第２部（モジュール２）
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言
2.6.2　薬理試験の概要文
2.6.3　薬理試験概要表
2.6.4　薬物動態試験の概要文
2.6.5　薬物動態試験概要表
2.6.6　毒性試験の概要文
2.6.7　毒性試験概要表

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
IFN-γ	Interferon－γ	インターフェロン－γ
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
IL-4	Interleukin－4 (IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 も同様)	インターロイキン－4 (IL-5, IL-10, IL-12, IL-13 も同様)
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 （m2.6.6 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 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 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。

2.6.1 緒言

2.6.1.1 医薬品の構造等

TO-203 舌下錠は, ALK 社で開発された HDM アレルギー治療のためのアレルゲン免疫療法製剤であり，2 種の室内塵ダニであるコナヒョウヒダニ（*Dermatophagoides farinae*）及びヤケヒョウヒダニ（*Dermatophagoides pteronyssinus*）から抽出したアレルゲンエキスである。

TO-203 舌下錠の有効成分は，*Der far* 及び *Der pte* 由来のアレルゲンエキスであり，主要アレルゲンの Der f 1, Der f 2, Der p 1 及び Der p 2 が等量に含まれる。

製剤名	TO-203 舌下錠
原薬の一般名	なし 原薬名： コナヒョウヒダニ抽出エキス ヤケヒョウヒダニ抽出エキス
企業名	鳥居薬品株式会社
剤型	舌下錠
含量	TO-203 舌下錠 3,300 JAU：3,300 JAU TO-203 舌下錠 10,000 JAU：10,000 JAU
投与経路	舌下投与
適応症（効能又は効果）	ダニアレルギー性鼻炎（アレルゲン減感作療法）

2.6.1.2 薬理学的特性

TO-203 舌下錠は，アレルゲン免疫療法のためのアレルゲン製剤であり，HDM アレルギー（鼻炎及び気管支喘息）の原因アレルゲンであるコナヒョウヒダニ及びヤケヒョウヒダニの抽出エキスで，主要アレルゲンである Der f 1, Der f 2, Der p 1 及び Der p 2 を含有する。

TO-203 舌下錠を HDM アレルギー患者に継続的に舌下投与することにより，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。いわゆる，アレルゲンに対する免疫学的な耐性（免疫寛容）の獲得を目指すものである。なお，現時点において，アレルゲン特異的免疫療法の作用機序については十分に解明されていない。

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

アレルゲン免疫療法は，I 型アレルギーに対して有効とされ，アレルギー患者において原因となるアレルゲンに対して免疫寛容を獲得することの出来ると現在考えられている唯一の治療であり，既に世界的に広く認知されている。しかし，動物においては，ダニアレルギー様症状（喘息）を反映した気道過敏症モデル動物の報告はあるものの，アレルゲン免疫療法の効果及び作用機序解析に用いられる様な確立されたものではなく，動物モデルの利用は限られている。また，TO-203 舌下錠は，ALK 社により開発された HDM SLIT 用製剤であり，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（鼻炎及び気管支喘息）に対して有効であることは，既に臨床研究において報告されている[1)2)]。

以上のことから，本剤を用いた効力を裏付ける試験は実施しなかった。アレルゲンの継続的な投与により生体内において免疫寛容が誘導される機序については，未だ十分に解明されていないが，作用発現機序については，公表文献により考察した。

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，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。また，薬力学的薬物相互作用については，長年のヒトにおける HDM 製剤の使用実績から把握できていると考えられたため，薬力学的薬物相互作用試験を実施しなかった。

欧州において認知されている Homologous group 概念とは，アレルゲンが同種グループに属している場合は，同種グループに属する別のアレルゲンエキスのデータを用いて有効性及び安全性を推定することが可能であると言うものである[3)]。*Der far* 及び *Der pte* の 2 種のダニは，同種グループに属しており，非臨床試験において，異なる HDM アレルゲンエキスを用いて本剤の有効性及び安全性は十分に評価出来ると考えている。したがって，安全性薬理試験については，Homologous group 概念に基づき[4)]，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を添付する（4.2.1.3.1，参考資料）。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

HDM アレルゲンエキスによるアレルゲン免疫療法（SCIT/SLIT）が，HDM アレルギー性鼻炎及び気管支喘息に対して有効であることは，使用経験及び多くの臨床研究において既に報告されている[1) 2) 5)]。更に，ALK 社が TO-203 舌下錠を用いて実施した治験において，HDM アレルギー性鼻炎及び気管支喘息[17)]に対し有効性を示している。以上のことから，HDM アレルゲンエキスを用いたアレルゲン免疫療法の効果は，ヒトにおいて確認されていると判断し，本剤の効力を裏付ける試験は実施しなかった。

アレルゲン免疫療法は，I 型アレルギーに対して有効とされ，アレルギー患者に原因となるアレルゲンを高用量で繰り返し投与することにより，免疫寛容を目指すものである[1) 2) 6) 5) 7) 8)]。アレルゲン免疫療法の効果発現機序については，未だ十分に解明されていないが，公表文献等により以下のような作用機序が示唆されている。

(1) 抗原提示細胞によるアレルゲンの捕捉[1) 7)]（作用の起点）

SLIT は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舌下粘膜下樹状細胞に捕捉され，顎下リンパ節のような近傍のリンパ節に輸送される。その後，樹状細胞からリンパ球に抗原提示され，一連の免疫応答が促される。そのため，抗原提示細胞によるアレルゲンの捕捉が免疫療法の起点として重要である。

口腔内舌下粘膜下樹状細胞は, IgE 受容体の FcεRI を多く発現していることが報告されており[7) 24)]，SLIT は，投与部位でこの樹状細胞によって効率的に投与アレルゲンが捕捉され，近傍のリンパ節に移行し，免疫応答が促されるものと考えられる。

(2) アレルギー反応の抑制[1) 2) 9) 11)]（効果発現）

I 型アレルギー反応は, 原因アレルゲンとの接触により生じる即時型のアレルギー反応である。I 型アレルギー反応では, Th2 細胞から IL-4, IL-5 及び IL-13 が分泌され, 好酸球が活性化され, 組織の炎症反応を悪化させる。加えて，B 細胞では特異的 IgE 産生の亢進が誘導される。アレルゲンが，IgE の結合した肥満細胞に結合すると，肥満細胞からの脱顆粒を起こし，種々のアレルギー反応を起こすことが知られている。I 型アレルギー患者にアレルゲン免疫療法を行うと，以下の様な免疫反応が誘導され，最終的には原因となるアレルゲンに対して，免疫寛容（減感作若しくは脱感作）を獲得し，アレルギー反応（症状）が抑制されると考えられている。

1) Th2 細胞増加の抑制及び Th1 細胞の増加

アレルゲン免疫療法を行うことにより，Th1 細胞から Th1 サイトカイン（IFN-γ及び IL-12）の分泌が増加し，Th2 サイトカインの分泌が抑制される。その結果，Th2 細胞増加を抑制し，相対的に Th1 細胞の増加を促す。

2) Treg 細胞の誘導

アレルゲン免疫療法を行うと，IL-10 や TGF-β が増加することが報告されている[1) 2) 12)]。これは，Treg 細胞の増加を示唆し，抑制性サイトカイン（IL-10 及び TGF-β）は，B 細胞からの IgE 産生を抑制し，さらに抗原特異的 IgG や IgA の産生を促すと考えられる。

3) 抗原特異的 IgG 及び IgA の増加

アレルゲン免疫療法を行うことにより，血清中の抗原特異的 IgG の増加が報告されている。増加した抗原特異的 IgG（特に IgG4）は，抗原特異的 IgE と競合することにより，アレルゲンが肥満細胞に結合した抗原特異的 IgE と結合することを阻害し，結果として肥満細胞からの脱顆粒を抑制すると考えられている。

SLIT では，アレルゲン製剤は口腔内舌下（舌下粘膜）に投与されることから，その特徴としてアレルゲンに対する粘膜免疫応答が考えられる。粘膜免疫応答では抗原特異的 IgA の増加が報告されている[13) 15)]。抗原特異的 IgA は，粘膜においてアレルゲンと IgE との結合を競合的に阻害し，IgE 依存的な反応を抑制する可能性が考えられ，アレルゲンの侵入路と考えられる気道粘膜（鼻腔，口腔及び気道）で，SLIT における免疫寛容に関与する可能性が示唆されている。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[16)]。

2.6.2.3　副次的薬理試験

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，欧米における HDM SCIT 製剤の使用経験，本邦における TO-204 皮下注及び TO-203 舌下錠の治験成績においても確認されているが，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，新たに本剤の副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.4　安全性薬理試験

TO-203 舌下錠の安全性検討の一環で実施した長期反復舌下投与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も，本剤の安全性薬理プロファイルにおいて特記すべき作用はないと判断した。以上のことから，本剤を用いた安全性薬理試験は，新たに実施しなかった。

また，欧米における HDM SCIT 製剤の使用経験，本邦での TO-204 皮下注の治験結果及び既に実施された TO-203 舌下錠を用いた治験結果から, 本剤の安全性薬理作用は十分に把握出来ていると考えられる。

(1) HDM アレルゲンエキスを用いた 26 週間舌下反復投与毒性試験結果からの考察

Crl:CD1(ICR)系雌雄マウスに, HDM アレルゲンエキスを 0.9, 3.5 及び 14DU/head/日で 26 週間舌下投与し，その作用を検討した。媒体対照として精製水を用いた。投与終了後に，4 週間の休薬期間を設け，回復期間とした。本剤の安全性薬理作用として，一般状態，体重及び摂餌量に着目した。その結果，HDM アレルゲンエキス投与群のいずれの用量においても，被験物質に起因する影響は認められなかった。

(2) 既存 HDM エキスの一般薬理試験結果

Homologous group 概念に基づき，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を添付する（4.2.1.3.1, 参考資料）。以下，結果を示す。

1) 中枢神経に対する作用

雄性 SD 系ラットに，既存 HDM エキスを 1 mL/kg 皮下投与し，自発運動量に対する影響を検討した。媒体対照として, 50%グリセリン食塩溶液（グリセリン 50%, 塩化ナトリウム 5%）を用いた。自発運動量は，Animex 行動測定装置で投与後 30 分から 120 分後まで測定した。その結果，媒体対照群及び既存 HDM エキス投与群共に自発運動量に対して作用は認められなかった。

2) 呼吸器及び心血管系に対する作用

麻酔下, 雑種イヌに, 既存 HDM エキスを 0.1, 0.3 及び 1 mL/kg 静脈内投与し, 呼吸, 血圧, 心拍数及び末梢血流量を測定した。呼吸は気管挿管し，呼吸流量を測定した。血圧は，大腿動脈から圧力トランスジューサーを介し，末梢血流量は大腿動脈に電磁血流計を装着し測定した。心拍数は, 四肢第Ⅱ誘導心電図の R 波からタコメーターで算出した。媒体対照として，50%グリセリン食塩溶液（グリセリン 50%, 塩化ナトリウム 5%）を用いた。既存 HDM エキスの投与後，一過性の呼吸数増加，血圧下降，心拍数増加及び末梢血流量の増加がみられたが，その作用は，媒体投与群と同程度であった。

2.6.2.5　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試験は実施しなかった。

(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[6)]。

(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いう報告はされていない。

2.6.2.6　考察及び結論

考察

TO-203 原薬を用いた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が，本剤の効果について以下のように考察する。

I 型アレルギー反応では，アレルゲンの暴露により感作が成立すると，Th2 細胞が増加し，B 細胞から特異的 IgE の産生が促進される。感作後は，産生された特異的 IgE が肥満細胞上の FcεRI 受容体に結合し，再びアレルゲンに暴露されることで，肥満細胞上の特異的 IgE がアレルゲンにより架橋されて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[1) 6) 7) 8)]。

アレルゲン舌下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。アレルゲンが投与された部位（舌下粘膜）において，抗原提示細胞である樹状細胞にアレルゲンが捕捉され，それに続く免疫応答が促される。舌下粘膜下樹状細胞は，IgE 受容体の FcεRI を多く発現していることが報告されており[7) 14)]，舌下投与では，投与部位で樹状細胞が効率的にアレルゲンを捕捉し，近傍の顎下リンパ節に移行し，免疫応答が促されるものと考えられる。

アレルゲン免疫療法では，Th1 細胞から IFN-γ 等が分泌され，Th2 細胞の増加を抑制し，相対的に Th1 細胞の増加を促すことが示唆されている。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[1) 2) 12)]。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，アレルゲン免疫療法の効果発現に非常に重要である。また，SLIT においては，粘膜免疫応答の特徴として産生される IgA も免疫寛容に関与すると推察されている。

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[1) 9) 10)]。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 IgG4 の増加は，肥満細胞からの脱顆粒を抑制すると考えられ，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，アレルゲン特異的な IgG4 及び IgA 等の遮断抗体の産生，IgE の産生抑制，Treg 細胞の活性化，及び Th1 細胞と Th2 細胞のバランスの改善がアレルゲン免疫療法の効果発現機序として考えられている。

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，上述のとおり本剤の作用機序は，舌下投与されたアレルゲンが，抗原提示細胞に捕捉され，それに続く免疫応答が促される。その結果，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。

2.6.3 薬理試験の概要表

2.6.3.1 薬理試験一覧表

試験の種類	試験系	投与法	実施施設	試験番号	区分
効力を裏付ける試験　該当試験なし					
副次的薬理試験　該当試験なし					
安全性薬理試験*					
中枢神経系	自発運動量に対する作用	皮下	鳥居薬品研究所	－	参考
呼吸・循環器系	呼吸，血圧，心拍数及び末梢血流量に対する作用	静脈	鳥居薬品研究所	－	参考
薬力学的薬物相互作用試験　該当試験なし					

*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）

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

該当する概要表はない。

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当する概要表はない。

2.6.3.4　安全性薬理試験

試験の種類	動物種	投与経路	用量又は濃度	記載箇所
In vivo 試験*				
自発運動量に対する作用	SD 系ラット/雄 体重 200～260 g n=7	皮下	既存 HDM エキス 1 mL/kg	4.2.1.3.1
呼吸，血圧，心拍数及び末梢血流量に関する作用	雑種イヌ 体重 10～15 kg n=3	静脈	既存 HDM エキス 0.1, 0.3 及び 1 mL/kg	

*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）から抜粋

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当する概要表はない。