薬，クロモン類，うっ血除去薬
- ・ 1週間；点鼻ステロイド，ロラタジン，デスロラタジン，抗ロイコトリエン薬
- ・ 2週間；ケトチフェン，三環系抗うつ薬，経口ステロイド10 mg 以上

#### 妊婦，授乳婦への注意

##### **妊婦**

全身性のアレルギー反応の危険性があることから，アレルゲン抽出物を用いた皮膚テストを妊婦に実施することは勧められない．

##### **授乳婦**

現在までに授乳婦及び乳児に対する有害な影響は報告されていない．

#### 運転及び機械操作などへの影響

皮内反応試験は運転及び機械操作能力に影響を与えない．

#### 副作用

皮内反応試験は稀に高度な局所性あるいは全身性のアレルギー反応を引き起こすことがある（喘息，蕁麻疹など）．

#### 過剰投与

試験方法に従わない場合（溶液の調製，増量など）には重篤なアレルギー反応を引き起こす可能性がある．

#### **製剤学的特性**

##### 添加物一覧

- ・ フェノール
- ・ マンニトール
- ・ 塩化ナトリウム
- ・ 注射用水

### 保管条件

#### 溶解前

冷蔵庫内に保管する (2 – 8°C)

#### 溶解後

溶解後は直ぐに使用することが推奨される。

### 使用期限

バイアルのラベル中に表示されている有効期限を超えた凍結乾燥アレルゲン抽出物，希釈液は使用してはならない。

### 一次包装における性状及び含有物

- 粉末状のアレルゲン抽出物が I 型白色ガラスバイアル (容量 12 mL) に充填されている。
- 希釈液は 4.5 mL の液量で I 型白色ガラスバイアル (容量 12 mL) に充填されている。

### 製造販売会社名

STALLERGENES S.A.

6, rue Alexis de Tocqueville  
92183 ANTONY Cedex  
France

### 更新日

2011 年 9 月

### アレルゲン抽出物

- ・ 室内塵ダニ : *Dermatophagoides farina*, *Dermatophagoides pteronyssinus*
- ・ イネ科植物花粉 : 5 種類のイネ科植物 (orchardgrass, timothy grass, sweet vernal grass, ray-grass, common meadow grass) の花粉.
- ・ 樹木花粉 : シラカンバ (*Betula pendula Roth*)
- ・ カビ: *Alternaria alternate*
- ・ 動物皮膚 : ネコ皮膚, イヌ皮膚

別添様式

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野）事後評価資料

研究課題：アレルギー疾患におけるダニ抗原標準化の研究

課題番号：H25-難治等(免)-一般-007

研究代表者：所属機関 日本医科大学大学院医学研究科

氏名 大久保公裕

研究分担者：所属機関 千葉大学大学院医学研究院

氏名 岡本美孝

所属機関 永田真

氏名 埼玉医科大学

所属機関 増山敬祐

氏名 山梨大学医学工学研究部

所属機関 高井敏朗

氏名 順天堂大学

所属機関 阪口雅弘

氏名 麻布大学

所属機関 永田真

氏名 国立相模原病院臨床研究センター

## 1 研究目的

アレルギー疾患は喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎とも増加している疾患である。花粉症のような季節性アレルギーも存在するが、共通するのは通年性アレルギーが多い。これらアレルギー疾患の診断（皮膚テスト）、治療（アレルギー免疫療法）において原因物質の同定は欠かせない診療項目である。原因物質、アレルギーは主要アレルギー *major allergen* が適切に含まれ、標準化されたものが疾患の標準的診断、治療に求められるべきであることが国際的ガイドラインである *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* や国内の鼻アレルギー診療ガイドラインにも記載されている。通年性抗原で喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎すべてに共通するアレルギーのダニがあるが、日本でこれらの診断、治療に使用されているものは混在アレルギーであるハウスダストHDである。もちろん混在物質であるためHDは標準化できず、アレルギー疾患において診断、治療に使用している現状は国際的にみても問題がある。このため、日本人のアレルギー疾患におけるダニの標準化が求められている。アレルギー標準化にはいくつかの方法があるが、実際にヒトでの試験が必須である。喘息、アレルギー性鼻炎患者に対する皮膚テストにより標準的な反応閾値を求め、その標準化されたアレルギーに対し主要アレルギー活性あるいはIgE結合活性をもとめ、標準アレルギーを決定し、アレルギー標準化とするものである。このアレルギー標準化は皮内テスト、スクラッチテストなどの診断、皮下注射によるアレルギー免疫療法、さらにこれから出現してくるであろう舌下免疫療法にも重要な役割を担うものである。これら標準化アレルギーは正しい診断、適正なアレルギー免疫療法による確実な患者治療を实践させる重要な課題であり、今後種々のアレルギーに対しての標準化の指標となり得るものである。この標準化は臨床医学、基礎医学の共同での日本独自で特色ある研究であり、前述のとおり今後につながる研究

と考えられ、日本で増加するアレルギー疾患診療において欠かせないものであり、国民への正しい診療を可能にするものと考えられる。実際の臨床医学での研究ではその倫理性は各診療施設での倫理委員会の審理を受けるが、実際に行われている皮膚テストを行うものであり、安全に施行可能である。

## 2 研究方法

アレルギーの標準化には *in vivo* の試験と *in vitro* の試験が組み合わせて行われる。しかし各国で行われている標準化は多くは *in vitro* の試験のみであり、主として製薬会社によって行われているのが現状である (*Standardization of house dust mite extracts in Korea. Allergy Asthma Immunol Rs* 4: 456-50, 2012.)。日本においては国内での初めての標準化を日本アレルギー学会主導で行われ、「特異的減感作療法のための標準化スギ花粉エキス (TO-194) アレルギー活性における現有製品との比較. 耳鼻と臨床 45: 245-250, 1999」にて報告された。この方法論は日本独自であり、日本アレルギー学会により *Japanese Allergology Unit (JAU)* と力価の単位が決定された。標準化されたアレルギーを標準品と定め、以降この標準品との一致性により抗原エキスが作成されるのである。一般的には標準品の力価は皮膚テストによって決定されるが、前述のとおり国際的にみると *in vitro* 試験のみで、皮膚テストが行われていない事が多い。我々は以前にも行ったこの標準化手法を用いて、ダニの抗原エキスを標準化しようと試みている。現有の二つのダニ抗原エキスをを用いた皮膚テストを行い、標準品の候補を挙げて、*in vitro* 試験で検証を行う。皮膚テストでは3倍希釈の細かい希釈倍率の抗原エキスでの閾値検査であり、患者の閾値を同定し、その濃度を1 JAUとおく。一方、標準品でないエキスの力価は *in vitro* 試験による標準品との比較により決定される。*in vitro* 試験として、主要アレルギー含量を指標とする方式とIgE結合活性を指標とする方式の2方式があり、それぞれ一長一短がある。主要アレルギー方式は、血清が不要かつ高い再

現性が期待できるが、我が国の患者血清を用いた場合のIgE結合活性との整合性は不明である。我々は基礎的な検討として両方の研究を行い、標準品の品質を決定する。

平成25年度の検討

多施設における皮膚閾値テストによる数種のダニアレルゲンエキスからの標準品の決定とJAUの単位を決定する。

各種ダニ抗原エキスに対し、主要アレルゲン含量を指標とする標準化とIgE結合活性を指標とする標準化を行う。そしてどちらがダニアレルゲン標準化にふさわしいか決定し、最終的な基礎的標準化とする。以上、臨床的、そして基礎的なダニ抗原エキスの標準化を単年度で行うものである。

(倫理面への配慮)

アトピー性喘息、アレルギー性鼻炎を対象とする臨床的研究では目的・方法を十分に説明して同意を得る。またこれは各施設の倫理委員会の承認を得て行うものとする。特に今まで皮膚閾値検査を施行していない施設の場合には治療内容を十分に納得したボランティアを対象とする。また患者の個人情報に関してはケースカード上からは個人が特定できないように配慮し、臨床データとの関連性には匿名連結方式で管理する。

### 3 研究結果

#### ①in vivo試験

検査実施症例は52症例で、51症例が解析対象者となった。平均のRASTスコアはコナヒョウヒダニ3.31、ヤケヒョウヒダニ3.18だった。Standardized Mite Extracts Mixed Miteに対する皮膚反応閾値検査は平均閾値-13.22であった。この結果-13~-15までは標準品100,000JAU/mlが同定された。結果として閾値である100,000JAU/mlの-13.22乗は0.049JAU/mlとなった。

#### ②in vitro試験

9月中に回収できた血清(10例)を用いて作製したプール血清と、8種のダニエキスをを用いた試験を行った。IgE結合阻害試験により算出したエキスの相対力価とグループ1主要アレルゲン(Der 1量=Der f 1+Der p 1)との相関は極めて高かった。Der 1+Der 2量との相関係数とほとんど変わらず、Der 1量のみで相対力価が説明可能。よってDer 1量によってエキス力価を標準化するという当初方針の正当性が担保された。Der 1量測定のためのELISAの測定系としては、相模原の測定系を用いても、Indoor社のものを用いても大きな差は無かった。

### 4 考察

日本において増加するアレルギー疾患の正しい診断、確実な治療をすることは国民の健康に対して重要なことである。花粉症のような季節性アレルギーも存在するが、それぞれのアレルギー疾患で共通するのは通年性アレルギーが多い。この診断(皮膚テスト)、治療(アレルゲン免疫療法)において原因物質の同定は欠かせない診療項目である。原因物質、アレルゲンは主要アレルゲンmajor allergenが適切に含まれ、標準化されたものが疾患の標準的診断、

治療に求められるべきであることが国際的ガイドラインであるAllergic Rhinitis and its Impact on Asthmaや国内の鼻アレルギー診療ガイドラインにも記載されている。通年性抗原で喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎すべてに共通するアレルゲンのダニがあるが、日本でこれらの診断、治療に使用されているものは混在アレルゲンであるハウスダストHDである。このアレルゲン標準化は皮内テスト、スクラッチテストなどの診断、皮下注射によるアレルゲン免疫療法、さらにこれから出現して来るであろう舌下免疫療法にも重要な役割を担うものである。混在物では主要アレルゲン濃度などの規定がなく、各ロットにおける濃度の違いがアナフィラキシーなどの重大な問題を生じさせるものである。このように今回のダニアレルゲンの標準化は正しい診断、適正なアレルゲン免疫療法による確実な患者治療を実践させる重要な課題であり、今後種々のアレルゲンに対しての標準化の指標となり得るものである。

### 5 評価

#### 1) 達成度について

ダニの標準化が日本独自の方法として患者での皮膚反応閾値を用いたin vivo試験と患者血清を用いたIgE結合阻害試験でのin vitro試験の両方が行われた。この結果、ダニ抗原を標準化できたので、試験の達成度は100%であると考ええる。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

アレルギー疾患診療における抗原の標準化は適正な医療を考えるうえで、診断、治療において重要である。ダニアレルギー診断、皮下注射や舌下によるアレルゲン免疫療法においても重要な検討であった。またこの標準化の方法論は日本独自のものであり、国際的にみても独特な患者立脚型の標準化と言える。

#### 3) 今後の展望について

このアレルゲン標準化の方法論を持って、今後の新たなアレルゲンに関しても標準化していきたい。

#### 4) 研究内容の効率性について

日本アレルギー学会主導の試験としてin vivo試験とin vitro試験が6か月以内という非常に速いスピードで行われた。これを考えると非常に効率的に試験が終了したと言える。

### 6 結論

アレルギー疾患診療における抗原の標準化は適正な医療を考えるうえで、診断、治療において重要である。今回、我々は通年性アレルギー性鼻炎や喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患共通の通年性アレルゲンであるダニの標準化を行った。その結果Standardized Mite Extracts Mixed Miteは日本において100,000 JAU (Japanese Allergology Unit) と診断され、その結果はin vitroの研究でも支持された。これからのアレルギー診断、皮下注射や舌下によるアレルゲン免疫療法においても重要な検討であり、どのような抗原が日本に輸入されても標準品があれば、新しい抗原エキスもJAUに読み替える事が可能になり、診療の幅が広がった。

### 7 研究発表



1) 国内		それ以外（レビュー等）の発表	0件
		そのうち主なもの	
件	口頭発表	論文発表	
		すべてが未発表です	
	原著論文による発表	学会発表	
	それ以外（レビュー等）の発表	すべてが未発表です	
	そのうち主なもの		
	論文発表		
	すべてが未発表です		
	学会発表		
	すべてが未発表です		
	2) 海外		
	口頭発表		0件
	原著論文による発表		0件
		8 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）	
		1 特許取得	
		なし	
		2 実用新案登録	
		なし	
		3 その他	
		なし	

