

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金

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（H25-難治等(免)-一般-007）

結果報告書

室内塵ダニアレルゲンエキス標準品候補品を用いた皮内閾値検査

(試験計画書番号：HDM-STD-01)

臨床研究報告

In vitro 試験による室内塵ダニアレルゲンエキス標準品候補品の評価及び力価評価のため

の代替 in vitro 試験方法の検討

試験報告

## 1. 緒言

アレルゲン（抗原）は、主要アレルゲンが適切に含まれ、標準化されたものが疾患の診断、治療に必要であるとして、国際的ガイドラインである ARIA（Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma）等に記載されている。しかし、世界的にもその力価単位が異なり、これは各国のアレルゲン作製の状況が異なるためである。実際には患者のアレルゲンに対する反応性から設定した単位ではなく、主要アレルゲン濃度や患者プール血清だけへの反応性から、AU（Allergy Unit）や BAU（Bioequivalent Allergy Unit）など様々な単位が設定され、国際的に販売されており、統一されていない。

本邦では固有のアレルゲンであるスギ花粉の標準化が 1996 年に一般社団法人日本アレルギー学会（以下、JSA）で行われた。スギ花粉症患者に 3 倍希釈系列で皮膚反応閾値検査を行い、皮膚反応からスギ花粉アレルゲンの標準品を 10,000 JAU（Japanese Allergy Unit）/mL と決定し、以降標準品に含まれる主要アレルゲン量を基準に、スギ花粉アレルゲンの力価が設定されている。

喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎等の原因アレルゲンとして知られる室内塵ダニ（以下、HDM）アレルゲンは国際的に見ても重要なアレルゲンであり、日本における診断、治療を適切に行うためにも、日本人患者の皮膚反応に基づく標準品の力価設定が必要であると判断し標準化の臨床研究を行った。

また、標準化に際しては、in vitro 試験による標準品の物性評価と HDM アレルゲンエキスの力価管理のための代替 in vitro 試験法の設定が必要であることから、in vitro 試験による検討も並行して行った。

## 2. HDM のアレルゲン

本邦の一般家庭においてアレルギーが問題となるダニは、主にチリダニ科の 2 種のヒョウヒダニ コナヒョウヒダニとヤケヒョウヒダニである。チリダニ科のダニは温暖湿潤な気候地域に特に多く、気温 25℃、相対湿度 75%前後で最もよく繁殖することから、本邦のような気候帯は繁殖に適していると言える。

2 種のヒョウヒダニはアレルゲンの研究が進み、既に多くのアレルゲンが同定されて報告されているが、ヒョウヒダニの最重要アレルゲンはコナヒョウヒダニの Der f 1 及び Der f 2 と、ヤケヒョウヒダニの Der p 1 及び Der p 2 であるとされている。

コナヒョウヒダニとヤケヒョウヒダニの対応するアレルゲンは非常に高い構造的類似性を示し、アミノ酸配列は Der f 1 と Der p 1（以下、Der 1）の間及び Der f 2 と Der p 2（以下、Der 2）の間で 80～90%が一致しており、非常に強く交叉反応することが知られている。そのため、臨床的には分けて考える必要はないとされている。また、特に Der 2 では、混合されたサンプルでの分離同定が困難ということもあり、分けずに評価される場合もある。

## 3. 背景と試験計画

## (1) 標準化の基本方針

<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（基本方針）>

標準品となるアレルギーエキスを選定する。

一定の実施基準に基づく皮膚テストによって標準品の力価を設定する。このとき、力価は全てのアレルギーに共通する単位を用いる。

In vitro の力価測定法の評価を行い、これらの方法によってアレルギーエキス本来の生物学的活性を正しく反映する値が得られるかどうかを確認する。

定められた in vitro の力価測定法で市販エキスの力価を測定し、その力価が一定の許容範囲内で標準品と一致していれば、そのロットのエキスは標準品と同等の力価であると表示することができる。

なお、今回行った HDM アレルギーエキスの標準化において、標準品となるアレルギーエキスは、臨床試験を実施することから、注射剤として臨床使用が可能な薬剤でなければならなかった。また、国内で承認される予定があるものの中から選ばれるべきとの意見が出された。これらの条件を満たす薬剤として、協力企業が開発中の HDM アレルギーエキスのひとつが標準品の候補品として選定された。

## (2) 臨床研究（in vivo 試験）

### 1) 計画の背景

本邦においては、スギ花粉から得られたアレルギーエキスについて、JSA が標準化を行い、その標準化に基づいた皮下注射の製品が販売されている。

今般、HDM 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、早急に HDM アレルギーエキスの標準化を行う必要性が生じた。

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。

### 2) 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。

本試験の結果を用いて、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。

### 3) 実施医療機関

埼玉医科大学 呼吸器内科

千葉大学医学部 耳鼻咽喉科

### (3) in vitro 試験

#### 1) 計画の背景

アレルギーエキスの力価を評価する方法として、現在 2 通りの方法が考えられる。

一方は IgE 結合阻害活性を指標とした「総アレルギー活性」(以下、Total potency) に基づく方式(以下、Total potency 方式)であり、他方はメジャーアレルギー含量に基づく方式(以下、メジャーアレルギー方式)である。

Total potency 方式、メジャーアレルギー方式ともに、標準品を各アレルギー製造業者に提供することが必要となるが、Total potency 方式の場合には、更に標準血清の提供も必要となる。各アレルギー製造業者は提供された標準血清を用いて標準品との比較を ELISA inhibition test で行い、製品の Total potency を決定し、力価のコントロールを行う。

メジャーアレルギー方式の場合は、標準品中のメジャーアレルギー含量を決定し、公開する必要がある。各アレルギー製造業者はその標準品をスタンダードとして用いて ELISA にて製品中のメジャーアレルギー含量を測定し、力価のコントロールを行うことになる。

両方式に相関性が認められるのであれば、標準血清が不用なメジャーアレルギー方式が利便性に優れており、更に HDM のメジャーアレルギーの中でも、Der 1 アレルギー量だけの濃度に基づいた標準化が妥当であれば、最も利便性に優れている。

複数のアレルギー製造業者により統一した単位：JAU での力価表記が行われるためにはより利便性の高い方法が好ましいと考え、その主旨に則って試験計画を行い実施することとした。

#### 2) 目的

標準品候補品のメジャーアレルギー含量の測定を行い、同定する。

また、各種 HDM アレルギーエキスをを用いて、total potency と良く相関するメジャーアレルギーを調査し、メジャーアレルギー方式での代替 in vitro 測定法の提案を行う。

#### 3) 実施施設

国立病院機構相模原病院  
麻布大学獣医学部

### 4. In vivo 試験

#### (1) 臨床研究計画要約

デザイン	非盲験、陰性対照
薬剤(標準品候補品)	標準品候補品 HDM アレルギーエキス 対照液：診断用アレルギー皮内エキス対照液「トリイ」
薬剤投与濃度	0.005% 日局ポリソルベート 80 添加診断用アレルギー皮内エキス対照液「トリイ」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。 投与は希釈倍率 $3^{-19} \sim 3^{-7}$ までとする。
投与方法及び投与量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与量：0.02mL</li> <li>・ 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。</li> </ul> <p>初回投与濃度：標準品候補品 HDM アレルゲンエキス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。</p>
判定基準	<p>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。</p> <p>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。</p>
目標症例数	52 例
評価項目	閾値
調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 皮内検査：投与部位の膨疹径及び発赤径</li> <li>・ 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 抗体測定（RAST 法）</li> <li>・ 有害事象</li> </ul>
その他の調査等	<p>(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）</p> <p>(2) 選択基準：</p> <p>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</p> <p>年齢：同意取得日の満年齢が 20 歳以上、50 歳以下の者</p> <p>性別：男女</p> <p>入院・通院の別：不問</p> <p>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）</p> <p>(3) 除外基準：</p> <p>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</p> <p>皮内検査実施日前に以下の薬剤を使用している者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 7 日以内：全身性抗ヒスタミン薬、全身性 刺激薬、全身性 刺激薬、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</li> <li>・ 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</li> <li>・ 21 日以内：非選択的 遮断薬</li> <li>・ 30 日以内：全身性免疫抑制薬</li> <li>・ 90 日以内：抗体薬</li> </ul> <p>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</p>

	<p>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  重症喘息の者  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</p>
標準プール血清の作製	<p>採血（血清採取用）  HDM 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 採血量：20mL</li> <li>・ 採取方法：採血用シリンジにて静脈血を採取する。</li> <li>・ 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。</li> </ul>

(2) 研究結果

1) 採否

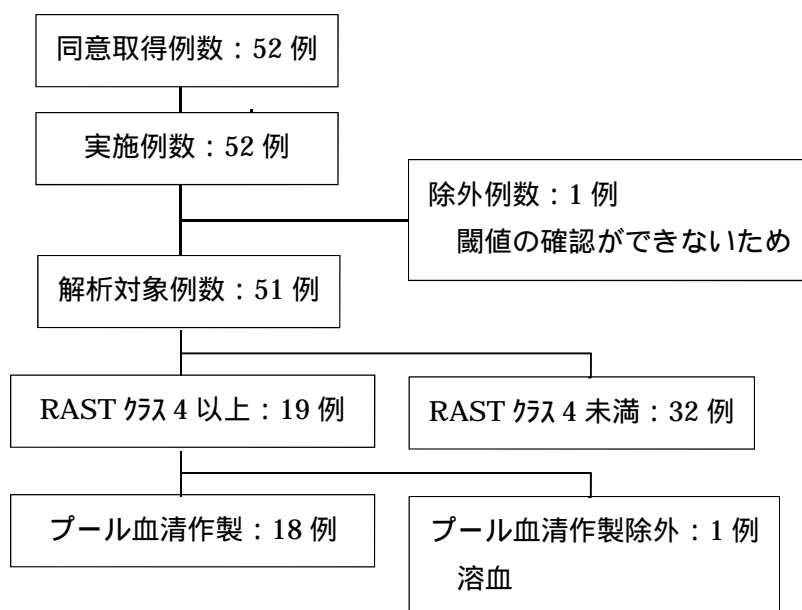


図 3.(2)1)-1 被験者の採否

2) 被検者背景

性別：

	男性	女性
例数	24	28

年齢：

20 歳以上 30 歳以下	20 例
31 歳以上 40 歳以下	25 例
41 歳以上 50 歳以下	7 例
平均値 ± SD	32.9 ± 6.5 歳

原疾患

	通年性アレルギー性鼻炎	喘息	健康人・原疾患なし	その他
例数	33 5(喘息合併) 4(アレルギー花粉症合併)	4	5	1(咳喘息)
合計	42	4	5	1

3) 結果

結果

閾値、RAST スコアの一覧を「表 3.(2)3)-1 結果一覧」に示した。

閾値



平均値 ± SD : -13.22 ± 1.43

閾値の度数分布を「図 3.(2)3) -1 被験者閾値別頻度」に示した。

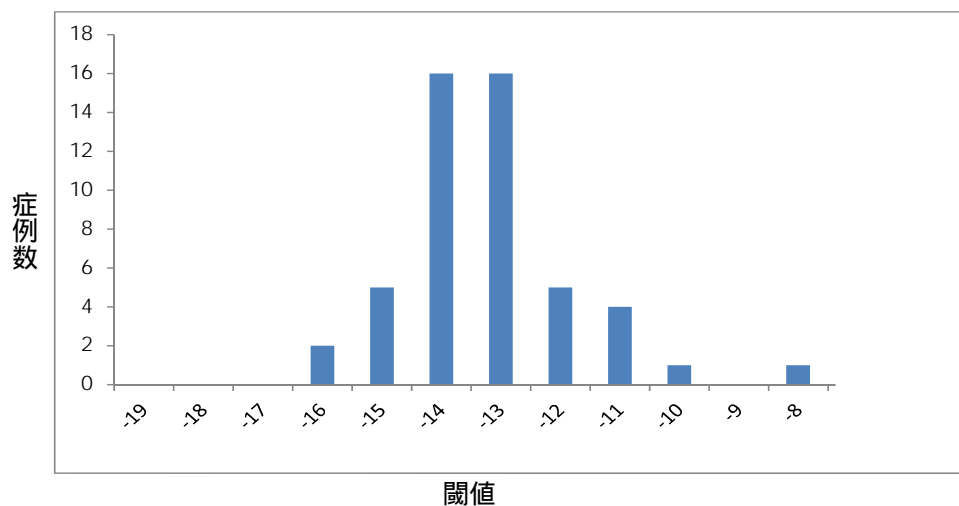


図 3.(2)3) -1 被験者閾値別頻度

コナヒョウヒダニ IgE RAST スコア

平均値 ± SD : 3.31 ± 1.00

閾値との関係について、「図 3.(2)3)-1 閾値と RAST スコアの関係」に示した。

ヤケヒョウヒダニ IgE RAST スコア

平均値 ± SD : 3.18 ± 1.03

閾値との関係について、「図 3.(2)3)-1 閾値と RAST スコアの関係」に示した。

プール血清

RAST スコア 4 以上 19 例から採血を行い、血清分離を行った結果、1 例が溶血していたため、残り 18 例にてプール血清を作製した。

作製されたプール血清量は、72mL であった。

表 3.(2)3)-1 結果一覧

番号	RAST Der p	RASTDer f	閾値希釈倍率指数	閾値(AU/mL)	閾値 (JAU/mL)
1	2	2	-11	0.05645	0.565
2	3	3	-14	0.00209	0.021
3	2	3	-12	0.01882	0.188
4	3	4	-13	0.00627	0.063
5	4	4	-16	0.00023	0.002
6	2		-14	0.00209	0.021
7	3	3	-13	0.00627	0.063
8	3		-15	0.00070	0.007
9	2		-14	0.00209	0.021
10	6		-15	0.00070	0.007
11	3	3	-15	0.00070	0.007
12	1	2	-12	0.01882	0.188
13	5	5	-14	0.00209	0.021
14	5	4	-15	0.00070	0.007
15		3	-11	0.05645	0.565
16	4	5	-14	0.00209	0.021
17	2		-13	0.00627	0.063
18		4	-14	0.00209	0.021
19	4	4	-14	0.00209	0.021
20	2	2	-13	0.00627	0.063
21	4	4	-14	0.00209	0.021
22	3	3	-14	0.00209	0.021
23	2	2	-11	0.05645	0.565
24	4	4	-13	0.00627	0.063
25	3	3	-14	0.00209	0.021
26	2	2	-10	0.16935	1.694
27	3	3	-13	0.00627	0.063
28	2	1	-8	1.52416	15.242
29	4	4	-14	0.00209	0.021
30	3	3	-13	0.00627	0.063
31	3	3	-13	0.00627	0.063
32	4	4	-14	0.00209	0.021
33	3	4	-14	0.00209	0.021
34	3	3	-15	0.00070	0.007
35	3	3	-15	0.00070	0.007
36	4	5	-12	0.01882	0.188
37	3	3	-13	0.00627	0.063
38	3	3	-13	0.00627	0.063
39	5	5	-13	0.00627	0.063
40	4	4	-13	0.00627	0.063
41	3	3	-11	0.05645	0.565
42	4	5	-14	0.00209	0.021
43	4		-14	0.00209	0.021
44	5	5	-14	0.00209	0.021
45	2	2	-13	0.00627	0.063
46	3	3	-13	0.00627	0.063
47	3	3	-13	0.00627	0.063
48	2	2	-12	0.01882	0.188
49	4	4	-13	0.00627	0.063
50	3	3	-12	0.01882	0.188
51	2	2	-14	0.00209	0.021
平均値	3.18	3.31	-13.22	0.00495	0.049

閾値 (AU/mL): 閾値の希釈倍率を考慮した濃度を FDA 標準化単位 AU/mL で表した値

閾値 (JAU/mL): 閾値の希釈倍率を考慮した濃度を本剤が 100,000JAU/mL になったと仮定して JSA 標準化単位 JAU/mL で表した値

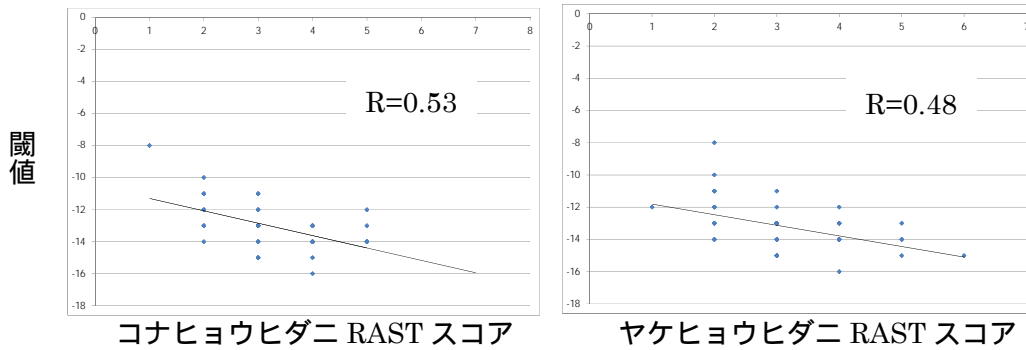
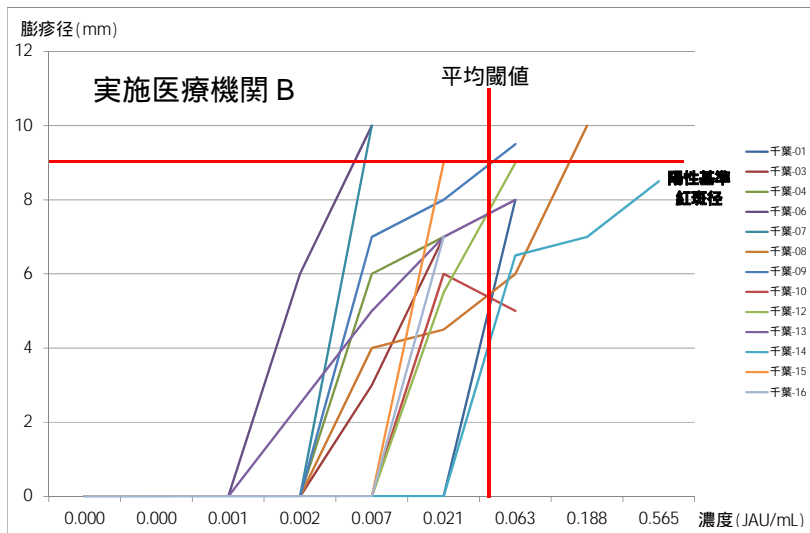
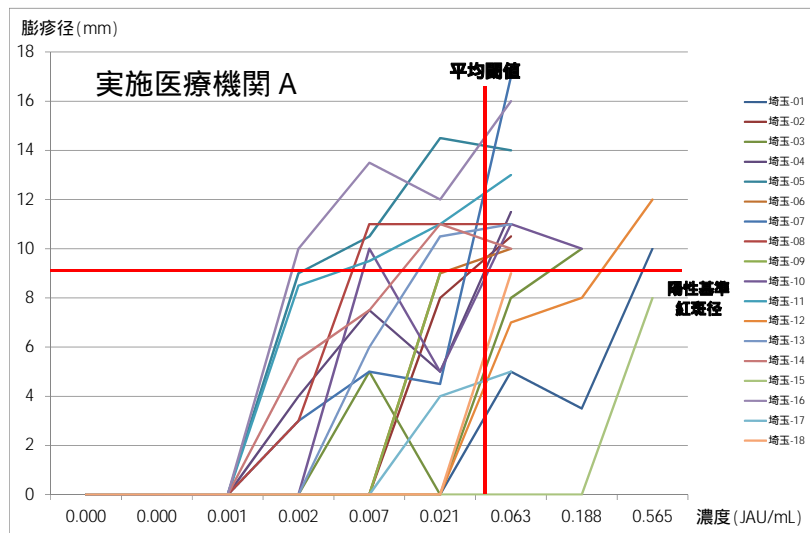
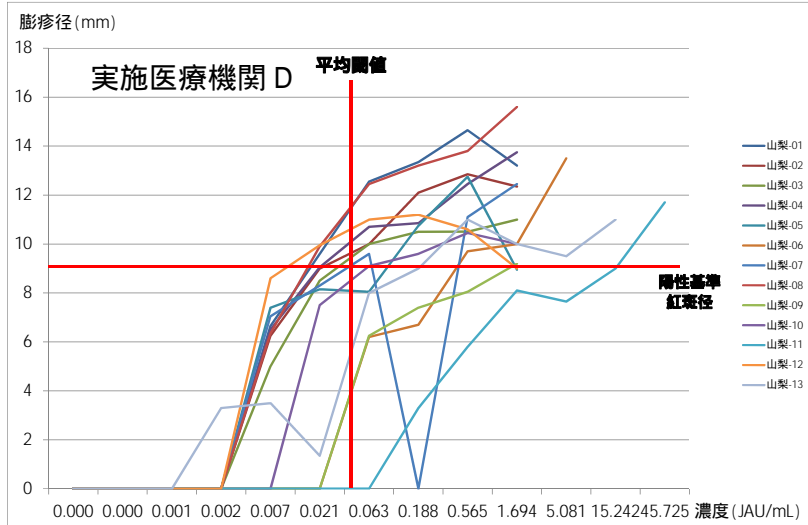
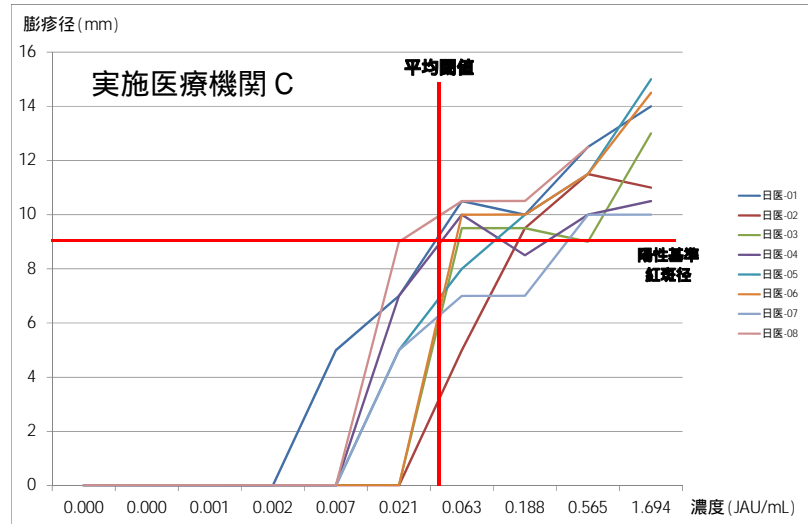


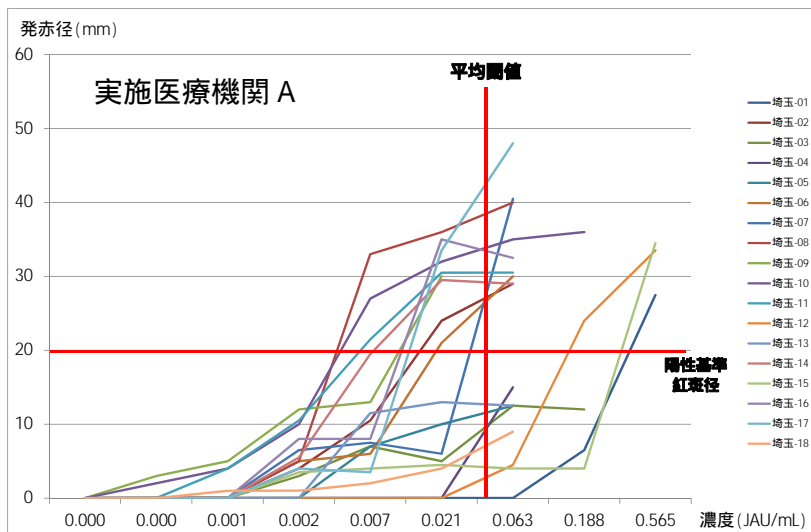
図 3.(2)3)-1 閾値と RAST スコアの関係

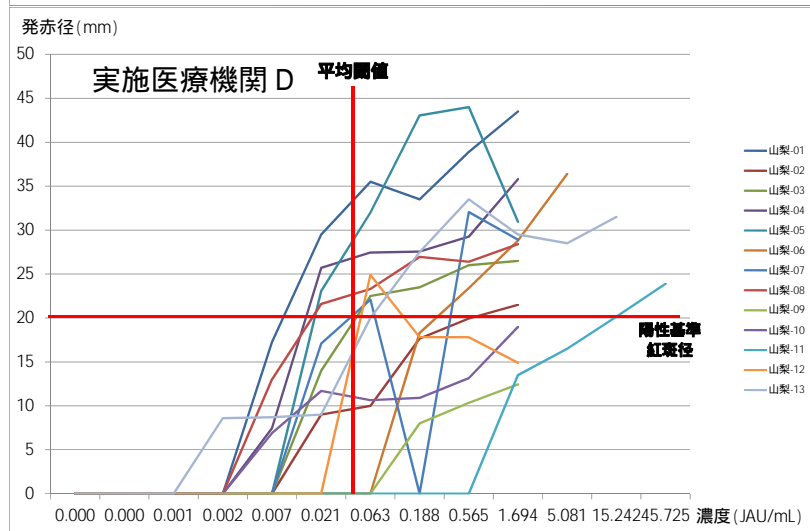
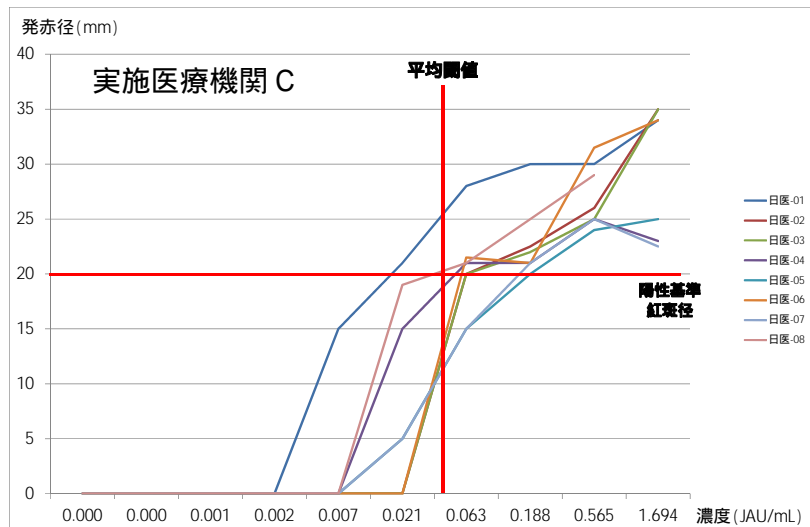
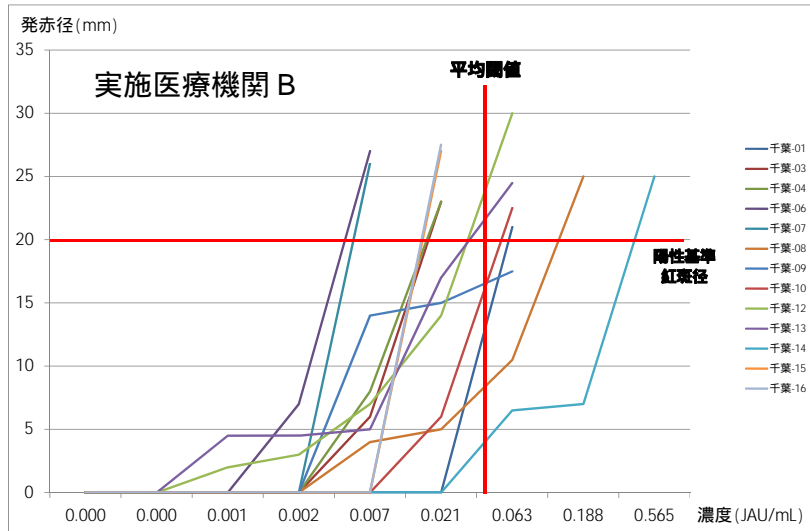
被験者別膨疹径曲線





被験者別発赤径曲線





(3) 考察

1) 標準品候補品の活性

標準品候補品の閾値の3倍希釈倍率の指数の平均値は、-13.22であった。このことはスギ花粉エキス標準化時に決められた方針に基づくと、-13~-15の範囲に入ることから、100,000JAU/mLに相当する。

2) 閾値とIgE RASTスコアの関係

希釈倍率が3倍間隔であること及びRASTスコアが6段階であることから、細かな変動を確認することができず、関係性の検証は困難であるが、RASTスコアが高いほど閾値濃度が低下する負の相関の傾向を確認することができた。

(4) 添付資料

1) 結果全データ一覧

2) 臨床試験実施計画書 室内塵ダニアレルゲンエキス標準品候補品を用いた皮内閾値検査(実施計画書番号:HDM-STD-01)第1版(作成年月日:2013年7月23日)

3) 症例報告書 室内塵ダニアレルゲンエキス標準品候補品を用いた皮内閾値検査(実施計画書番号:HDM-STD-01)第1版(作成年月日:2013年7月23日)

4) 試験に参加頂くにあたって 室内塵ダニ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(案)

5) 室内塵ダニアレルゲンエキス標準品候補品を用いた皮内閾値検査 薬剤調製に関する手順書(試験実施計画書番号:HDM-STD-01)(作成年月日:2013年7月23日)

6) 室内塵ダニアレルゲンエキス標準品候補品を用いた皮内閾値検査 データ取り纏めに関する手順書(試験実施計画書番号:HDM-STD-01)(作成年月日:2013年9月23日)

(5) 参考文献

安枝ら、アレルギー1996;45(4):416-421

5. In vitro 試験

(1) 試験計画要約

試験内容	<p>1)メジャーアレルゲン含量の測定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Der f 1</li> <li>・ Der p 1</li> <li>・ Der 2 ( Der f 2 と Der p 2 の合計量 )</li> </ul> <p>検量線：92DF 及び 92DP にて作成 ( 相模原病院にて作製したコナヒョウヒダニ由来アレルゲン及びヤケヒョウヒダニ由来アレルゲン。 同施設において精製した Der f 1、 Der p 1、 Der f 2 及び Der p 2 を用いて、 92DF 及び 92DP の Der 1 含量及び Der 2 含量は決定済み )</p> <p>測定系：相模原病院にて確立した Der f 1、 Der p 1 及び Der 2 を測定できる ELISA による測定系</p> <p>2)Total potency の測定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 固相化に標準品候補品を用いた場合の inhibition 法での測定</li> <li>・ 固相化にエキス C を用いた場合の inhibition 法での測定</li> </ul> <p>用いた血清は in vivo 試験に参加した被験者の血清( HDM 特異的 IgE 抗体スコアが 4 以上であった 10 名の血清を混合した血清 )</p>
薬剤	<p>標準品候補品 HDM アレルゲンエキス及びその他の入手可能な HDM アレルゲンエキス 9 種 ( エキス A ~ I ) ( エキス名はブライド化してある )</p> <p>FDA 標準品 1 種、 海外製品 1 種及び JSA アレルゲンと免疫療法専門部会の協力企業である鳥居薬品株式会社、 塩野義製薬株式会社からの提供を受けた 7 種の合計 9 種のエキス。</p>

(2) 試験結果

1) メジャーアレルゲン含量の測定

表 4.(2)1)-1 各 HDM アレルゲンエキス中のメジャーアレルゲン濃度

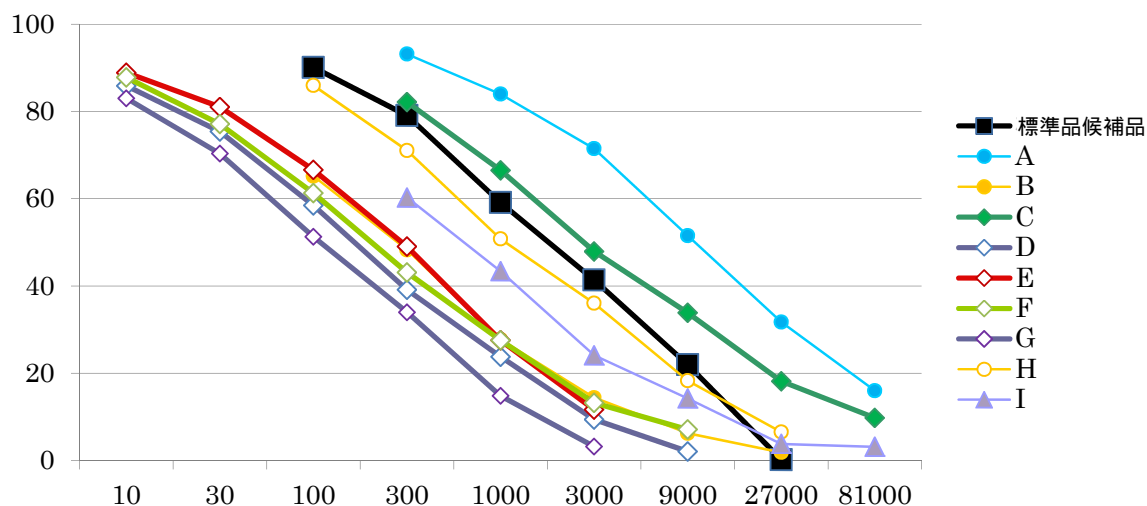
エキス 名称	Der p 1	Der f 1	Der 1	Der 2	Der 1 +Der 2	Der 1 /Der 2
標準品 候補品	28.2	14.1	42.3	55.5	97.8	0.76
A	80.0	54.2	134	254	388	0.53
B	2.69	0.98	3.67	6.76	10.4	0.54
C	30.9	52.7	83.6	45.8	129	1.83
D	3.59	2.50	6.09	2.38	8.47	2.56
E	3.58	5.26	8.84	2.67	11.5	3.31
F	2.27	5.45	7.72	3.28	11.0	2.35
G	2.26	2.36	4.62	2.84	7.46	1.63
H	16.7	16.3	33.0	19.6	52.6	1.68
1	10.1	2.54	12.6	11.3	23.9	1.12

単位:  $\mu\text{g/ml}$  ( Der 1/Der 2 についてのみ比率)

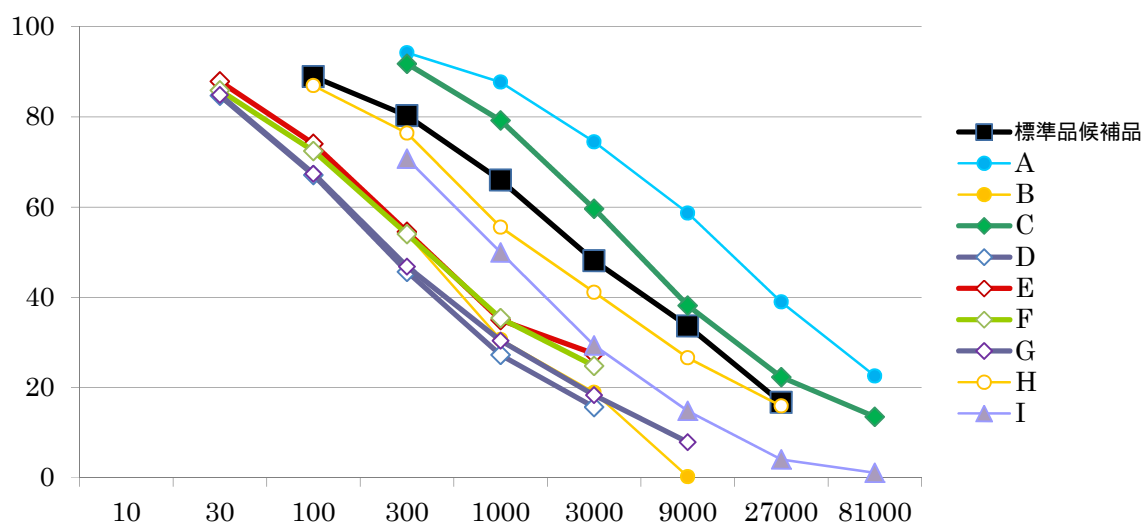
2) Total potency の測定

各エキスの方価

標準品候補品を固相化し、プール血清を反応させたのち結合した IgE を検出する ELISA 系を用い、各エキスの添加による IgE 結合阻害試験を行った。固相化するエキスとしては標準品候補品以外にエキス C を用いた試験も行った ( 図 4.(2)2 ) )



固相化に標準品候補品を用いた結果



固相化にエキス C を用いた結果

図 4.(2)2) IgE 結合阻害活性の測定

凡例：阻害活性をテストしたエキス。横軸：阻害のために添加した被験エキスの希釈率。



縦軸：それらのエキスを添加しないときの IgE 結合を 100 とした結合割合（％）

### Total potency とメジャーアレルゲン濃度の相関性

図 4.(2)2) の阻害カーブより、IgE 結合を 50%阻害するエキス希釈倍率を各エキスについて求め、標準品候補品の値を 1 として、各エキスの相対力価を求めた。この相対力価と表 4.(2)1)-1 のメジャーアレルゲン濃度の相関を解析したところ、Der 1 含量、Der 2 含量又はその合計量のいずれに対しても相対力価は強い相関を示した。（図 4.(2)2) ）また、エキス C を用いて同様の試験を実施したところ、同様の結果が得られた。

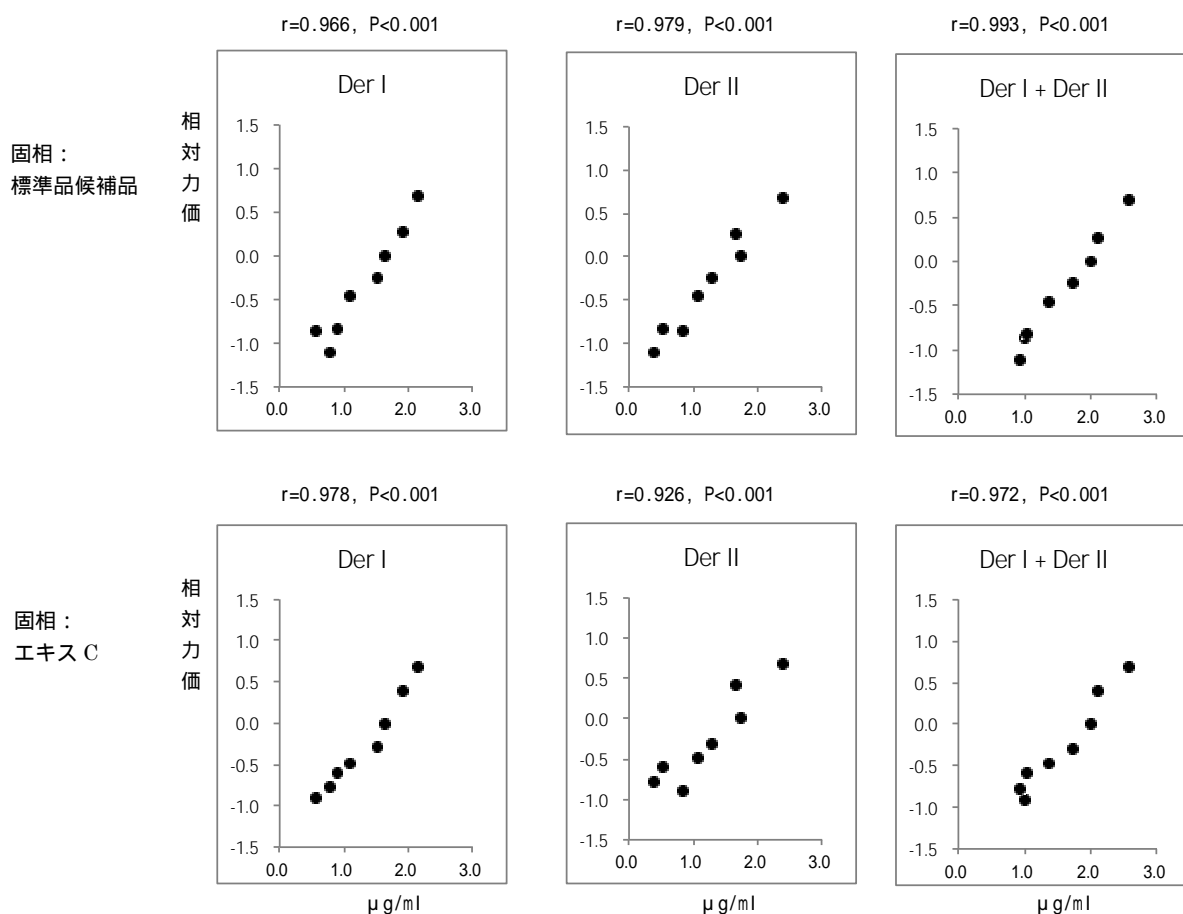


図 4.(2)2) . 相対力価とメジャーアレルゲン濃度の相関

縦軸は図 4.(2)2) の IgE 結合阻害試験から求めた各エキスの相対力価。横軸はメジャーアレルゲン濃度（それぞれ、Der 1、 Der 2 またはその合計）

### (3) 考察

#### 1) メジャーアレルゲン含量

標準品候補品に含まれる Der 1 と Der 2 の含量比は 0.76 (Der 1 /Der 2) であり、Der 1 と Der 2 概ね同程度含まれるエキスであった。また、Der p1 と Der f 1 の含量比は、2.00 (Der p1/Der f 1) であり、Der p2 と Der f 2 の含量比は不明ではあるが、Der p 由来アレルゲンが多く含まれる可能性がある。他の 9 種のエキスについては、含量比(Der 1 /Der 2) が 0.53 ~ 3.31 の範囲ばらついており、Der 1 の含量比が高いエキス、Der 2 の含量比が高いエキスのいずれもが存在した。

また、市販キットによる測定も行い、この結果が信頼できることを確認している(データ示さず)。

## 2) Total potency

標準品候補品と比較して、エキス A 及び C は活性が強く、エキス H 及び I がほぼ同等、その他は弱いという結果であったが、これらはメジャーアレルゲン濃度との相関性が示唆された。また、固相化するエキスを変えてもその傾向に変化はなかったことから、標準品候補品とエキス C は同質のアレルゲンエキスであると推察された。

各エキスの標準品候補品又はエキス C に対する相対力価と Der 1 含量、Der 2 含量又はその合計量の間相関性を調べたところ  $r=0.926 \sim 0.993$  といずれも高い相関性を示した。この結果から、Der 1 含量、Der 2 含量又はその合計量のいずれも、total potency を正しく反映するものと判断した。

## 3) 2 施設での試験結果の再現性

表 4.(2)1)-1 と図 4.(2)2) 及び で示したデータは相模原病院における試験結果である。麻布大学でも同様の試験を独立に行い、同様の試験結果が得られている(データ示さず)。

## 4) プール血清について

皮膚テストは 52 名の患者ボランティアで行われ、閾値採用症例数は 51 名であった。そのうちダニ特異的 CAP-RAST 値がクラス 4 以上の患者は 19 名であった。このうち、予定した測定期日までに回収した 10 名分の血清を用いて本報告の検討のためのプール血清を作製した。期日後に最終的に回収された 19 名のうち、溶血しかつ回収体積の少なかった 1 名を除いた 18 名分の血清を用いて学会保存用のプール血清を作成した(4 ml/人  $\times$  18=72 ml)。学会保存プール血清(18 名分)には試験に用いたプール血清(10 名)に新たに 8 名分の血清が加わっているが、データの実質的解釈への影響はないものと推察する。

## 6. 結論

In vivo 及び in vitro の試験結果から、今回の HDM アレルゲンエキスの標準化については、以下のことを決定事項としたい。

- (1) 標準品候補品は、Der 1 濃度と Der 2 濃度がほぼ同程度であり、かつ、ヤケヒョウヒダニ由来アレルゲン濃度とコナヒョウヒダニ由来アレルゲンも大きな差はないものと推察され、バランスの取れたアレルゲンエキスであった。更に、調査した種々の HDM ア

レルゲンエキスの中でも中間的な力価を有するもので、十分なアレルゲンを含有するものであった。以上のことから、標準品候補品を日本の HDM アレルゲンエキスの標準品として選定することは妥当であると判断し、標準品として選定する。

- (2) 標準品の力価は、in vivo 試験の結果より、100,000JAU/mL とする。  
この標準品のメジャーアレルゲン Der 1 (Der f 1 +Der p 1)濃度を、2 施設（相模原病院及び麻布大学）での Der 1 濃度測定値の幾何平均値である 38.5 µg/ml と正式に定める（表 4.(2)1）-1 の相模原病院での測定値 42.3µg/ml は正式な値ではない）。
- (3) 日本における HDM アレルゲンエキスの力価測定において用いる代替となる指標の検討において、Der 1 含量、Der 2 含量又はその合計量のいずれもが total potency を適正に反映するものであることが確認された。そのため Der 1 含量のみでも相対力価を説明することは可能と判断し、また利便性の面を考慮して、ヤケヒョウヒダニ由来の Der p 1 とコナヒョウヒダニ由来の Der f 1 の合計量（Der 1 量）とする。ただし、今回検討したエキスがいずれもヤケヒョウヒダニ及びコナヒョウヒダニ由来のアレルゲンエキスを含み、Der 1 含量と Der 2 含量の間に問題となるような大きな差異がなく、その含量比（Der 1 含量 / Der 2 含量）は 0.53 ~ 3.31 であった。
- (4) 標準品の継代する場合は、今回選定した標準品と同じ製法で製造された別のロットを選定することが望ましい。その際、メジャーアレルゲン濃度は、今回選定した標準品を用いて決定する。

以上

アレルギーと免疫療法専門部会 ダニアレルギー標準化タスクフォース

・ in vivo グループ

埼玉医科大学 呼吸器内科 教授 永田 真

千葉大学医学部 耳鼻咽喉科 教授 岡本美孝

日本医科大学 耳鼻咽喉科 教授 大久保公裕

山梨大学医学部 耳鼻咽喉科 教授 増山敬祐

・ in vitro グループ

麻布大学獣医学部獣医学科 教授 阪口雅弘

国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室長 福富友馬

診断・治療薬開発研究室 安枝 浩

順天堂大学大学院医学研究科アトピー疾患研究センター 准教授 高井敏朗