

# 臨床研究実施計画書

## 「HDMアレルギーエキス標準品候補品 を用いた皮内閾値検査」

[ 研究代表者 ]

山梨大学大学院医学工学総合研究部

耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

教授 増山敬祐

1. 研究課題名：「HDMアレルギーエキス標準品候補品を用いた皮内閾値検査」

2. 研究期間：倫理審査委員会承認後～2014年3月31日

3. 研究組織

研究代表者：社団法人日本アレルギー学会アレルギーと免疫療法専門部会  
                  部会長 増山敬祐  
                  (山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授)

| 研究責任者 | 共同臨床研究機関名                       |
|-------|---------------------------------|
| 大久保公裕 | 日本医科大学耳鼻咽喉科 教授                  |
| 岡本美孝  | 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授     |
| 永田 真  | 埼玉医科大学呼吸器内科 教授                  |
| 増山敬祐  | 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授 |

4. 背景と臨床研究計画根拠

アレルギーエキスは当該アレルギーの粗抽出エキスであることから、一定の品質を維持管理するために標準化の作業が必須となっている。

本邦においては、まず初めにスギ花粉から得られたアレルギーエキスについて、一般社団法人日本アレルギー学会（以下、JSA）が標準化を行い<sup>(1)</sup>、その標準化に基づいた皮下注射の製品（以下、SCIT製品）が販売されている。

今般、室内塵ダニ（以下、HDM）のアレルギーエキスが複数の企業により本邦にて開発されることとなり、品質の維持管理の必要性に加えて、それら複数の企業の製品間における力価の比較の観点からも、HDMアレルギーエキスの標準化の必要性が生じた。

JSAは、HDMアレルギーエキスの標準化に際して、スギ花粉アレルギーエキスの標準化において採択した手法に則った標準化を行うこととし、HDMアレルギー標準品候補品を用いてHDM感作陽性者への皮内閾値検査（以下、皮内検査）を行い、アレルギー活性を同定することとした。

5. 目的

日本におけるHDMアレルギーエキスの標準品候補品を用いて、HDM感作陽性者に皮内検査を行い、各被験者における反応閾値を求める。また、HDM感作陽性者から採血を行い、標準プール血清を作製する。

本臨床研究の結果を用いて、JSAは、標準品候補品の被験者平均閾値を求め、標準品候補品のJapanese allergy unit（JAU）を決定する。

## 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<br><i>Dermatophagoides pteronyssinus</i><br>(商品名；ALYOSTAL Intradermal Reaction diagnostic test) | Stallergenes |
| 2-2 | Freeze-dried allergen extract<br><i>Dermatophagoides farina</i><br>(商品名；ALYOSTAL Intradermal Reaction diagnostic test)        | Stallergenes |
| 3*  | Physiological diluent<br>(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

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

年齢：同意取得日の満年齢が 20 歳以上、50 歳以下の者

性別：男女

入院・通院の別：不問

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

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

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 遮断薬
- ・30日以内：全身性免疫抑制剤
- ・90日以内：抗体薬

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

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

重症の喘息症状を有する者

エピネフリンに対する過敏症の既往のある者

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

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

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，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 farinae* (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，3倍希釈系列のエキスを作製する。（ $3^{-19}$ 倍希釈まで）

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。

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 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。

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

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）

選択基準：適格性結果

除外基準：抵触性結果

皮内検査：検査結果

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）

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 | 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

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

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

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. 個人情報の保護方法,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