第２部（モジュール２）
CTD の概要（サマリー）

2.4　非臨床試験の概括評価

鳥居薬品株式会社

略号一覧及び用語の定義

略号一覧

略号	省略していない表現	
Der far	*Dermatophagoides farinae*	コナヒョウヒダニ
Der pte	*Dermatophagoides pteronyssinus*	ヤケヒョウヒダニ
DU	Development unit	－
EMA	European medicines agency	欧州医薬品庁
FcεRI	Fcε receptor I	高親和性 IgE 受容体 I
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
HDM	House dust mite	室内塵ダニ
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IgA	Immunoglobulin A	免疫グロブリン A
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgG4	Immunoglobulin G4	免疫グロブリン G4
IL-10	Interleukin－10	インターロイキン－10
MBq	Megabecquerel	メガベクレル
SCIT	Subcutaneous immunotherapy	皮下注射によるアレルゲン免疫療法
SD	Standard deviation	標準偏差
SDS	Sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウム
SDS-PAGE	SDS-poly-acrylamide gel electrophoresis	SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SEM	standard error of the mean	標準誤差
SLIT	Sublingual immunotherapy	舌下投与によるアレルゲン免疫療法
TCA	Trichloroacetic acid	トリクロロ酢酸
TGF-β	Transforming growth factor－β	トランスフォーミング増殖因子－β
Th1（細胞）	T helper type 1 (cell)	1 型ヘルパーT（細胞）
Th2（細胞）	T helper type 2 (cell)	2 型ヘルパーT（細胞）
Treg 細胞	Regulatory T cell	調節性 T 細胞（又は制御性 T 細胞）
WHO	World health organization	世界保健機関

用語の定義

用語	定義
既存 HDM エキス	アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ（*Der far* の HDM アレルゲンエキス）
ALK 社	デンマークに本社を置く製薬会社（ALK-Abelló 社）
Der f	*Der far* の抽出アレルゲンエキス
Der f 1	*Der far* 糞由来の主要アレルゲン
Der f 2	*Der far* 虫体由来の主要アレルゲン
Der p	*Der pte* の抽出アレルゲンエキス
Der p 1	*Der pte* 糞由来の主要アレルゲン
Der p 2	*Der pte* 虫体由来の主要アレルゲン
HDM SCIT	ダニアレルゲンを用いた皮下注射によるアレルゲン免疫療法
HDM SLIT	ダニアレルゲンを用いた舌下投与によるアレルゲン免疫療法
HDM アレルゲンエキス	室内塵ダニのアレルゲン抽出エキス （m2.4 本文中では，局所刺激性試験に用いた TO-203 舌下錠及び単回投与毒性試験に用いた Der p 及び Der f を除くすべての被験物質は,「HDM アレルゲンエキス」と記載した。）
TO-203	TO-203 舌下錠の開発コード
TO-203 原薬	TO-203 舌下錠の製造工程で用いられる *Der far* 及び *Der pte* の各抽出液（凍結液滴）。原薬として 2 種存在する。
TO-203 舌下錠	HDM アレルゲン抽出物を成分とした ALK 社から導入した錠剤。アレルゲン抽出物は個々に培養した 2 種の HDM（*Der far*，*Der pte*）より得られ，主要アレルゲンは Der f 1，Der f 2，Der p 1 及び Der p 2 である。

2.4.1　非臨床試験計画概略

(1) 背景

HDM SCIT 製剤は，欧米では長期にわたる臨床使用実績があり，アレルギー性鼻炎や喘息に代表されるアレルギー疾患に対して有効であることは明らかになっている。SCIT は，頻回の通院を長期間要すること，アレルゲンを皮下投与するため投与部位の痛み，局所反応，加えて全身性のアレルギー反応等の発現リスクがあることなどから，欧州においては安全性や利便性の優れた SLIT の有用性が高まり，広く実施されることになった。アレルゲン免疫療法の SCIT 製剤は液剤であり，これまでの多くの SLIT 製剤は SCIT 製剤の液剤を舌下投与するものであり，製剤の安定性，冷所保存等での改善が求められていた。

本邦においては, HDM アレルゲンエキスを用いた免疫療法の重要性は認識されているものの, HDM 診断用エキスが承認されているのみである。このような状況のもと, 鳥居薬品株式会社は, アレルギー疾患の治療及びアレルゲン免疫療法の普及に尽力している社団法人日本アレルギー学会から，HDM のアレルゲンエキスによる免疫療法剤の開発要望を受けてきた経緯がある。これらの背景から，HDM SLIT 製剤及び HDM SCIT 製剤の開発を開始した。

TO-203 舌下錠は，ALK 社にて創製された 2 種の HDM（*Der far* 及び *Der pte*）由来のアレルゲンエキスを含む SLIT 用錠剤である。

非臨床試験の実施項目は，平成 17 年 3 月 31 日付薬食発第 0331015 号を参考に選定したが，TO-203 舌下錠は，ALK 社により開発され，既に欧州にて治験結果が得られている製品であること，更に HDM から抽出したアレルゲンエキス製剤を用いた SLIT が，HDM アレルギー疾患に対して有効であることも考慮した。

なお，非臨床毒性試験では，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験（復帰突然変異試験，染色体異常試験，小核・コメットコンビネーション試験）及び胚・胎児発生毒性試験において TO-203 舌下錠の原薬を用いた。局所刺激性試験には TO-203 舌下錠を用いた。また, 安全性薬理試験（一般薬理試験として実施）には Der f を，2 つの急性毒性試験には，Der f 又は Der p を用いて評価を行った。安全性薬理試験及びそれぞれの急性毒性試験では，本剤に含まれる主要アレルゲンのうちの一部のアレルゲンを含む HDM アレルゲンエキスを用いて評価しているが，これらの HDM アレルゲンエキスを TO-203 舌下錠の非臨床試験に使用することは，欧州において認知されている Homologous Group という概念に基づいている。この概念は，アレルゲンの由来が同種グループに属している場合，安定性，有効性及び安全性が得られているアレルゲンエキスのデータから，同種グループに属する別のアレルゲンエキスも安定性，有効性及び安全性を推定することができる [1)]というものである。*Der far* 及び *Der pte* の 2 種のダニには，高い相同性を有するアレルゲンが含有されていることから，同種グループ（*Dermatophagoides* 種）に属するとされている [2)]。したがって，同種グループのアレルゲンを用いて有効性及び安全性を評価すると

いう方針は EMA により了承されていることから，HDM アレルゲンエキス製剤の非臨床試験において，同種グループ由来の異なるアレルゲンエキスを用いても HDM アレルゲンエキス製剤の安全性は十分に評価できると考えられる。

(2) 非臨床試験実施項目

新たに実施する非臨床試験における被験物質としては，TO-203 原薬及び TO-203 舌下錠を用い，表 2.4.1-1 に示す非臨床試験を実施した。

表 2.4.1-1　　TO-203 開発における非臨床試験一覧

試験項目		試験名 （GLP 試験／非 GLP 試験）	投与物質	実施時期
薬理	効力を裏付ける試験	該当する試験は実施していない		
	副次的薬理･安全性薬理	アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニの申請資料（一般薬理）[1)]	既存 HDM エキス（Der f）	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
	薬力学的薬物相互作用	該当する試験は実施していない		
薬物動態	吸収	該当する試験は実施していない[2)]		
	分布			
	代謝			
	排泄			
	その他の薬物動態	該当する試験は実施していない		
毒性	単回投与毒性	マウス及びラット皮下投与急性毒性試験-1[3)]（非 GLP 試験）	既存 HDM エキス（Der f）	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
		マウス及びラット皮下投与急性毒性試験-2（非 GLP 試験）	Der p	（開始時期不明）～19[redacted]年[redacted]月
		マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験[4)]（GLP 試験）	TO-203 原薬	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
		3 日間反復投与試験：ラットを用いる小核試験・コメットコンビネーション試験（GLP 試験）	TO-203 原薬	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	反復投与毒性	マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験（GLP 試験）	TO-203 原薬	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	遺伝毒性	細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 試験）	TO-203 原薬	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
		ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-1（GLP 試験）	TO-203 原薬	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
		ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-2（GLP 試験）	TO-203 原薬	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
		ラットを用いる小核･コメットコンビネーション試験（GLP 試験）	TO-203 原薬	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	がん原性	該当する試験は実施していない		
	生殖発生毒性	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施していない		
		出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない		
		マウスを用いる胚･胎児発生に関する試験（GLP 試験）	TO-203 原薬	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

	局所刺激性	ウサギ 7 日間反復舌下投与 口腔内粘膜刺激性試験 （GLP 試験）	TO-203 舌下錠	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月
	その他の毒性	該当する試験は実施していない		

1） 安全性薬理試験は一般薬理試験として実施された，アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ（1984 年 2 月 15 日承認）の申請資料を参考資料として添付。
2） 文献，社内試験及び[^{125}I]Cry j 1 のラットにおける薬物動態試験（非 GLP 試験，20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月実施）から考察。[^{125}I]Cry j 1 のラットにおける薬物動態試験を参考資料として添付。
3） Der f を用いた単回毒性試験は急性毒性試験として実施された，アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ（1984 年 2 月 15 日承認）の申請資料を参考資料として添付。
4） マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験の初回投与の結果から考察。

(3) 個々の非臨床試験計画について

1) 薬理試験

1. 効力を裏付ける試験

HDM アレルゲンエキス製剤を用いた免疫療法は，WHO も認める治療法（WHO position paper 1997[3)]）であり，HDM アレルゲンエキス製剤を用いた SLIT が，HDM アレルギー性鼻炎及び HDM アレルギー性喘息に対し有効であることは，多くの臨床研究及び欧州での TO-203 舌下錠を用いた治験結果において報告されている。したがって，HDM SLIT のヒトにおける有効性は既に認められていると考え，動物を用いた本剤の効力を裏付ける試験は，新たに実施していない。

アレルゲン免疫療法の効果発現機序は十分に解明されていないが，SLIT においては，IgE の産生抑制，Treg 細胞の活性化，Th1 と Th2 のバランスの改善，一般的にアレルゲンに対する遮断抗体として重要な IgG 産生に加えて，粘膜免疫応答に重要な役割を持つ IgA の産生などにより，アレルギー症状を改善すると考えられている[3) 4) 5) 6)]。

2. 副次的薬理試験・安全性薬理試験

TO-203 舌下錠は，HDM アレルゲンを含む製剤で，HDM アレルゲンが免疫系に作用し，免疫寛容を誘導する作用を有すると考えられる。これらの作用は，HDM アレルゲン製剤のヒトにおける使用経験及び治験において既に確認されている。しかし，HDM アレルゲン製剤のヒトにおける使用経験及び治験においては免疫系への作用以外に明らかな作用は認められていないため，本剤を用いる副次的薬理試験は新たに実施しなかった。

安全性薬理試験については，TO-203 舌下錠の安全性検討の一環で実施した毒性試験結果及び既存 HDM エキスを用いた一般薬理試験結果から，本剤のプロファイルは把握出来ていると考え，本剤を用いる安全性薬理試験は新たに実施しなかった。

なお，安全性薬理評価としては，26 週反復舌下投与試験結果及び既存 HDM エキスの申請時（1984 年 2 月 15 日承認）に実施した一般薬理試験結果から評価し，参考資料として添付する。なお，既存 HDM エキスは *Der far* のみの抽出エキスで，*Der pte* 抽出エキスは含まれていないが，前述の Homologous Group の概念に基づき[1) 2)]，*Der far* の抽出エキスのデ

ータから *Der pte* の抽出エキスの作用を推定できることから，本剤の安全性薬理を評価出来ていると考えられる。

3. 薬力学的薬物相互作用試験

以下の理由で，本剤の薬力学的薬物相互作用は実施していない。

• 本剤の作用に与える影響

非選択的 β 遮断薬の併用により，アレルゲンエキス製剤によるアレルギー反応が強く現れることがあるが，既に知られている薬物相互作用である [3)]。

• 併用薬の作用に与える影響

これまでにアレルゲンエキス製剤が，併用薬（アレルギー治療薬）の作用に影響を与えると言う報告はない。

2) 薬物動態試験

本剤の薬物動態については，新たな試験は実施せず，放射性ヨードラベル化 Der p 2（*Der pte* の主要アレルゲン）をヒトに舌下投与した際の体内動態に関する公表文献 [19)]及び放射性ヨードラベル化 Cry j 1（スギ花粉の主要アレルゲン）をラットに舌下投与した際の体内動態を検討したシダトレン®スギ花粉舌下液申請資料の薬物動態試験結果 [20)]より，舌下投与後の HDM アレルゲンタンパク質の薬物動態を考察した。

3) 毒性試験

TO-203 舌下錠の毒性を，急性毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びラットを用いる小核・コメットコンビネーション試験），生殖発生毒性試験（マウスを用いる胚・胎児発生に関する試験）及び局所刺激性試験により評価した。投与経路は，急性毒性試験及び生殖発生毒性試験は皮下投与を，反復投与毒性試験及び局所刺激性試験は舌下投与を，ラットを用いる小核・コメットコンビネーション試験は経口投与を用いた。単回投与毒性試験については，上記に示した急性毒性試験以外にマウス反復舌下投与毒性試験の初回投与時の急性毒性並びに小核・コメットコンビネーション試験（ラット 3 日間反復経口投与試験）の結果から，本剤の高用量投与後の急性毒性に関しても評価を行った。

また，既に実施された TO-203 舌下錠の治験結果及び欧米における複数の HDM SCIT 製剤の使用実績から，ヒトにおける HDM アレルゲンエキスの安全性プロファイルは十分に把握できていると判断し，反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験について非げっ歯類での毒性試験は実施しなかった。

実施した試験は，急性毒性試験，生殖発生毒性試験の用量設定試験及び局所刺激性試験の用量設定試験を除きすべて GLP 試験として実施した。

1. 単回投与毒性試験

以下の 2 試験を参考資料として提出する。

• マウス及びラット皮下投与急性毒性試験-1（非 GLP 試験：既存 HDM エキス（Der f））
• マウス及びラット皮下投与急性毒性試験-2（非 GLP 試験：Der p）

更に，TO-203 舌下錠の原薬を用いた下記 2 試験の結果から本剤の急性毒性兆候に関して考察した。
• マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験（GLP 試験）の初回投与の結果
• ラット 3 日間反復皮下投与試験：ラットを用いる小核・コメットコンビネーション試験（GLP 試験）

なお, 小核･コメットコンビネーション試験の最高用量である 1,002 mg/kg/日は, 第 II/III 相臨床試験で投与された最高臨床用量である 12 DU/ヒトと体重換算での比較において約 50,000～約 83,000 倍高く，急性毒性を評価するのに十分な用量であると考えられる。

2. 反復投与毒性試験

HDM アレルゲンエキス製剤は欧米数社より製造販売されており, 臨床使用実績が豊富である。既に実施された TO-203 舌下錠の治験結果及び欧米における複数の HDM SCIT 製剤の使用実績から，ヒトにおける HDM アレルゲンエキスの安全性プロファイルが十分に把握されていることから，非げっ歯類における反復投与毒性試験は，実施しなかった。

本剤の原薬を用いたマウス 26 週間反復舌下投与毒性試験（GLP 試験）を新たに実施した。投与経路は臨床投与経路である舌下投与とし，最高用量である 14 DU/head/日は，第 II/III 相臨床試験で投与された最高臨床用量である 12 DU/ヒトと体重換算での比較において約 1,100～約 1,900 倍高かった。一方, 局所刺激性試験に関しては, 最高用量である 14 DU/head/日が個体換算での比較において，第 II/III 相臨床試験で投与された最高臨床用量である 12 DU/ヒトの約 1.2 倍であり，局所刺激性評価の用量としては不十分であると考え，投与部位の局所刺激性試験は，TO-203 舌下錠を用いたウサギによる試験として別途実施した。

3. 遺伝毒性試験

HDM は自然界に常在し，ヒトは高頻度に HDM アレルゲンに暴露されている。また，欧米における HDM アレルゲンエキス製剤のこれまでの使用経験において遺伝毒性を示唆する副作用は報告されていない。したがって，HDM アレルゲンには遺伝毒性はないと考えられるが，以下の試験を新たに実施した。
• 細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 試験）
• ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-1（GLP 試験：1 ロット）
• ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-2（GLP 試験：3 ロット）
• ラットを用いる小核・コメットコンビネーション試験（GLP 試験）

4. がん原性試験

以下の理由からがん原性試験は実施しなかった。
• 本剤を用いた遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いる

染色体異常試験，*in vivo* ラット小核・コメットコンビネーション試験）の結果より，本剤がヒトにおいて発がん性を有する可能性は極めて低いと判断した。

- TO-203 舌下錠を用いた国内外の臨床試験において，投与部位である口腔底での腫瘍は発生しておらず，プラセボ群と TO-203 舌下錠投与群で悪性腫瘍関連の有害事象の発生率に違いは認められていない。
- 別途開発中の HDM SCIT 製剤（TO-204 皮下注）の本邦で実施した第Ⅲ相臨床試験及び TO-204 皮下注と同一成分である「Allergenic Extract Standardized Mite」の米国での販売後の安全性情報において，悪性腫瘍関連の副作用は報告されていない。
- 欧州の既存 SCIT 製剤の製造販売後の安全性情報において，該当期間中に HDM SCIT 製剤における悪性腫瘍関連の副作用は報告されていない。
- HDM SCIT を実施した患者の治療後 20 年間の調査に関する文献で，SCIT 終了後の腫瘍発生率は，同年齢幅での一般集団での発生率と同様であった。
- HDM は自然界に常在し，ヒトは高頻度に HDM アレルゲンに暴露されている。

5. 生殖発生毒性試験

- 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験の雌雄動物の生殖器の病理組織学的検査で，異常は認められなかったことから，生殖機能に対する影響はないものと考え試験は実施しなかった。

- 出生前及び出生後の発生並びに母体機能

妊娠中にアレルゲン免疫療法を受けたアレルギー患者の出産及び出生児に関する疫学的情報（公表文献等）を文献報告，ALK 社の安全性情報及び TO-203 舌下錠の治験から情報収集を行い，出生前及び出生後の発生並びに母体機能に及ぼす影響について考察した。

- 胚・胎児発生に関する試験

マウス胚・胎児発生に関する試験（GLP 試験）を実施した。試験には TO-203 原薬を用いた。用量（450, 900 及び 1,800 DU/kg/日）は，本剤の第 II/III 相臨床試験で投与された最高臨床用量に対し，体重換算で各々約 1,870 倍，3,750 倍及び 7,500 倍に相当し，本剤の胚・胎児発生に対する影響の評価の試験として，十分な投与用量と考えられる。

また，妊娠中にアレルゲン免疫療法を受けたアレルギー患者の出産及び出生児に関する疫学的情報（公表文献等）の情報収集を行った。疫学的情報から胚・胎児発生に及ぼす影響を考察することで，非げっ歯類の胚・胎児発生試験を省略した。

6. 局所刺激性試験

本剤を用いたウサギ 7 日間反復舌下投与口腔内粘膜刺激性試験（GLP 試験）を新たに実

施した。最高用量である 24 DU/head/日は，個体換算（投与部位換算）で本剤の第 II/III 相臨床試験で投与された最高臨床用量である 12 DU/ヒトの 2 倍に相当する。

7. その他の毒性試験

その他の毒性試験は実施しなかった。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

HDM アレルゲンエキス製剤を用いたアレルゲン免疫療法は, HDM アレルギー性鼻炎及び HDM アレルギー性喘息に対して有効である[3)7)8)]。欧州において ALK 社が実施した TO-203 舌下錠の治験結果においても，HDM SLIT の効力は認められている。よって，HDM SLIT のヒトでの有効性は既に確認されていると考え，疾患モデル動物を用いた本剤の効力を裏付ける試験は実施しなかった。

なお，アレルゲン免疫療法やその作用機序については，十分に明らかになっていないが，公表文献等により以下のように考察される。

(1) アレルゲン免疫療法

アレルゲン免疫療法は I 型アレルギーに有効とされ，その効果は，アレルギーの原因となるアレルゲンを継続的に体内に取込み，アレルゲンに対する反応を減弱させることでアレルギー症状を改善することである[3)4)]。I 型アレルギー反応ではアレルゲン反復暴露により感作が成立すると，Th2 細胞が増加し，B 細胞から IgE の産生が促進される。感作後はアレルゲン暴露により, 産生された IgE が肥満細胞上の FcεRI 受容体に結合し, 肥満細胞からの脱顆粒を起こし，ヒスタミンなどのケミカルメディエーターが放出され，即時型アレルギー反応を呈する。アレルゲン免疫療法はこのような感作状態の患者に比較的高用量のアレルゲンを繰り返し投与することで，免疫寛容（減感作若しくは脱感作）を目指すものである[3)5)6)7)]。

(2) アレルゲン免疫療法の作用機序

アレルゲン免疫療法の効果発現機序は，未だ十分に解明されていないが，以下のような作用機序が示唆されている[3)4)5)6)]。

アレルゲン投与部位（舌下粘膜）において，アレルゲンが抗原提示細胞である樹状細胞に捕捉され，近傍のリンパ節に輸送される。その後，抗原はリンパ球に提示され，一連の免疫応答が促される。作用の起点は，アレルゲン投与部位での樹状細胞による捕捉という意味では SLIT 及び SCIT で共通であるが，口腔内舌下粘膜の樹状細胞は，皮膚の樹状細胞より IgE 受容体の FcεRI を高発現しており[28)]，効率的に抗原を捕捉すると考えられる。

また，アレルゲン免疫療法によって，Treg 細胞が増加し，IL-10 及び TGF-β が分泌されることが報告されている[4)7)10)]。これら抑制性サイトカインは，B 細胞からの IgE 産生を抑制し，抗原特異的 IgG 産生を促進する。Treg 細胞の関与が，効果発現に非常に重要である[3)4)9)]。動物実験においては，鼻腔洗浄液及び肺胞洗浄液中の抗原特異的 IgA 量が，舌下投与の量と期間に比例することが報告されていること[30)]から，粘膜免疫応答に重要な IgA 産生も免疫寛容に関与すると推察されている。

さらに，臨床研究により，アレルゲン免疫療法を行うと，血清中の抗原特異的 IgG の中で特

に抗原特異的 IgG4 が増加すると報告されている。抗原特異的 IgG4 は，抗原特異的 IgE と競合することにより，IgE が肥満細胞上の FcεRI 受容体に結合することを阻害する。抗原特異的 IgG の増加は，肥満細胞からの脱顆粒の抑制，つまり I 型アレルギー反応の抑制に重要である。

以上のことから，アレルゲン免疫療法の効果発現機序は十分に解明されていないが，SLIT においては，IgE の産生抑制，Treg 細胞の活性化，Th1 と Th2 のバランスの改善，アレルゲンに対する遮断抗体として重要な IgG 産生に加えて，粘膜免疫応答に重要な役割を持つ IgA の産生が，効果発現機序として考えられる[3)4)5)6)]。

2.4.2.2　副次的薬理・安全性薬理試験

TO-203 舌下錠は，HDM アレルゲンを含む製剤で，HDM アレルゲンが免疫系に作用し，免疫寛容を誘導する作用を有すると考えられる。これらの作用は，HDM アレルゲン製剤のヒトにおける使用経験及び治験において既に確認されている。しかし，HDM アレルゲン製剤のヒトにおける使用経験及び治験においては免疫系への作用以外に明らかな作用は認められていないため，本剤を用いる副次的薬理試験は実施しなかった。

安全性薬理試験については，TO-203 舌下錠の安全性検討の一環で実施した毒性試験結果及び既存 HDM エキスを用いた一般薬理試験結果から，本剤のプロファイルは把握出来ていると考え，本剤を用いる安全性薬理試験は実施しなかった。

なお，本剤の安全性薬理プロファイルについて，TO-203 原薬を用いた 26 週間反復舌下投与毒性試験の結果及び既存 HDM エキスを用いた一般薬理試験の結果から考察した。

(1) TO-203 原薬を用いた 26 週間反復舌下投与毒性試験の結果

一般状態，体重及び摂餌量に対する影響は認められなかった（試験番号：[redacted]）。

(2) 既存 HDM エキスを用いた一般薬理試験の結果

中枢神経系，呼吸及び心血管系に対する影響は認められなかった（アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニの申請時資料，1984 年 2 月 15 日承認）。

2.4.2.3　薬力学的薬物相互作用試験

本剤の薬力学的薬物相互作用は実施していない。

(1) 本剤の作用に与える影響

非選択的 β 遮断薬の併用により，アレルゲンエキス製剤によるアレルギー反応が強く現れることがあるが，既に知られている薬物相互作用である[3)]。

(2) 併用薬の作用に与える影響

これまでにアレルゲンエキス製剤が，併用薬（アレルギー治療薬）の作用に影響を与えると言う報告はない。

2.4.3 薬物動態試験

文献報告及びシダトレン®スギ花粉舌下液申請資料における試験結果から，舌下投与後の HDM アレルゲンタンパク質の薬物動態を考察した。

(1) 鼻炎患者における[^{123}I]Der p 2 の単回舌下投与試験（文献報告）

Der pte の主要アレルゲンをラベル化した[^{123}I]Der p 2 の鼻炎患者による単回舌下投与薬物動態試験の文献報告[19]から次のことが示された。舌下投与された[^{123}I]Der p 2 は，投与部位である舌下腔に保持されている間（6 分間）は，頭部及び頸部における放射活性の取り込みに変化はなく，血漿中放射能も検出されなかった。その後[^{123}I]Der p 2 が飲み込まれた後に，食道から胃にかけて放射能が検出されると共に血漿中放射能が上昇し，1～2 時間後に血漿中放射活性は最高値を示した。代謝プロファイルに関しては，血漿を用いた HPLC 解析の結果，検出された放射活性の出現時間にばらつきがみられ，単一のアレルゲンタンパク質としてではなく，ヨード及び様々な大きさのペプチドの存在が示唆された。

(2) [^{125}I]Cry j 1 のラット単回舌下投与試験（シダトレン®スギ花粉舌下液申請資料）

スギ花粉の主要アレルゲンの 1 つである Cry j 1 をラベル化し，ラットに単回舌下投与した際の薬物動態の結果[20]（社内資料：試験番号 [redacted]）から，舌下投与された[^{125}I]Cry j 1 は，血漿中放射能濃度として経時的に上昇し，顎下リンパ節に比較的多く分布する特徴が見られた。血漿を用いた代謝プロファイルの検討及び尿や糞中排泄率及び体内残存率の検討は実施していない。

以上，文献報告及びシダトレン®スギ花粉舌下液申請資料として実施した[^{125}I]Cry j 1 のラット単回舌下投与試験から，舌下投与されたアレルゲンタンパク質は，口腔内舌下投与部位から吸収され血中へ移行する可能性は極めて低い。また，飲み込まれた HDM アレルゲンタンパク質は，タンパク質の性質として一般的に知られているように，消化管中で消化酵素により分解を受けること，血中に吸収された場合も速やかに代謝を受けることが推測される。このことから，本剤の吸収，分布，代謝，排泄，薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.4.4　毒性試験

TO-203 舌下錠の開発における毒性試験の概略を表 2.4.4-1 に示す。急性毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験及びラットを用いる小核・コメットコンビネーション試験），生殖発生毒性試験（マウスを用いる胚・胎児発生に関する試験）及び局所刺激性試験を実施した。投与経路は急性毒性試験及び生殖発生毒性試験は皮下投与を，反復投与毒性試験及び局所刺激性試験は舌下投与を，ラットを用いる小核･コメットコンビネーション試験は経口投与を用いた。単回投与毒性については，急性毒性試験に加えて，マウス反復舌下投与毒性試験の初回投与の結果及び小核・コメットコンビネーション試験（ラット 3 日間反復経口投与試験）の結果から評価を行った。

被験物質は，反復投与毒性試験，復帰突然変異試験，染色体異常試験，小核・コメットコンビネーション試験及び胚･胎児発生に関する試験においては TO-203 舌下錠の原薬を用いた。局所刺激性試験では TO-203 舌下錠を用いた。また，急性毒性試験には Der f（既存 HDM エキス）又は Der p を用いて評価を行った。

既に実施された TO-203 舌下錠の治験結果及び欧米における複数の HDM SCIT 製剤の使用実績から，ヒトにおける HDM アレルゲンエキスの安全性プロファイルは十分に把握できていると判断し，反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験について，非げっ歯類での毒性試験は実施しなかった。

毒性試験で用いた用量と臨床で用いられる用量との比較においては，第 II/III 相臨床試験で投与された最高臨床用量（12 DU/ヒト）に対する値とし，反復投与毒性試験及び小核・コメットコンビネーション試験ではヒトの体重を 12 歳以上 17 歳以下は 30 kg，18 歳以上 65 歳未満は 50 kg として体重換算（全身暴露）の範囲として算出した。胚・胎児発生試験ではヒトの体重を 50 kg として体重換算（全身暴露）で算出した。ただし，局所刺激性試験については投与部位換算（局所暴露），小核・コメットコンビネーション試験については体重換算（全身暴露）に加え，投与部位換算（局所暴露）の値を臨床用量比とした。

表 2.4.4-1　　TO-203 舌下錠の毒性試験の概略

試験の内容 ／投与物質[a]	投与 経路	投与量[b]	臨床 用量比[c]	成績
単回投与毒性試験				
マウス及びラット急性毒性試験-1[d]（非 GLP） ／既存 HDM エキス（Der f）	皮下	マウス 10，15，20，30，45 mL/kg/日 ラット 7.5，15，30，60 mL/kg/日	－[e]	媒体である 50%グリセリン食塩溶液に起因する急性毒性がみられた。 死亡のみられた用量： マウス 雄 15 mL/kg/日以上 雌 15 mL/kg/日以上 ラット 雄 15 mL/kg/日以上 雌 15 mL/kg/日以上
マウス及びラット急性毒性試験-2（非 GLP） ／Der p	皮下	マウス 8，80 mg/kg/日 ラット 8，80 mg/kg/日	－[e]	マウス：死亡例は認められなかった。80 mg/kg/日の投与により，一部のマウスで投与部位の脱毛及び創傷が認められた。 ラット：死亡例は認められなかった。被験物質に起因した毒性変化は認められなかった。 概略の致死量（マウス及びラット）：80 mg/kg/日を上まわる量
マウス 26 週間反復投与毒性試験（GLP） ／TO-203 原薬	舌下	0.9， 3.5， 14 DU/head/日	約 75～120 倍[f] 約 290～480 倍[f] 約 1,100～1,900 倍[f]	死亡例は認められなかった。一般状態観察，体重及び摂餌量で変化はなかった。 概略の致死量：14 DU/head/日を上まわる量
ラット 3 日間反復投与毒性試験 ：小核・コメットコンビネーション試験（GLP） ／TO-203 原薬	経口	250， 500， 1,002 mg/kg/日	約 12,000～20,000 倍[g] 約 24,000～40,000 倍[g] 約 48,000～81,000 倍[g]	死亡例は認められなかった。一般状態観察及び体重で変化はなかった。 概略の致死量：1,002 mg/kg/日を上まわる量
反復投与毒性試験				
マウス 26 週間反復投与毒性試験（GLP） ／TO-203 原薬	舌下	0.9， 3.5， 14 DU/head/日	約 75～120 倍[f] 約 290～480 倍[f] 約 1,100～1,900 倍[f]	死亡例は認められなかった。 被験物質に起因した毒性変化は認められなかった。 無毒性量：14 DU/head/日

遺伝毒性試験				
細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP）／TO-203 原薬	*in vitro*	8～4,590 μg/plate		遺伝子突然変異誘発性はなかった。
ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-1（GLP）／TO-203 原薬	*in vitro*	1,500～4,985 μg/mL		1 ロットの連続処理条件下の 3,000 μg/mL 以上で染色体異常の出現細胞数が増加したため，新たに 3 ロットを用いて追加試験を実施したが，すべてのロットで染色体異常の出現細胞数は変化しなかった。
ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-2（GLP）／TO-203 原薬	*in vitro*	1,500～4,404 μg/mL 1,500～4,380 μg/mL 1,500～4,670 μg/mL		
ラットを用いる小核・コメットコンビネーション試験（GLP）／TO-203 原薬	経口	250, 500, 1,002 mg/kg/日	全身：約 12,000～20,000 倍[g] 約 24,000～40,000 倍[g] 約 48,000～81,000 倍[g] 局所：薬液濃度[h] 約 4～20 倍 約 8～40 倍 約 16～81 倍 局所：投与量[i] 約 100 倍 約 200 倍 約 400 倍	小核誘発性及び DNA 損傷性はなかった。
結論：生体において遺伝毒性を有する可能性は極めて低いと判断した。				
がん原性試験	実施しなかった。			
生殖発生毒性試験				
マウス胚・胎児発生試験（GLP）／TO-203 原薬	皮下	450, 900, 1,800 DU/kg/日	約 1,800 倍[j] 約 3,700 倍[j] 約 7,500 倍[j]	母動物及び胚・胎児発生に影響はなかった。 母動物及び胚・胎児に対する無毒性量：1,800 DU/kg/日
局所刺激性試験				
ウサギ 7 日間反復投与口腔内粘膜刺激性試験（GLP）／TO-203 舌下錠	舌下	12, 24 DU/head/日	1 倍[k] 2 倍[k]	口腔内粘膜刺激性はなかった。

a：本文中は局所刺激性試験を除き，すべての投与物質を「HDM アレルゲンエキス」と記載した。
b：下線を施した投与量は，無毒性量を示す。
c：第 II/III 相臨床試験で投与された最高臨床用量（12 DU/ヒト）に対する値として，体重換算（全身暴露）又は投与部位換算（局所暴露）で算出。
d：アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ（1984 年 2 月 15 日承認）の申請資料を参考資料として添付。
e：過去の開発品の毒性試験の 1 つとして実施された試験であるため，本剤との臨床用量比は算出できない。
f：マウスの体重を 30 g として計算。ヒトの体重は 12 歳以上 17 歳以下を 30 kg，18 歳以上 65 歳未満を 50 kg として体重換算で算出した範囲を記載（30 kg の場合 0.4 DU/kg，50 kg の場合 0.24 DU/kg に相当）。
g：ヒトの体重は 12 歳以上 17 歳以下を 30 kg，18 歳以上 65 歳未満を 50 kg として体重換算で算出した範囲を記載（30 kg の場合 0.4 DU/kg，50 kg の場合 0.24 DU/kg に相当）。試験に用いた TO-203 原薬は，本ロットの[redacted]あたりの力価 [redacted] DU[redacted] を用いて計算した。

h：投与部位換算（局所暴露：胃）として投与液濃度での臨床用量比；小核・コメットコンビネーション試験に用いた TO-203 原薬の投与液最高濃度 50.1 mg/mL を本ロットの[redacted]あたりの力価 [redacted]DU[redacted] を用いて，[redacted] DU/mL と計算した。本剤の第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量である 12 DU の臨床投与時の口腔内薬液濃度は，安静時唾液の 1 分間あたりの正常値下限である 0.2 mL（60 DU/mL）及び刺激時唾液の 1 分間あたりの正常値下限である 1 mL（12 DU/mL）で算出した範囲で記載した。

i：投与部位換算（局所暴露：胃）として投与量（絶対量）での臨床用量比；小核・コメットコンビネーション試験に用いた TO-203 原薬の最大投与量は, TO-203 原薬の[redacted]あたりの力価[redacted] DU[redacted] を用い, 1,002 mg/kg/日から [redacted] DU/kg/日と計算した。ラットの体重を 0.25 kg とすると [redacted] DU/head/日となる。本剤の第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量である 12 DU の臨床投与時の投与部位換算は，12 DU/site となる。[redacted] DU/site/日と 12 DU/site の比較から最高用量の臨床用量比を求めた。500 mg/kg/日及び 250 mg/kg/日についても同様に計算した。

j：ヒトの体重は 50 kg として体重換算で算出（0.24 DU/kg に相当）。

k：局所刺激性試験は，第 II/III 相臨床試験で投与された最高臨床用量（12 DU/ヒト）に対する投与部位換算（局所暴露）の値として算出。

(1) 単回投与毒性

マウス及びラット皮下投与急性毒性試験-1（用量：マウス 10～45 mL/kg/日，ラット 7.5～60 mL/kg/日，1984 年 2 月 15 日承認の申請資料）では，媒体である 50%グリセリン食塩溶液に起因する急性毒性変化がみられた。死亡のみられた最低用量はマウス，ラットともに 15 mL/kg/日であった。

マウス及びラット皮下投与急性毒性試験-2（用量：8 及び 80 mg/kg/日，試験番号：[redacted]）では，マウス，ラットともに死亡例は認められなかった。マウスで 80 mg/kg/日の投与により，一部の動物において投与部位の脱毛及び創傷が認められた。ラットで被験物質に起因した毒性変化は認められなかった。概略の致死量は，マウス及びラットで 80 mg/kg/日を上まわる量と考えられた。

また，マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験の初回投与の結果及び急性毒性を評価したラット 3 日間反復経口投与試験（小核・コメットコンビネーション試験, 用量：250, 500 及び 1,002 mg/kg/日，試験番号：[redacted]）では，いずれの試験群においても死亡例はみられなかった。HDM アレルゲンエキスの概略の致死量は，マウスでは 14 DU/head/日を上まわる量，ラットでは 1,002 mg/kg/日を上まわる量と考えられた。

(2) 反復投与毒性

マウスを用いた 26 週間反復舌下投与毒性試験（用量：0.9, 3.5, 14 DU/head/日，試験番号：[redacted]）の結果，死亡例はみられず，全身毒性及び臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。無毒性量は 14 DU/head/日と考えられた。

既に実施された TO-203 舌下錠の治験結果及び欧米における複数の HDM SCIT 製剤の使用実績から，ヒトにおける HDM アレルゲンエキスの安全性プロファイルが十分に把握されていること及びげっ歯類において本剤による毒性が認められなかったことから，非げっ歯類における反復投与毒性試験は，実施しなかった。

(3) 遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号:[redacted]）において復帰突然変異原性はなかった。ほ乳類培養細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いる染色体異常試験-1（試験番号：[redacted]）において，S-9 mix の非存在下 20 時間処理の 3,000 μg/mL 以上で染色体異常（構造異常）を誘発した。S-9 mix 存在下及び非存在下 3 時間処理では，4,985 μg/mL の最高用量を含むすべての用量で染色体構造異常の増加は認められなかった。このことから，本剤の染色体異常誘発性の再現性を確認するために，新たに 3 ロットを用い，染色体異常試験-2 を実施したところ，染色体異常試験-1 で観察された染色体異常を示す細胞数の増加は認められなかったため，再現性は確認されなかった。したがって，ほ乳類培養細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いた本剤の染色体異常誘発性に関して，陰性と判断した。

本剤の遺伝毒性の結果について，ほ乳類培養細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いる染色体異常試験-1 の TO-203 原薬 1 ロットで，連続処理法の高用量においてのみ染色体異常の増加がみられた理由は明らかではないが，その原因について遺伝毒性に関する専門家である[redacted]による専門家報告書において議論され，次のように解釈されている [11]。*In vitro* 遺伝毒性試験条件下では，高濃度の被験物質が用いられるため，しばしば非薬剤特異的反応を引き起こすことが報告されていること [12) 13) 14)]，細菌を用いる復帰突然変異試験の結果から被験薬には変異原性を持つ成分はないと示唆されること，第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における最高臨床用量の約 48,000～81,000 倍高い用量（体重換算）で実施した *in vivo* ラット小核・コメットコンビネーション試験（試験番号：[redacted]）が陰性であったことから，ほ乳類細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いる染色体異常試験-1 でみられた染色体構造異常は，*in vitro* 試験系での極端な試験条件下に起因したものであり，生物学的意義のない陽性反応であると考えられた。

以上の結果から，本剤が生体内で染色体異常を誘発する可能性は極めて低いと考えられた。

(4) がん原性

本剤を用いた遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験，*in vivo* ラット小核試験）の結果より，本剤がヒトにおいて発がん性を有する可能性は極めて低いと判断した。

本剤を用いた国内外の臨床試験において，プラセボ群と TO-203 舌下錠群で悪性腫瘍関連の有害事象の発生率に違いは認められておらず，投与部位である口腔底での腫瘍は発生していない。また，本邦で実施した投与経路の異なる製剤 TO-204 皮下注を用いた第 III 相臨床試験において，悪性腫瘍関連の有害事象は報告されていない。

米国で 1991 年から販売している「Allergenic Extract Standardized Mite」（TO-204 皮下注と同一成分）の販売後の安全性情報（期間：1998～2013 年）において，悪性腫瘍関連の副作用は報告されていない。本邦で鳥居薬品が 1963 年から販売している SCIT 用製剤の販売後の安全性情報（期間：1988 年～2014 年 6 月）においても悪性腫瘍関連の副作用は報告されていない。さらに，ALK 社が有している安全性データベース（20[redacted] 年～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を用いて検索したところ，HDM SCIT 製剤における悪性腫瘍関連の副作用は報告されていない（この期間のすべての HDM SCIT 用製剤の総投与数は [redacted] Treatment Year）。

最近の文献報告では，HDM SCIT を約 5 年間実施した患者の治療後 20 年間の調査において，HDM SCIT により新生物の発生に影響はなく，発がんリスクは低いことが報告されている[15]。

また，HDM は自然界に常在し，ヒトは高頻度で HDM アレルゲンに暴露されている。

以上のことから，ヒトにおいて本剤による発がんリスクは極めて低いものと考えられた。

(5) 生殖発生毒性

受胎能及び着床までの初期胚発生に関しては，マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験における雌雄生殖器の病理組織学的検査で異常が認められなかったことから，雌雄生殖機能に関する影響はないものと判断した。

出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関して，疫学的情報の収集を行った。アレルゲン免疫療法を受けていない妊婦及び一般集団と比較して，アレルゲン免疫療法（SCIT，SLIT）下の妊婦における催奇形性等の胎児への影響はないことが報告されている[16) 17) 18)]。

HDM アレルギー患者に TO-203 舌下錠を投与した場合の妊娠例として，国内の治験による妊娠報告と ALK 社の欧州での治験における妊娠報告がある。国内治験により TO-203 舌下錠でアレルゲン免疫療法を行った 6 例の妊娠例では 4 例が健康新生児を出産している。ALK 社が実施した TO-203 舌下錠の 3 つの治験（MT-02, MT-04, MT-06）において異常は認められていない。以上の結果から，出生前及び出生後の発生並びに母体機能に対する明らかな有害作用はないと考えられた。

ALK 社の蓄積する HDM SCIT 製剤の安全性データで 10 名の妊娠例が認められた。転帰不明の 4 例及び人工妊娠中絶の 1 例を除く 5 例のうち，健康新生児の出産が 3 例，自然流産が 2 例報告されている。これら妊娠中の合併症発生率は，報告されている疫学的情報[17) 18)]における妊娠中の合併症の発生率を超えるものではなかった。

胚･胎児発生に関して，マウスを用いる胚･胎児発生に関する試験（用量：450, 900, 1,800 DU/kg/日，試験番号：[redacted]）を実施した。母動物に死亡はみられず，一般状態及び体重に被験物質投与の影響はみられなかった。また胚・胎児に対しても，被験物質の影響はみられなかった。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は，いずれも 1,800 DU/kg/日と考えられた。

また，アレルゲン免疫療法の胚・胎児発生に対する影響に関して，疫学的情報の収集を行った。既に述べたように HDM アレルギー患者に TO-203 舌下錠を投与した場合の妊娠例（ALK 社が実施した TO-203 の 3 つの治験：MT-02, MT-04, MT-06）においても，胚・胎児発生に関する異常は認められていない。

ALK 社の HDM SCIT 製剤使用に関する安全性データベースで，自然流産が 2 例報告されているが，前述の後ろ向き調査による疫学的情報[17) 18)]における妊娠中の合併症発生率の範囲内であった。

以上の結果から，TO-203 舌下錠は，胚・胎児発生に対して明らかな有害作用はないと考えられた。

(6) 局所刺激性

ウサギを用いた 7 日間反復舌下投与による口腔内粘膜刺激性試験（用量 : 12, 24 DU/head/日, 試験番号 : [redacted]）の結果，投与期間を通して全例で口腔内粘膜に刺激性は認められず，病理組織学的検査においても異常は認められなかった。TO-203 舌下錠には口腔内粘膜刺激性はないと考えた。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 総括

2.4.5.1.1 薬理試験

HDM SLIT の有効性はヒトで認められ，HDM SCIT の安全性薬理作用は十分に把握出来ていることから，TO-203 舌下錠の効力を裏付ける試験，副次的薬理試験及び安全性薬理試験は実施しなかった。

2.4.5.1.1.1 効力を裏付ける試験

アレルゲン免疫療法の効果発現機序は十分に解明されていないが，SLIT においては，IgE の産生抑制，Treg 細胞の活性化，Th1 と Th2 のバランスの改善，アレルゲンに対する遮断抗体として重要な IgG 産生に加えて，粘膜免疫応答に重要な役割を持つ IgA の産生が，効果発現機序として考えられる。TO-203 舌下錠の治療効果も，これらの作用機序により，アレルギー症状の発現を抑制するものと推察される。

2.4.5.1.1.2 副次的薬理・安全性薬理

TO-203 原薬を用いた 26 週間反復投与毒性試験結果（一般状態，体重及び摂餌量への影響），並びに既存 HDM エキスを用いた一般薬理試験の結果（中枢神経系，呼吸及び心血管系への影響）から，HMD アレルゲンエキスによる影響は認められなかった。

したがって，TO-203 舌下錠の副次的薬理・安全性薬理作用プロファイルでは，特記すべき事項はないと判断した。

2.4.5.1.1.3 薬力学的薬物相互作用試験

以下の理由で，本剤の薬力学的薬物相互作用は実施していない。

(1) 本剤の作用に与える影響

非選択的 β 遮断薬の併用により，アレルゲンエキス製剤によるアレルギー反応が強く現れることがあるが，既に知られている薬物相互作用である。

(2) 併用薬の作用に与える影響

これまでにアレルゲンエキス製剤が，併用薬（アレルギー治療薬）の作用に影響をあたえると言う報告はされていない。

2.4.5.1.2　薬物動態試験

TO-203 舌下錠を用いた薬物動態試験は実施していない。文献調査及びシダトレン®スギ花粉舌下液申請資料での試験結果から以下のように考察を行った。

(1) 鼻炎患者における[^{123}I]Der p 2 の単回舌下投与試験（文献報告）

[^{123}I]Der p 2 の鼻炎患者による単回舌下投与薬物動態試験の文献報告[19]から，次のことが示された。[^{123}I]Der p 2 は舌下投与後，投与部位である舌下に保持されている間（6 分間）は，頭部及び頸部における放射活性の取り込み，血漿中放射能ともに検出されなかった。その後[^{123}I]Der p 2 を飲み込んだ後に，食道から胃にかけて放射能が検出されると共に血漿中放射能が上昇し，1～2 時間後に血漿中放射活性は最高値を示した。代謝プロファイルに関しては，血漿を用いた HPLC 解析の結果，単一のアレルゲンタンパク質としてではなくヨード及び様々な大きさのペプチドの存在が示唆された。

(2) [^{125}I]Cry j 1 のラット単回舌下投与試験（シダトレン®スギ花粉舌下液申請資料）

スギ花粉の主要アレルゲンの 1 つである Cry j 1 をラベル化し，ラットに単回舌下投与した際の薬物動態を解析した[20]。舌下投与された[^{125}I]Cry j 1 は，血漿中放射能濃度として経時的に上昇し，顎下リンパ節に比較的多く分布する特徴が見られた。

SLIT の作用機序の詳細は明らかになっていないが，投与されたアレルゲンは口腔内粘膜下に存在する樹状細胞に取り込まれた後，近傍のリンパ節（顎下リンパ節等）に移行し，免疫反応を引き起こすと報告されている[21]。[^{125}I]Cry j 1 の舌下投与後の放射能分布で，舌下の近傍に位置する顎下リンパ節に比較的多く分布した。このことから，舌下投与されたアレルゲンは，頸部リンパ節（顎下リンパ節）へ移行し，SLIT の免疫応答に寄与することが示唆された。

HDM アレルゲンエキスに含まれる主要アレルゲンとしては，(1)の文献報告のあった Der p 2 の他に Der p 1，Der f 1 及び Der f 2 などが知られている[22]。HDM の Group 1 及び Group 2 のアレルゲンタンパク質は，異なる分子量や等電点を有する[23]。また Der f 1, Der f 2, Der p 1 及び Der p 2 の分子量や等電点は，Cry j 1 の分子量や等電点[24]とも異なる。一般にタンパク質やペプチドなどの口腔粘膜からの吸収は受動拡散によるとされ，分子量や荷電状態に依存するとされている[25]。しかしながら, 吸収が可能な分子量の閾値は 0.5～1.0 kDa と考えられていること[26], *Der pte* の主要アレルゲンの 1 つである Der p 2（15 kDa）の ^{123}I 標識体をヒトに舌下投与したとき, 未変化体のアレルゲンタンパク質は血漿中に検出されなかったこと[19]から, Cry j 1 や Der p 2 と同様に Der p 1，Der f 1，Der f 2 及びその他のアレルゲンも舌下部位から未分解のまま循環血中に移行する可能性は極めて低いと考えられる。

また，飲み込まれた HDM アレルゲンタンパク質は，タンパク質の性質として一般的に知られているように，消化管中で消化酵素により分解を受けると考えられる。

2.4.5　総括及び結論

以上のことから，本剤のタンパク質について体内動態を評価することは困難と考えられることから，吸収，分布，代謝，排泄，薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.4.5.1.3　毒性試験

2.4.5.1.3.1　単回投与毒性試験

Der f及び Der p 各々について，マウス及びラットを用いた急性毒性試験を実施した。Der f は，媒体に起因すると考えられる死亡が，マウス，ラットともに 15 mL/kg/日以上でみられた。また Der p の概略の致死量はマウス，ラットともに 80 mg/kg/日を上まわる量と考えられた。

更に TO-203 原薬を用いたマウス 26 週間反復舌下投与毒性試験から単回投与時の急性毒性を，また小核・コメットコンビネーション試験（ラット 3 日間反復投与試験）から高用量を少数回投与した時の急性毒性兆候について評価したところ，概略の致死量は，マウスで 14 DU/head/日を上まわる量，ラットで 1,002 mg/kg/日（TO-203 原薬の乾燥物質量として）を上まわる量であった。

2.4.5.1.3.2　反復投与毒性試験

TO-203 舌下錠の原薬を用いた 26 週間反復舌下投与毒性試験（GLP 試験）を実施した。HDM アレルゲンエキス投与に起因する毒性変化は認められなかった。

HDM アレルゲンエキス製剤は欧米数社より製造販売されており，臨床使用実績が豊富である。既に実施された TO-203 舌下錠の治験結果及び欧米における複数の HDM SCIT 製剤の使用実績から，ヒトにおける HDM アレルゲンエキスの安全性プロファイルが十分に把握されていること及びげっ歯類において本剤による毒性が認められなかったことから，非げっ歯類における反復投与毒性試験は，実施しなかった。

2.4.5.1.3.3　遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験では復帰突然変異を示さなかった。ほ乳類培養細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いる染色体異常試験-1 では S-9 mix の非存在下 20 時間処理の 3,000 μg/mL 以上で染色体異常（構造異常）出現細胞数が増加した。S-9 mix 存在下及び非存在下 3 時間処理では，4,985 μg/mL の最高用量を含むすべての用量で染色体構造異常の増加は認められなかった。このことから，本剤の染色体異常誘発性の再現性を確認するために，新たに 3 ロットを用い，染色体異常試験-2 を実施したところ，染色体異常試験-1 で観察された染色体異常を示す細胞数の増加の再現性は確認されなかった。したがって，ほ乳類培養細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いた本剤の染色体異常誘発性に関して，陰性と判断した。

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における最高臨床用量の約 48,000～81,000 倍高い用量（体重換算）で実施した *in vivo* ラット小核・コメットコンビネーション試験が陰性であったことから，ほ乳類細胞（ヒト末梢血リンパ球）を用いる染色体異常試験-1 でみられた構造異常は，*in vitro* 試験系での極端な試験条件下に起因したものであり，生物学的意義のない反応であると考えられた。

以上の結果から，TO-203 舌下錠が生体内で遺伝毒性を示す可能性は極めて低いと考えられた。

2.4.5.1.3.4　がん原性試験

本剤を用いた遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いる染色体

異常試験，*in vivo* ラット小核・コメットコンビネーション試験）の結果より，本剤がヒトにおいて発がん性を有する可能性は極めて低いと判断した。

本邦における TO-203 舌下錠の第 II/III 相臨床試験及び欧州における治験において，悪性腫瘍関連の副作用は報告されていない。

また，HDM は自然界に常在し，ヒトは高頻度に HDM アレルゲンに暴露されている。

以上から，ヒトにおいて本剤の発がんリスクは極めて低いと考えられることから，がん原性試験は実施しなかった。

2.4.5.1.3.5　生殖発生毒性試験

HDM は自然界に常在し，ヒトは高頻度で HDM アレルゲンに暴露されている。加えて，臨床で長年，使用されている HDM アレルゲンエキス製剤で生殖発生毒性が示唆されるような副作用は報告されていない。生殖発生毒性試験に関して，「受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（I 試験）」及び「出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（II 試験）」は省略し，「胚・胎児発生に関する試験（III 試験）」は，げっ歯類 1 種で実施した。

(1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（I 試験）

Der f 及び Der p 成分を含む TO-203 原薬での長期反復投与毒性試験（マウスを用いた 26 週間反復舌下投与）において，雌雄生殖器の病理組織学的検査等を行ったが，生殖器の病理組織学的変化は認められず，生殖機能への影響はないと判断し，試験の実施を省略した。

(2) 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（II 試験）

HDM アレルギー患者（HDM アレルゲンに日常的に高暴露されているヒト）等が出産した際の新生児に関する文献情報及び国内治験や ALK 社の安全性情報から，HDM アレルゲンエキスは，出生前及び出生後の発生並びに母体機能に影響を及ぼさないと判断し，試験の実施を省略した。

(3) 胚・胎児発生に関する試験（III 試験）

マウスを用いて TO-203 原薬を用いて胚・胎児発生試験を行ったところ胚・胎児発生に対する影響はみられなかった。また，疫学情報等について，文献情報及び国内治験や ALK 社の安全性情報からの調査を行い，HDM アレルゲンエキスは，胚・胎児発生に影響を及ぼさないと考えられた。

2.4.5.1.3.6　局所刺激性試験

TO-203 舌下錠を用いてウサギにおける 7 日間反復舌下投与による口腔内粘膜刺激性試験を実施した。個体換算（投与部位換算）で，第 II/III 相臨床試験で投与された最高臨床用量の 2 倍に相当する用量において，刺激性は認められなかった。TO-203 舌下錠には口腔内粘膜刺激性はないと判断した。

2.4.5.2　結論

TO-203 舌下錠は，HDM アレルギーの原因であるアレルゲンを含む製剤であり，舌下投与されたアレルゲンは，抗原提示細胞に捕捉され，それに続く免疫応答が促され，患者の HDM アレルゲンに対する過敏性を減弱させ，症状を軽減あるいは寛解させると推察される。

舌下投与された HDM アレルゲンエキスに含まれるアレルゲンは，口腔内舌下投与部位から吸収される可能性は極めて低く，また消化管中で消化酵素により速やかに代謝分解を受けると考えられるため，TO-203 舌下錠を用いた薬物動態試験は実施しなかった。

毒性試験の結果から，TO-203 舌下錠の臨床使用において，安全性に関して問題となるような所見はないと判断した。

2.4.6　参考文献一覧

1) EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. GUIDELINE ON ALLERGEN PRODUCTS: PRODUCTION AND QUALITY ISSUES.（4.3 参考文献 3）

2) Lorenz AR, Lüttkopf D, May S, Scheurer S, Vieths S. The principle of homologous groups in regulatory affairs of allergen products-a proposal. Int Arch Allergy Immunol. 2009; 148: 1-17.（4.3 参考文献 4）

3) Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva:January 27-29 1997. Allergy. 1998; 53(44 Suppl): 1-42.（4.3 参考文献 6）

4) Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2013 update. WAO Journal 2014; 7:6.

（4.3 参考文献 2）

5) Bahceciler NN, Cobanoglu N. Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma. Immunotherapy. 2011; 3: 747-56.（4.3 参考文献 10）

6) Soyer OU, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of Subcutaneous Allergen Immunotherapy. Immunol Allergy Clin N Am. 2011; 31: 175-90.（4.3 参考文献 9）

7) Eifan AO, Calderon MA, Durham SR. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. Expert Opin. Biol. Ther. 2013; 13: 1543-56.（4.3 参考文献 1）

8) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2010; CD001186.（4.3 参考文献 5）

9) Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. Hum Vaccin Immunother. 2012; 8: 1499-512.（4.3 参考文献 7）

10) Schmidt-Weber CB, Blaser K. Regulation and role of transforming growth factor-β in immune tolerance induction and inflammation. Curr Opin Immunol. 2004; 16: 709-16.（4.3 参考文献 12）

11) [redacted] Expert statement on the genotoxicity of freeze-dried allergen extract from *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* [expert statement]. England and Japan ; 2014 Sep 16.（4.3 参考文献 35）

12) Scott D, Galloway SM, Marshall RR, Ishidate M Jr, Brusick D, Ashby J, Myhr BC. Genotoxicity under extreme culture conditions. A Report from ICPEMC Task Group 9. Mutat. Res. 1991; 257: 147-204.（4.3 参考文献 30）

13) Kirkland DJ and Müller L. Interpretation of the biological relevance of genotoxicity test results: the importance of thresholds. Mutat. Res. 2000; 464: 137-47.（4.3 参考文献 31）

14) Müller L, Kasper P. Human biological relevance and the use of threshold-arguments in regulatory genotoxicity assessment: experience with pharmaceuticals. Mutat. Res. 2000; 464: 19–34.（4.3 参考文献 32）

15) Bozek A, Kozlowska R, Jarzab J. The safety of specific immunotherapy for patients allergic to house-dust mites and pollen in relation to the development of neoplasia and autoimmune disease: a long-term, observational case-control study. Int Arch Allergy Immunol. 2014; 163 : 307-12.（4.3 参考文献 26）

16) Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. Allergy 2012; 67: 741-3.（4.3 参考文献 27）

17) Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. J Allergy Clin Immunol. 1978; 61: 268-72.（4.3 参考文献 28）

18) Shaikh WA. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. Clin Exp Allergy. 1993; 23: 857-60.（4.3 参考文献 29）

19) Bagnasco M, Altrinetti V, Pesce G, Caputo M, Mistrello G, Falagiani P, et al. Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers. Int Arch Allergy Immunol.2005; 138: 197-202.（4.3 参考文献 18）

20) 社内資料（[^{125}I]Cry j 1 ラットにおける薬物動態試験報告書）（4.3 参考文献 21）

21) Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. Allergy. 2006; 61: 151-65.（4.3 参考文献 11）

22) Thomas WR, Smith W-A, Hales BJ, Mills KL, O'Brien RM. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens. Int Arch Allergy Immunol. 2002; 129: 1-18.（4.3 参考文献 22）

23) Yasueda H, Mita H, Yui Y, Shida T. Comparative analysis of physicochemical and immunochemical properties of the two major allergens from Dermatophagoides pteronyssinus and corresponding allergens from Dermatophagoides farinae. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1989; 88: 402-7.（4.3 参考文献 23）

24) Yasueda H, Yui Y, Shimizu T, Shida T. Isolation and partial characterization of the major allergen from Japanese cedar (Cryptomeria japonica) pollen. J Allergy Clin Immunol. 1983;71:77-86.（4.3 参考文献 20）

25) Rojanasakul Y, Wang LY, Bhat M, Glover DD, Malanga CJ, Ma JKH. The transport barrier of epithelia: a comparative study on membrane permeability and charge selectivity in the rabbit. Pharm Res. 1992; 9: 1029-34.（4.3 参考文献 24）

26) Merkle HP, Wolany G. Buccal delivery for peptide drugs. J Control Release. 1992;21:155-64.（4.3 参考文献 25）

27) Kunisawa J, Kiyono H. A marvel of mucosal T cells and secretory antibodies for the creation of first lines of defense. Cell Mol Life Sci. 2005; 62: 1308-21.（4.3 参考文献 13）

28) Allam J-P, Stojanovski G, Friedrichs N, Peng W, Bieber T, Wenzel J, et al. Distribution of Langerhans

cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy? Allergy. 2008; 63: 720–7.（4.3 参考文献 14）

29) Challacombe SJ, Tomasi TB. Systemic tolerance and secretory immunity after oral immunization. J. Exp. Med. 1980; 152: 1459-72.（4.3 参考文献 15）

30) Kildsgaard J, Brimnes J, Jacobi H, Lund K. Sublingual immunotherapy in sensitized mice. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007; 98: 366-72.（4.3 参考文献 16）