2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

TO-203 舌下錠の開発において，その成分である HDM アレルゲンエキスの毒性を評価するために，単回投与毒性試験（マウス及びラットを用いた急性毒性試験），反復投与毒性試験（マウスを用いた 26 週間反復舌下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験），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（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。以上の毒性試験は，単回投与毒性試験を除き，いずれも GLP 適用試験として実施した。また，単回投与毒性試験については，26 週間反復舌下投与毒性試験の初回投与時の結果から，マウスにおける単回舌下投与時の急性毒性兆候の評価を行い，さらに，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，ラットに本剤の高用量を少数回経口投与した時の急性毒性兆候に関しても評価を行った。なお，複数の HDM アレルゲンエキス製剤は，既に欧米で承認され，豊富な臨床使用経験があることから，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を用いた毒性試験は実施しなかった。

TO-203 舌下錠の安全性を評価する為に実施した毒性試験一覧及び臨床用量比を表 2.6.6-1 に示す。局所刺激性試験においては TO-203 舌下錠を，その他の試験においては TO-203 舌下錠の原薬を用いた。

毒性試験で用いた用量と臨床用量との比較においては，第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量（12 DU/ヒト）に対する値を臨床用量比（表 2.6.6-1）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 2.6.6-1　　毒性試験一覧表

試験の種類及び期間 （GLP／非 GLP 試験）	動物種 ／性別	投与 経路	投与量	臨床 用量比 [a]	被験物質 [b]
単回投与毒性試験					
急性毒性試験-1 （非 GLP 試験）	マウス／雌雄	皮下	10, 15, 20, 30, 45 mL/kg/日	—[c]	既存 HDM エキス [d] （*Der far* 抽出エキス）
	ラット／雌雄		7.5, 15, 30, 60 mL/kg/日	—[c]	
急性毒性試験-2 （非 GLP 試験）	マウス／雌雄 ラット／雌雄	皮下	8, 80 mg/kg/日	—[c]	*Der pte* 抽出エキス
26 週間投与試験及び 4 週間回復性試験 （GLP 試験）	マウス／雌雄	舌下	0.9, 3.5, 14 DU/head/日	約 75～120 倍 [e] 約 290～480 倍 [e] 約 1,100～1,900 倍 [e]	TO-203 原薬の凍結乾燥末
3 日間投与試験 （小核･コメットコンビネーション試験 ：GLP 試験）	ラット／雄	経口	250, 500, 1,002 mg/kg/日	約 12,000～20,000 倍 [f] 約 24,000～40,000 倍 [f] 約 48,000 倍～81,000 倍 [f]	TO-203 原薬
反復投与毒性試験					
26 週間投与試験 （GLP 試験）	マウス ／雌雄	舌下	0.9, 3.5, 14 DU/head/日	約 75～120 倍 [e] 約 290～480 倍 [e] 約 1,100～1,900 倍 [e]	TO-203 原薬の凍結乾燥末
遺伝毒性試験					
復帰突然変異試験 （GLP 試験）	*S.typhimurium* 及び *E. coli*	*in vitro*	8～ 4,590 μg/plate		TO-203 原薬
染色体異常試験-1 （GLP 試験）	ヒト末梢血リンパ球	*in vitro*	1,500～ 4,985 μg/mL		TO-203 原薬
染色体異常試験-2 （GLP 試験）	ヒト末梢血リンパ球	*in vitro*	1,500～ 4,404 μg/mL 1,500～ 4,380 μg/mL 1,500～ 4,670 μg/mL		TO-203 原薬

小核・コメットコンビネーション試験 （GLP 試験）	ラット／雄	経口	250, 500, 1,002 mg/kg/日	全身	約 12,000～20,000 倍 [f] 約 24,000～40,000 倍 [f] 約 48,000 倍～81,000 倍 [f]	TO-203 原薬
				局所	薬液濃度 [g] 約 4～20 倍 約 8～40 倍 約 16～81 倍 投与量 [h] 約 100 倍 約 200 倍 約 400 倍	
生殖発生毒性試験						
胚・胎児発生試験 ：用量設定 （非 GLP 試験）	マウス／雌	皮下	225, 450, 900, 1,800 DU/kg/日	約 930 倍 [i] 約 1,800 倍 [i] 約 3,700 倍 [i] 約 7,500 倍 [i]		TO-203 原薬の凍結乾燥末溶液
胚・胎児発生試験 （GLP 試験）	マウス／雌	皮下	450, 900, 1,800 DU/kg/日	約 1,800 倍 [i] 約 3,700 倍 [i] 約 7,500 倍 [i]		TO-203 原薬の凍結乾燥末溶液
局所刺激性試験						
7 日間反復投与 口腔内粘膜刺激性試験 ：用量設定 （非 GLP 試験）	ウサギ／雌	舌下	2 錠, 4 錠/head/日	－		プラセボ錠
7 日間反復投与 口腔内粘膜刺激性試験 （GLP 試験）	ウサギ／雌	舌下	12, 24 DU/head/日 [j]	1 倍 [k] 2 倍 [k]		TO-203 舌下錠

a：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。有効数字 2 桁の表記とした。

b：本文中は局所刺激性試験に用いた TO-203 舌下錠を除くすべての被験物質を「HDM アレルゲンエキス」と記載した。

c：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。

d：アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」ダニ。*Der far* 抽出エキス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。

e：マウスの体重を 30 g として，体重換算で計算した。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）。

f: 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。

g：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）で算出した範囲を記載。

h：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 原薬本ロットの[redacted]あたりの力価 [redacted] DU[redacted] を用いて，1,002 mg/kg/日を [redacted] DU/kg/日と換算した。ラットの体重を 0.25 kg とすると [redacted] DU/site/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。

i：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）。

j：12 DU は 6 DU を 2 錠，24 DU は 12 DU を 2 錠投与した。

k：投与部位換算（局所暴露）の値

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた既存 HDM エキス（Der f）の皮下投与による急性毒性試験（投与量：10, 15, 20, 30 及び 45 mL/kg（マウス），7.5, 15, 30, 60 mL/kg（ラット））では，マウス及びラットとも媒体である 50%グリセリン食塩溶液に起因すると考えられる一般状態観察の変化（自発運動の低下，伏臥位持続，閉眼，筋緊張低下など）がみられ，15 mL/kg/日以上の用量で死亡が認められた。剖検において異常は認められなかった。

マウス及びラットを用いた Der p の皮下投与による急性毒性試験（投与量：8，80 mg/kg/日）では，マウス及びラットのいずれも死亡はみられなかったが，マウスの 80 mg/kg 投与群の一部の動物において投与部位の脱毛及び創傷がみられた。ラット及びマウスの 8mg/kg/日投与では一般状態に異常はみられなかった。以上から，マウス及びラットの Der p の単回投与における概略の致死量は 80 mg/kg/日を上まわる量と考えられた。

本剤をマウスに単回舌下投与した時の急性毒性兆候を，マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験（投与量：0.9, 3.5 及び 14 DU/head/日）の初回投与時の結果をもとに評価した。その結果，いずれの投与群においても死亡はみられず，一般状態観察でも，異常は認められなかった。体重及び摂餌量は，投与群と対照群との間で差は認められなかった。以上から，マウスの HDM アレルゲンエキスの単回投与における概略の致死量は，14 DU/head/日（第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量の約 1,100～約 1,900 倍）を上まわる量と考えられた。

また，本剤の高用量をラットに少数回経口投与した時の急性毒性兆候について，ラット 3 日間反復経口投与試験（ラット小核・コメットコンビネーション試験，投与量：250, 500 及び 1,002 mg/kg/日）の結果をもとに評価した。その結果，いずれの投与群においても死亡例はみられず，一般状態観察でも，異常は認められなかった。体重は，投与群と陰性対照群との間で差は認められなかった。以上から，ラットにおける HDM アレルゲンエキスの概略の致死量は，1,002 mg/kg を上まわる量と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

マウスを用いた 26 週間反復舌下投与毒性試験（投与量：0.9, 3.5, 14 DU/head/日）では，被験物質投与に起因した死亡例はみられず，全身毒性及び臓器毒性を示唆する変化も認められなかった。以上から，無毒性量は 14 DU/head/日（第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量の約 1,100～約 1,900 倍）と考えられた。

また，げっ歯類での TO-203 原薬を用いた非臨床試験成績において特に毒性所見が認められなかったこと，ALK 社及び当社が実施した臨床成績においても特記すべき重大な副作用は報告されておらず，文献的にも複数の HDM アレルゲンエキス製剤での豊富な臨床使用経験（HDM に高暴露されているヒト）があることから，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出来ていると判断し，非げっ歯類を用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験は新たに実施する必要がないと判断した。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験では，細菌を用いる復帰突然変異試験において TO-203 原薬は復帰突然変異原性

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 において，TO-203 原薬は 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）を示す細胞数の増加が認められた。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，すべてのロットで染色体異常を示す細胞数の増加は認められず，染色体異常試験-1 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）及び局所曝露濃度として 51 倍高い条件（唾液分泌量の実測値平均を用いた算出）で実施した *in vivo* 小核・コメットコンビネーション試験において，ラット骨髄細胞における小核誘発性及び肝臓・胃における DNA 傷害性は認められなかった。

以上のことから，本剤が遺伝毒性を有する可能性は極めて低いと判断した。

(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。

また，欧米において HDM SCIT による治療は長年行われており，発がん性が示唆されるような副作用は報告されていない。

本邦で実施した国内外の臨床試験において，プラセボ群と TO-203 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，投与経路及び抽出法の異なる室内塵ダニの抽出製剤である 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：19[redacted]～20[redacted] 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）を用いて検索したが，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）。

なお，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，発がんリスクは著しく低いことが報告されている [26)]。

また，HDM は住環境に常在し，ヒトは高頻度に HDM アレルゲンに暴露されている。

以上のことから，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。

(5) 生殖発生毒性試験

マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験において，雌雄動物の生殖器の病理組織学的検査で異常はみられなかったことから，本剤の生殖機能に対する影響はないものと考えられた。

マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験（投与量：450, 900, 1,800 DU/kg/日）では，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。以上から母動物及び胚・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。

(6) 局所刺激性試験

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（投与量：12, 24 DU/head/日）では，TO-203 舌下錠投与部位の肉眼的観察において舌下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。以上から，TO-203 舌下錠には口腔内粘膜刺激性はないと考えられた。

(7) その他の毒性試験

欧米における複数の HDM アレルゲンエキス製剤の使用実績から，HDM アレルゲンエキスの安全性プロファイルは把握できていることから，その他の毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　マウス及びラット急性毒性試験-1

試験番号：該当せず[1]，非 GLP 試験
添付資料：4.2.3.1.1（参考資料）
概要表　：2.6.7.5.1

(1) 試験方法

Der far の抽出アレルゲンエキス（Der f）の単回皮下投与における毒性について，マウス及びラットを用いて検討した。被験物質として既存 HDM エキスを用いた。

DDY-S 系雌雄マウス（1 群各 10 匹）及び Wistar-今道系雌雄ラット（1 群各 10 匹）を用いて，既存 HDM エキスをマウスは 10, 15, 20, 30 及び 45 mL/kg/日，ラットは 7.5, 15, 30 及び 60 mL/kg/日の用量で単回皮下投与し，その影響を検討した。投与後 7 日間一般状態及び生死の観察を行い，観察終了後に剖検を行った。媒体対照群として，50%グリセリン食塩溶液を被験物質と同様に皮下投与した。

(2) 試験成績

マウス，ラットともに，既存 HDM エキスの 15 mL/kg/日以上の投与群及び媒体対照群において，投与後 48 時間までに死亡が認められた。

一般状態観察では，マウス，ラットともに既存 HDM エキス投与群と媒体対照群で，投与直後の興奮状態，自発運動の低下，腹臥位の持続，閉眼，筋緊張低下及び痙攣が認められたが，両群でそれらの発現状況に差はみられなかった。これらの変化は，投与 3～5 時間後には消失した。なお，生存例では投与部位の皮膚損傷及び潰瘍様変化も確認された。死亡例及び生存例の剖検では，既存 HDM エキス投与群及び媒体対照群ともに異常は認められなかった。

以上の結果より，本試験でみられた毒性変化は溶媒である 50%グリセリン食塩溶液に起因するものと考えられ，また本条件下でのマウス及びラットにおいて死亡の発現する用量は 15 mL/kg/日以上と考えられた。

[1] 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。過去の開発品の毒性試験の一環で実施された。

2.6.6.2.2　マウス及びラット急性毒性試験-2

試験番号：[redacted][2]，非 GLP 試験
添付資料：4.2.3.1.2（参考資料）
概要表　：2.6.7.5.2

(1) 試験方法

Der pte の抽出アレルゲンエキス（Der p）の単回皮下投与における急性毒性について，マウス及びラットを用いて検討した。

NMRI 系雌雄性マウス（1 群各 10 匹）及び Wistar 系雌雄性ラット（1 群各 10 匹）を用いて，Der p を 8，80 mg/kg/日の用量で，10 mL/kg の投与容量により頸背部に単回皮下投与し，その影響を検討した。投与後 14 日間一般状態観察及び体重測定を行い，観察終了後に剖検を行った。なお媒体対照群には，Coca 液（0.5%塩化ナトリウム及び 0.25%重炭酸ナトリウムの滅菌水溶液）を 10 mL/kg の投与用量で単回皮下投与した。

(2) 試験成績

マウス，ラットともに，媒体対照群を含むすべての投与群で死亡は認められなかった。

一般状態観察及び剖検において，マウスの 80 mg/kg 投与群の雌 6 匹及び雄 3 匹で，頸背部の部分脱毛及び創傷が認められた。この所見は媒体対照群でみられていないことから，被験物質の投与による影響と考えられた。マウスの 8 mg/kg 投与群並びにラットの 8 mg/kg 投与群及び 80 mg/kg 投与群では，一般状態観察及び剖検で異常は認められなかった。体重推移に関しては，マウス，ラットとも異常は認められなかった。病理組織学的検査では，被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

Der p 投与による影響としては，マウスの 80 mg/kg 投与群で投与部位の脱毛及び創傷がみられたのみで，マウスの 8 mg/kg 溶液投与群並びにラットのいずれの投与群でも異常は認められなかった。

以上の結果より，本条件下での Der p のマウス及びラットにおける概略の致死量は，80 mg/kg/日を上まわる量と考えられた。

[2] [redacted]において，過去の開発品の毒性試験の一環で実施された。

2.6.6.2.3　マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験（試験番号：[redacted]）における単回投与毒性評価

HDM アレルゲンエキスをマウスに単回舌下投与したときの急性毒性兆候に関しては，HDM アレルゲンエキスのマウスを用いる 26 週間反復投与毒性試験（試験番号：[redacted]，2.6.6.3.1 ）の初回投与の結果を元に評価した。概要表は 2.6.7.5.3 に示す。

(1) 試験方法

Crl:CD1(ICR)系雌雄マウス（12 匹あるいは 18 匹/群）を用いて, HDM アレルゲンエキスを 0.9, 3.5, 14 DU/head/日の用量で, 1 日 1 回舌下投与（14 DU/head は 5-20 分間隔で 2 回に分けて投与）した。初回投与日及び翌日の一般状態観察，体重及び摂餌量の結果から評価を行った。なお，陰性対照群として精製水を被験物質と同様の方法で舌下投与した。

(2) 試験成績

いずれの投与群においても投与に起因した死亡例はみられなかった。いずれの投与群においても，一般状態観察の変化は認められなかった。体重及び摂餌量は，被験物質投与群と陰性対照群との間で差は認められなかった。

以上の結果より，本試験条件下では，マウス単回舌下投与における概略の致死量は，14 DU/head/日（第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量の約 1,100～約 1,900 倍）を上まわる量と判断した。

2.6.6.2.4　ラット 3 日間反復経口投与試験：ラットを用いる小核・コメットコンビネーション試験（試験番号：[redacted]）における急性毒性評価

HDM アレルゲンエキスのラットにおける高用量投与後の急性毒性兆候に関しては, ラットを用いる小核・コメットコンビネーション試験（試験番号：[redacted]，2.6.6.4.4 ）の結果を元に評価した。概要表は 2.6.7.5.4 に示す。

(1) 試験方法

Wistar（Han）系雄性ラット（1 群 6 匹）を用いて，HDM アレルゲンエキスを 250, 500 及び 1,002 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回の計 3 日間強制経口投与した。各投与日の一般状態観察及び体重測定を実施した。なお，陰性対照群として精製水を，被験物質と同様の方法で強制経口投与した。

(2) 試験成績

いずれの投与群においても死亡例はみられなかった。一般状態観察では，いずれの投与群においても，変化は認められなかった。体重は，被験物質投与群と陰性対照群との間で差は認められなかった。

以上の結果より，本試験条件下では，ラットにおける概略の致死量は，1,002 mg/kg（第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量の約 48,000～約 81,000 倍）を上まわる量と考えられた。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

試験番号：[redacted]，GLP 試験
添付資料：4.2.3.2.1（参考資料）
概要表　：2.6.7.7

(1) 試験方法

Crl:CD1(ICR)系雌雄マウス（12 匹/群）を用いて，精製水に希釈した HDM アレルゲンエキスを 0.9，3.5 及び 14 DU/head/日の用量で 1 日 1 回（14 DU/head 群は 5-20 分間隔で 2 回に分けて投与）26 週間舌下投与し，その影響について検討した。対照群には精製水のみを投与した。対照群及び 14 DU/head 群には雌雄各 6 匹を追加し，投与期間終了後に 4 週間の休薬期間を設けて回復性の検討を行った。投与及び回復期間中，一般状態観察，体重及び摂餌量測定を行った。投与期間及び回復期間終了時に剖検，血液学的検査，血液生化学的検査，臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

(2) 投与量設定の根拠

最高用量について，マウスの舌下における最大投与可能量（5 μL/head）及び TO-203 舌下錠の第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量（12 DU/ヒト）を考慮し設定した。最高用量の投与液として，最大調製可能濃度である 1,400 DU/mL を用いた。最高用量の投与方法は，5-20 分間隔で 2 回に分けて投与することで，個体としての投与量が TO-203 舌下錠の第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量を上まわる 14 DU/head/日を設定した。以下公比 4 で 3.5 及び 0.9 DU/head/日の計 3 用量を設定した。なお，用いた用量は第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量のそれぞれ，約 1,100～約 1,900 倍，約 290～約 480 倍及び約 75～約 120 倍に相当する。

(3) 試験成績

雌雄いずれの投与群においても，投与期間中あるいは回復期間を通じて被験物質投与に起因した死亡はみられなかった。一般状態観察，体重及び摂餌量に関しても被験物質の影響は認められなかった。また，投与期間終了時及び回復期間終了時の血液学的検査，血液生化学的検査，臓器重量，剖検及び病理組織学的検査において，被験物質投与の影響はみられなかった。

以上の結果より，マウスに 14 DU/head/日を 26 週間反復舌下投与しても全身毒性あるいは臓器毒性を示唆する変化は認められず，本試験条件下における無毒性量は，14 DU/head/日（第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量の約 1,100～約 1,900 倍）と考えられた。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　細菌を用いる復帰突然変異試験

試験番号：[redacted]，GLP 試験
添付資料 : 4.2.3.3.1.1（評価資料）
概要表　：2.6.7.8.1

(1) 試験方法

HDM アレルゲンエキスの復帰突然変異誘発性を *Salmonella typhimurium*（TA98, TA100, TA1535, TA1537）及び *Escherichia coli*（WP2 pKM101, WP2 *uvr*A pKM101）を用い，Treat and plate 法により，S-9 mix 存在下及び非存在下で検討した。

HDM アレルゲンエキスの用量は，実験 1 では S-9 mix 存在下及び非存在下ともに，8，40, 200, 1,000 及び 4,590 μg/plate, 実験 2 では S-9 mix 存在下及び非存在下ともに, 312.5, 625, 1,250, 2,500 及び 4,590 μg/plate を選択した。

(2) 試験成績

HDM アレルゲンエキスは，*S. typhimurium* の 4 菌株，*E.coli* の 2 菌株に対して，S-9 mix 処理の有無に関わらず，使用用量の範囲で復帰変異原性を示さなかった。

以上の結果から，HDM アレルゲンエキスは，本試験条件下で遺伝子突然変異誘発性はないと考えられた。

2.6.6.4.2　ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-1

試験番号：[redacted]，GLP 試験
添付資料：4.2.3.3.1.2（評価資料）
概要表　：2.6.7.8.2

(1) 試験方法

HDM アレルゲンエキスの染色体異常誘発性について，ヒト末梢血リンパ球を用いて，短時間処理法（3 時間処理，S-9 mix 存在下及び非存在下）及び連続処理法（20 時間処理，S-9 mix 非存在下）で検討した。4,985 μg/mL を最高用量として用量設定試験を実施したところ，いずれの用量においても，50%以上の分裂阻害（細胞毒性の指標）を示さなかった。

以上の結果から，本試験ではガイドラインに従い 4,985 μg/mL を最高用量にして，以下の用量を設定し，下線の用量について染色体の観察を実施した。

実験 1
S-9 mix 存在下 3 時間処理　：0，500，1,000，2,000，3,000，4,000，4,985 μg/mL
S-9 mix 非存在下 3 時間処理：0，500，1,000，2,000，3,000，4,000，4,985 μg/mL

実験 2
S-9 mix 存在下 3 時間処理　：0，750，1,500，2,250，3,000，3,750，4,500，4,985 μg/mL
S-9 mix 非存在下 20 時間処理：0，750，1,500，2,250，3,000，3,750，4,500，4,985 μg/mL

(2) 試験成績

S-9 mix 非存在下 20 時間処理条件において，HDM アレルゲンエキスは，3,000 μg/mL 以上で，染色体構造異常の出現細胞数が増加した。染色体構造異常の出現細胞数の増加した 3,000 μg/mL 以上の濃度においては，細胞毒性は 3,000 μg/mL で 22%，4,500 μg/mL で 37%及び 4,985 μg/mL で 33%であった。他の処理条件においては，細胞毒性はほとんどみられなかった（0-3%）。S-9 mix 存在下及び非存在下 3 時間処理では，いずれの用量においても染色体構造異常の増加は認められなかった。また，数的異常はいずれの処理及び用量においても認められなかった。

以上，S-9 mix 非存在下 20 時間処理の 3,000 μg/mL 以上でのみ，染色体異常を有する細胞の増加がみられたことから，HDM アレルゲンエキスの染色体異常誘発性に関する再現性を検討するために，新たに 3 ロットを用いて，追加試験（ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-2）を実施した。

2.6.6.4.3　ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-2

試験番号：[redacted]，GLP 試験
添付資料：4.2.3.3.1.3（評価資料）
概要表　：2.6.7.8.3

(1) 試験方法

HDM アレルゲンエキスの染色体異常誘発性について，ヒト末梢血リンパ球を用いて，短時間処理法（3 時間処理，S-9 mix 存在下及び非存在下）及び連続処理法（24 時間処理，S-9 mix 非存在下）で検討した。被験物質として TO-203 原薬である Der f 及び Der p を各々3 ロット用いた。

試験には，Der p と Der f が同等の力価となるように混合した 2 種のダニアレルゲン抽出エキスの等価混合液（以下，被験物質液）1，2 及び 3 を用いた。被験物質液として調製可能な最大濃度を最高用量（4,404，4,380 及び 4,670 μg/mL）とし，以下の用量を設定した。下線の用量について染色体の観察を実施した。

被験物質液 1
S-9 mix 存在下及び非存在下 3 時間処理：0，1,500，3,000，4,404 μg/mL
S-9 mix 非存在下 24 時間処理　　：0，750，1,500，3,000，4,404 μg/mL

被験物質液 2
S-9 mix 存在下及び非存在下 3 時間処理：0，1,500，3,000，4,380 μg/mL
S-9 mix 非存在下 24 時間処理　　：0，750，1,500，3,000，4,380 μg/mL

被験物質液 3
S-9 mix 存在下及び非存在下 3 時間処理：0，1,500，3,000，4,670 μg/mL
S-9 mix 非存在下 24 時間処理　　：0，750，1,500，3,000，4,670 μg/mL

(2) 試験成績

3 ロットすべての被験物質で，各処理のいずれの濃度においても染色体異常（構造異常及び数的異常）を有する細胞の増加は認められなかった。

2.6.6.4.4　ラット経口投与による小核・コメットコンビネーション試験

試験番号：[redacted]，GLP 試験
添付資料：4.2.3.3.2.1（評価資料）
概要表　：2.6.7.9.1

(1) 試験方法

HDM アレルゲンエキスによる骨髄細胞における小核誘発性について，ラットを用いて検討した。また，肝臓及び胃における DNA 損傷性についても，併せて検討を行った。

Wistar（Han）系雄性ラット（1 群 6 匹）を用いて，HDM アレルゲンエキスを 0，250，500 及び 1,002 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回の計 3 日間反復経口投与した。2 回目の投与は，1 回目の投与後 24 時間に，3 回目の投与は，2 回目の投与後 21 時間後に行った。最終投与 3 時間後に，動物を安楽死させた後，小核試験用に大腿骨を，コメット試験用に肝臓及び胃を採取した。小核試験では骨髄塗抹標本を作製し，全赤血球 1,000 個中の多染性赤血球を数えるとともに，多染性赤血球 2,000 個中の小核を有する細胞数を数えた。コメット試験では，肝臓及び胃の標本を作製し，コメット試験解析装置（Comet Assay IV システム）を用いて，DNA 損傷性の指標である%tail DNA（テールインテンシティ）及びテールモーメントを計測した。なお，陰性対照群には媒体のみを，陽性対照群にはメタンスルホン酸エチル（EMS）を 150 mg/kg の用量で，HDM アレルゲンエキス混合液投与群と同様の方法で強制経口投与した。

(2) 投与量設定の根拠

最高用量について，技術的最大投与可能量（最大調製可能製剤濃度：50.1 mg/mL，最大投与可能容量：20 mL/kg）として，1,002 mg/kg を設定した。以下公比 2 で 500 及び 250 mg/kg/日の計 3 用量を設定した。なお，用いた用量は，第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量のそれぞれ，約 48,000～約 81,000 倍，約 24,000～約 40,000 倍及び約 12,000～約 20,000 倍に相当する[3]。

(3) 試験成績

小核試験では，いずれの用量においても，小核を有する多染性赤血球の出現率の増加及び骨髄に対する毒性作用は認められなかった。

また，コメット試験では，肝臓及び胃において，いずれの用量においても陰性対照群と比較して，%tail DNA 及びテールモーメント値の増加は認められなかった。

以上の結果より，本試験条件下では HDM アレルゲンエキスのラット骨髄細胞における小核誘発性及び肝臓・胃における DNA 傷害性は，いずれも陰性と判断された。

[3] 小核・コメットコンビネーション試験に用いた HDM アレルゲンエキス（TO-203 原薬）は，本ロットの[redacted]あたりの力価[redacted] DU[redacted] を用いて，臨床用量比を計算した。

2.6.6.5　がん原性試験

以下の理由から，本剤の発がんリスクに及ぼす影響は極めて低い考えられることから，がん原性試験は実施しなかった。

(1) TO-203 原薬を用いた遺伝毒性試験結果

遺伝毒性試験として，2 つの *in vitro* 試験と 1 つの *in vivo* 試験を実施した結果より，本剤がヒトにおいて発がん性を持つ可能性は極めて低いものと考えられた。

(2) HDM は住環境に常在し，ヒトは常時 HDM アレルゲンに暴露されている。

(3) 欧米において，HDM SCIT による治療は長年行われており，がん原性が示唆されるような副作用は報告されていない。

(4) TO-203 舌下錠の治験における安全性情報

本剤を用いた国内外の臨床試験にいては，いずれの試験でもプラセボ群及び TO-203 舌下錠群で悪性腫瘍関連の有害事象が報告されているものの，合併症として有しているもの，治験薬の投与開始前に発症したと考えられるものなど，TO-203 舌下錠に起因すると判定された症例は報告されていない。悪性腫瘍関連の有害事象の発生率はプラセボ群 0.30%（1351 例中 4 例），TO-203 錠群 0.21%（2849 例中 6 例）であり，プラセボ群と TO-203 舌下錠群で差は認められなかった。これらの臨床試験結果をみるかぎり，投与期間が 1～1.5 年程度の臨床試験を実施すると，プラセボ群でも約 0.3%程度の頻度で悪性腫瘍が発生し，これは TO-203 舌下錠群でも同様であり，HDM アレルゲン製剤に特発する状況ではないと考えられる。なお，TO-203 舌下錠の投与部位である口腔底での腫瘍は発生していない。

(5) TO-204 皮下注の治験及び米国における製造販売後の安全性情報

別途開発中の HDM SCIT 製剤（TO-204 皮下注）に関して，本邦で実施した第Ⅲ相臨床試験及び米国での販売後の安全性情報において，TO-204 皮下注に関連する悪性腫瘍関連の副作用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：19[redacted]～20[redacted] 年）において，悪性腫瘍関連の副作用は報告されていない。

(6) 欧州の既存 HDM SCIT 製剤の製造販売後の安全性情報

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）において，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）。

(7) 文献報告

最近の文献報告において，Bozek らは，SCIT 終了後 20 年間の観察に基づく評価を行い，新生物疾患及び自己免疫疾患の発生を解析した[26]。対象症例は，通年性又は季節性のアレルギー性鼻炎及び気管支喘息の患者（いずれかの発症を含む）で，HDM／Pollen SCIT 群 1,144 例と対症療法群 1,154 例であり，この内 HDM アレルギー患者である SCIT 実施例が 486 例（SCIT 期間：平均 4.9±1.3 年），対症療法実施例が 461 例含まれている。HDM／Pollen の SCIT 群では，対症療法群に比べ，慢性リンパ性白血病（オッズ比：0.32）及び慢性骨髄性白血病（オッズ比：0.58）の新たな発生は低かった（表 2.6.6-2）。その他の新生物疾患について，オッズ比は 0.89～1.09 の範囲であり，対症療法群と同様な発生率であった（表 2.6.6-2）。SCIT 終了後の新生物疾患発生率は，同年齢幅での一般集団での発生率と同様であった。これらから，免疫療法終了後の長期観察において，SCIT は新生物疾患及び自己免疫疾患に関する発生率の増加は認められず，SCIT の安全性が示されている。

表 2.6.6-2　　SCIT 終了後の新生物疾患の発生に関する対症療法群との比較

新生物疾患（n=89）	オッズ比（95%信頼区間）
急性リンパ性白血病（12 例）	0.89（0.83-1.22）
急性骨髄性白血病（11 例）	0.94（0.81-1.05）
慢性リンパ性白血病（8 例）	0.32（0.18-0.81）
慢性骨髄性白血病（8 例）	0.58（0.44-0.78）
ホジキンリンパ腫（6 例）	0.98（0.69-1.18）
非ホジキンリンパ腫（6 例）	0.90（0.77-1.04）
肺がん（5 例）	0.98（0.83-1.03）
女性特有の癌（12 例） （卵巣がん，子宮がん，子宮頚がん，乳がん）	1.09（0.91-1.10）
食道がん，胃がん，結腸直腸がん（15 例）	0.97（0.85-1.12）
前立腺がん（4 例）	0.93（0.87-1.01）
皮膚がん（2 例）	1.03（0.88-1.11）

Bozek A, *et al. Int Arch Allergy Immunol.* 2014, 163, 307-312

以上のことから，本剤による発がんリスクについては，本剤を用いた遺伝毒性試験の結果及び疫学的情報として本邦で実施した第Ⅲ相臨床試験の安全性情報，また欧米における HDM SCIT 製剤の長年の臨床実績や米国での製造販売後の安全性情報，文献報告による SCIT 終了後の長期観察から，本剤の発がんリスクは極めて低いものと考えた。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本剤の雌雄の生殖機能に及ぼす影響に関しては，マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験（試験番号：[redacted]，概要文：2.6.6.3 ）の生殖器の病理組織学的検査結果から検討した。

0.9，3.5 及び 14 DU/head/日（第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量の約 1,900 倍）の用量において，雄の精巣及び副生殖器（精巣上体，精嚢及び前立腺）また雌の卵巣及び子宮の病理組織学的検査で，被験物質投与による異常は認められなかった。

以上の結果から，本剤の生殖機能に及ぼす影響はないものと考えられ，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なかった。

2.6.6.6.2　出生前及び出生後の発生並びに母体機能

HDM アレルゲンに日常的に高暴露されているヒト（HDM アレルギー患者等）が出産した際の出生児に関する疫学的情報（公表文献等）を収集し，本剤の出生前及び出生後の発生並びに母体機能について考察し，出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験は実施しなかった。また，ALK 社が有する安全性情報における妊娠例についても併せて検討した。

2.6.6.6.2.1　出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する疫学的情報

妊娠中にアレルゲン免疫療法（SLIT 又は SCIT）を受けた HDM アレルギー患者の出産及び出生児に関して，3 報報告されている。また，TO-203 舌下錠の国内での治験による妊娠例，ALK 社が有している安全性情報として, TO-203 舌下錠の欧州での治験における妊娠例及び HDM SCIT の市販後安全性情報から情報収集を行い，本剤の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関して考察した。

なお，HDM SCIT の市販後安全性情報は，TO-203 舌下錠と投与経路は異なるものの，妊娠中に HDM アレルゲンに日常的に高暴露されている集団での情報として適していると考え考察に用いた。

(1) 文献報告

HDM アレルギー患者における催奇形性等の胎児への影響に関する疫学的調査は, 極めて限定的であるが，SLIT に関して 1 報の報告 [27]，SCIT に関して 2 報 [28) 29)] がある。SLIT を受けた女性を対象にプロスペクティブに調査したところ，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，SLIT を受けた妊婦における中絶，新生児死亡，早産，妊娠中毒症，先天性奇形（以下，合併症）の発生率は低いことが報告された [27]（表 2.6.6-3）。

表 2.6.6-3 SLIT を受けたアレルギー患者における妊娠中の合併症発現率（2012 年文献）

	アレルゲン除去 +SLIT （185 妊娠例）		アレルゲン除去 + 吸入ステロイド薬 [a] （96 妊娠例）: Group A		アレルゲン除去 + レスキュー薬 [b] （45 妊娠例）: Group B		一般集団
合併症	例数	%	例数	%	例数	%	%
中絶	8	4.32*	15	16*	10	25*#	10-20 # （全妊娠中）
周産期死亡 （死産＋新生児死亡）	1	0.54	2	2.08	1	2.22	4.4 （44/1000 出生）
早産	5	2.70	4	4.17	6	13.33	31 （全出生中）
妊娠中毒症	3	1.62	3	3.13	4	8.88	5-15
先天性奇形	0	0	0	0	0	0	2.5-4

a) ブデソニド　b) サルブタモール　　Shaikh WA. *Allergy*. 2012, 67, 741-743
*-p: 0.05 (comparing SLIT group with groups A and B).
#-p: 0.05 (comparing group B with general population).

また，HDM アレルギーとは限定されていない鼻炎及び喘息のアレルギー患者で，妊娠期間中

に SCIT を受けた女性を対象に後ろ向き調査した結果, 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, SCIT を受けた妊婦における合併症の発生率は増加しないことが報告されている [28](表 2.6.6-4) [29]（表 2.6.6-5）。

表 2.6.6-4 SCIT を受けたアレルギー患者における妊娠中合併症発現率（1978 年文献）

	アレルゲン免疫療法を受けた妊婦（121 妊娠例）		アレルゲン免疫療法を受けていない妊婦（147 妊娠例）		一般集団
合併症	例数	%	例数	%	%
中絶	6	5.0	26	17.7	15 - 18
死産	0	0	2	1.4	1.47
新生児死亡	0	0	0	0	1.37
早産	4	3.3	4	2.7	7 - 8
妊娠中毒症	3	2.5	3	2.0	5.0
先天性奇形	3	2.5	3	2.0	2 - 3

Metzger WJ, *et al. J Allergy Cln Immunol.* 1978, 61, 268-272

表 2.6.6-5 SCIT を受けたアレルギー患者における妊娠中合併症発現率（1993 年文献）

	アレルゲン免疫療法を受けた妊婦（109 妊娠例）		免疫療法を受けていない妊婦（82 妊娠例）		一般集団
合併症	例数	%	例数	%	%
中絶	4	3.67	20	24.4	10 - 15
周産期死亡（死産＋新生児死亡）	0	0	2	1.67	60 - 109 /1000 出生
早産	1	0.9	21	25.6	20 - 36
妊娠中毒症	1	0.9	10	12.2	5 - 15
先天性奇形	0	0	1	1.2	2-5

Shaikh WA. *Clin Exp Allergy.* 1993, 23, 857-860

(2) TO-203 舌下錠の治験における安全性情報-1（国内の治験における妊娠報告）

当社が実施した舌下アレルゲン免疫療法の 2 つの治験（203-3-1 試験及び 203-3-2 試験）における妊娠報告の概略を表 2.6.6-6 に示す。

203-3-1 試験及び 203-3-2 試験において，治験薬投与後に 9 例の女性被験者で妊娠例が報告され，TO-203 舌下錠投与群の 6 例（6 DU で 4 例，12 DU で 2 例）のうち 4 例が健康新生児を出産，2 例が自然流産であった。プラセボ投与群の 3 例は 1 例が健康新生児を出産，1 例が自然流産，1 例が早産であった（2014 年 6 月現在，ほか 1 例は妊娠継続中）。その他，男性被験者 5 例（6DU 3 例，プラセボ 2 例）においてパートナーの妊娠が報告され，6 DU の 3 例は健康新生児出産であったが，プラセボ群の 1 例は早産であった。なお，これらの治験においては，妊娠が確認された女性被験者への治験薬の投与は，妊娠が確認された時点で中止された。

表 2.6.6-6 TO-203 舌下錠の国内の治験における妊娠及び転帰報告概略

試験		203-3-1 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験			203-3-2 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験		
対象 （女性被験者数）		HDM アレルギー性喘息患者 （403 例）			HDM アレルギー性鼻炎患者 （513 例）		
		プラセボ錠 125	6DU 132	12DU 146	プラセボ錠 187	6DU 157	12DU 169
妊娠	本人	2	1	1	1	3	1
	パートナー	2	2	0	0	1	0
健康新生児		2	2	0	0	4	1
早産		1[a]	0	0	1	0	0
自然流産		1[b]	1[c]	1	0	0	0

a：パートナーの 1 例，b：本人の 1 例，c：本人の 1 例

(3) TO-203 舌下錠の治験における安全性情報-2（ALK 社の欧州での治験における妊娠報告）

ALK 社の実施する舌下アレルゲン免疫療法の 3 つの治験（MT-02 試験, MT-04 試験及び MT-06 試験）における妊娠報告の概略を 表 2.6.6-7 に示す。

MT-02 試験[4]において治験薬投与後に 7 例の妊娠例が報告され，TO-203 舌下錠投与群の 4 例（1 DU で 1 例，3 DU で 3 例）のうち 3 例が健康新生児を出産した（1 例は不明）。プラセボ投与群の 3 例は全例とも健康新生児を出産した（表 2.6.6-11）。

MT-04 試験[5]において治験薬投与後に 9 例の妊娠例が報告され，TO-203 舌下錠投与群の 3 例（6 DU で 1 例, 12 DU で 2 例）のうち 2 例が健康新生児を出産した（ほか 1 例は人工妊娠中絶）。プラセボ投与群の 6 例は 5 例が健康新生児出産，1 例が自然流産であった（表 2.6.6-12）。

[4] HDM アレルギー患者に対する第 II/III 相臨床試験

[5] HDM アレルギー性喘息患者に対する第 III 相臨床試験

MT-06 試験[6]において治験薬投与後に 7 例の妊娠例が報告され，TO-203 舌下錠投与群の 2 例（6 DU で 1 例，12 DU で 1 例）とも健康新生児出産であった。プラセボ群の 5 例は，4 例が健康新生児出産，1 例が自然流産であった（表 2.6.6-13）。

MT-02，MT-04 及び MT-06 試験において，TO-203 舌下錠を投与していた 9 例の妊娠例では 7 例で健康新生児の出産に至っており（ほか 1 例は不明，1 例は人工妊娠中絶），これは前向き調査された疫学的情報 [27] における妊娠中の合併症発生率の範囲内であった。なお，これらの治験においては，妊娠が確認された女性被験者への治験薬の投与は，妊娠が確認された時点で中止された。

表 2.6.6-7 TO-203 舌下錠の治験（ALK 社実施）における妊娠及び転帰報告概略

試験	MT-02 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験		MT-04 第Ⅲ相臨床試験		MT-06 第Ⅲ相臨床試験	
対象 （例数）	HDM アレルギー患者 （604 例）		HDM アレルギー性 喘息患者 （834 例）		HDM アレルギー性 鼻炎患者 （992 例）	
妊娠	7		9		7	
	TO-203 舌下錠 4 [a]	プラセボ 錠 3	TO-203 舌下錠 3 [b]	プラセボ 錠 6	TO-203 舌下錠 2 [c]	プラセボ 錠 5
健康新生児出産	3	3	2	5	2	4
自然流産	0	0	0	1	0	1[d]
人工妊娠中絶	0	0	1	0	0	0
不明	1	0	0	0	0	0

a)　1 DU で 1 例，3 DU で 3 例
b)　6 DU で 1 例，12 DU で 2 例
c)　6 DU で 1 例，12 DU で 1 例
d)　治験薬の投与終了後に妊娠が判明した 1 例

(4) HDM アレルゲンエキス SCIT 製剤の市販後安全性情報（ALK 社の安全性データベース）

ALK 社に集積されている HDM SCIT を受けた HDM アレルギー患者の 20[redacted] 年～20[redacted] 年までの安全性データベースを解析したところ[7]，妊娠の報告が 10 例あり，そのうち 3 例が健康新生児出産であった（表 2.6.6-14）。自然流産が 2 例報告されている（その他の 1 例は人工妊娠中絶，4 例は不明）。なお，これら妊娠中の合併症発生率は文献で報告されている疫学的情報 [26) 27)] 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。

[6] HDM アレルギー性鼻炎患者に対する第 III 相臨床試験

[7] HDM 注射剤の総投与例数としては，20[redacted] 年～20[redacted] 年の総投与例数：[redacted] Treatment Years
(1 年間にわたって投与された推定患者数。各年の推定患者数の合算。)。

(5) まとめ

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。また，欧州において TO-203 舌下錠でアレルゲン免疫療法を行った 9 例の妊娠例では転帰不明の 1 例及び人工妊娠中絶の 1 例を除く 7 例全例が健康新生児を出産しており，これは前向き調査のされた疫学的情報における妊娠中の合併症発現率の範囲内であった。なお，HDM SCIT による治療を受けた HDM アレルギー患者において，20[redacted] 年から直近までの安全性データで確認された 10 例の妊娠例では，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 3 例で健康新生児の出産が報告されている。残りの 2 例は，自然流産と報告されているが，これは文献で報告されている疫学的情報（妊娠期間を通して SCIT 実施）における妊娠中の合併症発現率を超えるものではなかった。

前述の疫学的情報の収集結果から，出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する明らかな有害作用はないと考え，動物を用いた試験は実施しなかった。

2.6.6.6.3　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.3.1　マウス皮下投与による胚・胎児発生に関する試験

試験番号：[redacted]，GLP 試験
添付資料 : 4.2.3.5.2.2（評価資料）
概要表　：2.6.7.14

(1) 試験方法

Crlj:CD1(ICR)系妊娠マウス（17～20 匹/群）に HDM アレルゲンエキスを 450, 900, 1,800 DU/kg/日の用量で，妊娠 6～17 日まで 1 日 1 回反復皮下投与した。対照群には精製水のみを被験物質投与群と同様に，1 日 1 回反復皮下投与した。母動物への影響及び妊娠 18 日目に帝王切開を行い胚・胎児発生への影響を検討した。

(2) 投与量設定の根拠

マウス胚・胎児発生に関する用量設定試験（試験番号：[redacted]，添付資料：4.2.3.5.2.1）において，最高用量である 1,800 DU/kg/日で母動物及び胚胎児に対して影響がみられなかった。被験物質の濃度 180 DU/mL とマウスの皮下投与における一般的な投与容量である 10 mL/kg から，本試験においても 1,800 DU/kg/日を最高用量として，以下公比 2 で 900 及び 450 DU/kg/日の計 3 用量を設定した。なお，用いた用量は第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量のそれぞれ，約 7,500 倍，約 3,700 倍及び約 1,800 倍に相当する。

(3) 試験成績

母動物に対してはいずれの投与群においても死亡はみられず，一般状態，体重，摂餌量及び帝王切開時の剖検で，被験物質投与の影響は認められなかった。また，妊娠黄体数及び着床数に関しても，被験物質投与の影響は認められなかった。

胚・胎児に対しては，450 及び 900 DU/kg 群で後期吸収率の有意な高値が，また 900 DU/kg 群で胎児体重の有意な低値がみられたが，いずれの変化も対照群と 1,800 DU/kg 群との間で差はみられず用量相関性のない変化であることから，偶発的な変化と考えられた。

その他，生存胎児数，性比及び胎盤所見に被験物質投与の影響は認められなかった。また，外表，内臓及び骨格観察結果においても被験物質投与の影響は認められなかった。なお，骨化進行度において，1,800 DU/kg 群で仙尾椎数（平均値：11.86）の有意な低値がみられたが，試験施設の背景値の範囲内（下限値：11.61）であることから，被験物質の投与による影響ではないと考えられた。

以上から，本試験条件下における母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は，いずれも 1,800 DU/kg/日（第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量の約 7,500 倍）と考えられた。

2.6.6.6.3.2　胚・胎児発生に関する疫学的情報

出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する疫学的情報と同様に，ALK 社が有する安全性情報における妊娠例について検討し，本剤の胚・胎児発生について考察し，胚・胎児発生に関する非げっ歯類を用いた試験は実施しなかった。また，HDM アレルゲンに日常的に，高暴露されているヒト（HDM アレルギー患者等）が出産した際の出生児に関する疫学的情報（公表文献等）も合わせて収集した。

(1) 文献報告

胚・胎児発生への影響に関する公表論文報告に関して，前述の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する疫学的情報（2.6.6.6.2.1 (1)）に示したとおりである。

(2) TO-203 舌下錠の治験における安全性情報-1（国内の治験における妊娠報告）

胚・胎児発生への影響に関する TO-203 舌下錠の治験データベース（国内治験）の解析に関して前述の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する疫学的情報（2.6.6.6.2.1 (2)）に示したとおりである。

(3) TO-203 舌下錠の治験における安全性情報-2（ALK 社の治験における妊娠報告）

胚・胎児発生への影響に関する TO-203 舌下錠の治験データベース（ALK 社）の解析に関して，前述の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する疫学的情報（2.6.6.6.2.1 (3)）に示したとおりである。

(4) HDM アレルゲンエキス SCIT 製剤の市販後安全性情報（ALK 社の安全性データベース）

胚・胎児発生への影響に関する HDM SCIT 製剤の安全性データベース（ALK 社）の解析に関して，前述の出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する疫学的情報（2.6.6.6.2.1 (4)）に示したとおりである。

(5) まとめ

HDM アレルゲンに日常的に高暴露されている集団として，ALK 社の TO-203 舌下錠を投与した場合の妊娠例においても異常は報告されていない。国内の治験においては，TO-203 舌下錠を投与した場合の妊娠例において，2 例の流産が報告された。また，HDM SCIT 製剤の安全性データベースで，自然流産及び妊娠初期の流産が 1 例ずつ報告されているが，これは SCIT での疫学的情報（妊娠期間を通してアレルゲン免疫療法実施）で報告されている妊娠中の合併症の発生率の範囲を超えるものではないと考えられた。その他，3 例で健康新生児の出産を確認しているが，このうち 1 例の HDM アレルゲンの暴露時期は，受胎時及び妊娠初期（First trimester : 最初の 3 ヵ月間の妊娠）であることが分かっている。

上記の疫学的情報の結果から，胚・胎児発生に対して明らかな有害作用はないと考えた。

2.6.6.7　局所刺激性試験

2.6.6.7.1　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

試験番号：[redacted]，GLP 試験
添付資料：4.2.3.6.2（評価資料）
概要表　：2.6.7.16

(1) 試験方法

NZW 種ウサギ（14 週齢，雄，3 匹/群）に TO-203 舌下錠を 12 DU（6 DU を 2 錠）/head/日及び 24 DU（12 DU を 2 錠）/head/日の用量で 1 日 1 回の計 7 日間反復舌下投与し，その刺激性について検討した。舌下投与はイソフルラン吸入麻酔下で行い，TO-203 舌下錠 2 錠を舌下面に接触させ 10 分間保持した後，生理食塩液で口腔内を洗浄した。投与期間中，毎日，口腔粘膜の肉眼的観察を行い，投与部位の病理組織学的検査も実施した。対照群としてプラセボ錠（2 錠/head/日）を同様の方法で投与した。

(2) 投与量設定の根拠

ウサギを用いるプラセボ錠舌下投与による口腔内粘膜刺激性試験の予備検討（試験番号：[redacted]，添付資料：4.2.3.6.1）の結果，技術的最大投与可能な錠剤数が 2 錠であったこと，また最高臨床用量が 12 DU/ヒト/日であることから，最高臨床用量の 2 倍量である 24 DU（12 DU を 2 錠）/head/日を高用量に，最高臨床用量に相当する 12 DU（6 DU を 2 錠）/head/日を低用量に設定した。

(3) 試験成績

投与部位の肉眼的観察では，投与期間を通して全例で舌下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。

以上，本条件下で TO-203 舌下錠には口腔内粘膜刺激性はないと判断した。

2.6.6.8　その他の毒性試験

欧米における複数の HDM アレルゲンエキス製剤の臨床使用実績から，HDM アレルゲンエキスの安全性プロファイルは把握できていることから，その他の毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.9　考察及び結論

TO-203 舌下錠の毒性試験のまとめを**表 2.6.6-10** に示す。

毒性試験に用いた HDM アレルゲンエキス（被験物質）は，マウス及びラット単回投与毒性試験においては既存 HDM エキス（Der f）又は Der p，復帰突然変異試験，染色体異常試験及びラット小核・コメットコンビネーション試験においては TO-203 原薬，マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験においては TO-203 原薬の凍結乾燥末，胚・胎児発生に関する試験においては TO-203 原薬の凍結乾燥末溶液である。また，ウサギ局所刺激性試験においては TO-203 舌下錠を用いた。

(1) 単回投与毒性

マウス及びラットを用いた既存 HDM エキス（Der f）に関する単回皮下投与毒性試験では，媒体である 50%グリセリン食塩溶液に起因すると考えられる一般状態観察の変化がみられ，15 mL/kg/日以上の用量で死亡が認められた。剖検においてはいずれの投与群も異常は認められなかった。

マウス及びラットを用いた Der p に関する単回皮下投与毒性試験では，ラットでは毒性所見はみられなかったものの，マウスでは 80 mg/kg 投与群の一部の動物において投与部位の脱毛及び創傷がみられた。いずれも死亡例はみられなかった。以上から，マウス及びラットにおける Der p 単回投与における概略の致死量は 80 mg/kg/日を上まわる量と考えられた。

マウス 26 週間反復舌下投与試験の初回投与時の結果から，14 DU/head/日（467 DU/kg/日に相当）まで死亡はみられず，一般状態，体重及び摂餌量にも異常はなかった。以上から，マウス単回舌下投与における概略の致死量は，14 DU/head/日（第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量の約 1,100～約 1,900 倍）を上まわる量であった。

ラット 3 日間反復経口投与試験（ラット小核・コメットコンビネーション試験）の結果から，1,002 mg/kg/日まで死亡はみられず，一般状態観察でも異常はなかった。以上から，ラットにおける概略の致死量は，1,002 mg/kg/日を上まわる量であった。なお，本試験の最高用量である 1,002 mg/kg/日は，第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量の約 48,000～約 81,000 倍に相当し，急性毒性を評価するのに充分な用量であると考えられた。

(2) 反復投与毒性

マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験の結果から，HDM アレルゲンエキスの長期投与毒性に関して評価した。雌雄いずれの投与群においても，被験物質に起因した死亡はみられず，一般状態観察，体重及び摂餌量に関しても影響は認められなかった。また，血液学的検査，血液生化学的検査，臓器重量，剖検及び病理組織学的検査において，被験物質投与の影響はみられなかった。本条件下では，14 DU/head/日（467 DU/kg/日に相当）まで全身毒性あるいは臓器毒性を示唆する変化は認められず，本試験試験における無毒性量は，14 DU/head/日（第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量の約 1,100～約 1,900 倍）と考えられた。

また，ALK 社及び当社が実施した TO-203 原薬を用いた非臨床試験成績において特に毒性所見が認められなかったこと，ALK 社及び当社が実施した臨床成績においても特記すべき重大な副作用も報告されておらず，文献的にも複数の HDM アレルゲンエキス製剤での豊富な臨床使

用経験（HDM に高暴露されているヒト）があることから，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出来ていると判断し，非げっ歯類を用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験は新たに実施する必要がないと判断した。

(3) 遺伝毒性

TO-203 原薬を用いた遺伝毒性試験では，*in vitro* 試験として，細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験，*in vivo* 試験として小核試験及びコメット試験（単細胞ゲル電気泳動法）（小核・コメットコンビネーション試験）を用いて小核誘発性及び DNA 傷害性を評価した。なお，ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験は，再現性の確認のために新たな 3 ロットを用いた追加試験を実施し，計 4 ロットを用いて，TO-203 の染色体異常誘発性の評価を行った。なお，染色体異常試験に使用した TO-203 原薬（*Der far* 及び *Der pte* 由来）各 4 ロットは，各々の分析結果（4.2.3.3.1.2, Appendix 8 及び 4.2.3.3.1.3, Reference data 1）から原薬の品質として同等であることが確認されている。

細菌を用いる復帰突然変異試験において，TO-203 原薬は復帰突然変異原性を示さなかった。したがって，被験物質に遺伝毒性を有する不純物が存在する可能性は著しく低いと考えられる。

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（2.6.6.4.2；1 ロット）及び染色体異常試験-2（2.6.6.4.3；3 ロット）の 2 試験（計 4 ロット）における結果を以下に示した。

短時間処理法（S-9 mix 存在下及び非存在下 3 時間処理）では，4 ロットすべてにおいて染色体異常の増加は認められなかった（表 2.6.6-8）。

表 2.6.6-8　　短時間処理法における TO-203 原薬の染色体誘発性評価の再現性

試験		1 mLあたりの[redacted]（μg /mL）	1 mLあたりの力価[3)]（DU/mL）	結果
染色体異常試験-1 [1)]		3,000	[redacted]	異常なし
		3,750		
		4,000		
		4,500		
		4,985		
染色体異常試験-2 [2)]	被験物質液 1	1,500		異常なし
		3,000		
		4,404		
	被験物質液 2	1,500		異常なし
		3,000		

		4,380	[redacted]	
	被験物質液 3	1,500		異常なし
		3,000		
		4,670		

1)　ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-1（2.6.6.4.2：試験番号 [redacted]）

2)　ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-2（2.6.6.4.3：試験番号 [redacted]）

3) TO-203 原薬（Der p 及び Der f）を等力価になるように調製した被験物質液ロットごとの[redacted]あたりの力価（試験 1 は [redacted]DU[redacted]，試験 2 の被験物質液 1～3 は各々[redacted] DU[redacted]，[redacted] DU[redacted] 及び [redacted] DU[redacted]；ALK 社提供資料）を用いて換算した。

一方，連続処理法に関しては，1 ロットを用いた染色体異常試験-1 では，評価した濃度のうち高濃度 3 段階（3,000，4,500 及び 4,985 μg/mL）において，染色体構造異常を有する細胞の発現頻度が溶媒対照群と比較して増加した。その再現性を検討するために染色体異常試験-1 で用いた原薬のロットと同等の規格を満たすことが確認されている 3 ロットを用いて実施した染色体異常試験-2 においては，すべてのロットにおいていずれの濃度（1,500，3,000 μg/mL 及び最高濃度として 4,404 μg /mL，4,380 μg /mL 及び 4,670 μg /mL）においても染色体異常を有する細胞の増加は認められなかった（表 2.6.6-9）。

表 2.6.6-9　　連続処理法における TO-203 原薬の染色体誘発性評価の再現性

試験		1 mLあたりの[redacted]（μg /mL）	1 mLあたりの力価[3)]（DU/mL）	結果
染色体異常試験-1 [1)]		1,500	[redacted]	異常なし
		3,000		染色体構造異常の増加が認められた。
		4,500		
		4,985		
染色体異常試験-2[2)]	被験物質液 1	1,500		異常なし
		3,000		
		4,404		
	被験物質液 2	1,500		異常なし
		3,000		
		4,380		
	被験物質液 3	1,500		異常なし
		3,000		
		4,670		

1) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-1（2.6.6.4.2：試験番号 [redacted]）

2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-2（2.6.6.4.3：試験番号 ）

3) TO-203 原薬（Der p 及び Der f）を等力価になるように調製した被験物質液ロットごとの あたりの力価（試験 1 は DU，試験 2 の被験物質液 1～3 は各々 DU， DU 及び DU；ALK 社提供資料）を用いて換算した。

ラットを用いた *in vivo* 小核・コメットコンビネーション試験では，TO-203 原薬（用量：250, 500 及び 1002 mg/kg/day）をラットに 3 日間連続して強制経口投与し，骨髄細胞における小核誘発性並びに肝臓及び投与部位である胃における DNA 傷害性を検討したが, 共に陰性の結果であり，小核誘発性及び DNA 傷害性は認められなかった。なお，本試験で用いた最高用量は最大投与可能量であり，第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量（12 DU）の約 48,000～81,000 倍であった。

TO-203 の染色体異常誘発性に関しては，遺伝毒性の専門家である による専門家報告書において議論及び解釈が行われた内容 [35]を踏まえ，前述の TO-203 原薬計 4 ロットの試験結果について，以下のように考察した。

一般的に, *in vitro* 試験系では, 細胞は高濃度の被験物質により長時間にわたり処理されるが, このような非生理学的条件下においては，間接的あるいは非特異的な機序による染色体異常が観察されることが報告されている [30) 31) 32)]。そのような機序として, 例えばタンパク質合成阻害, DNA 前駆体のアンバランス，ライソゾームの損傷によるヌクレアーゼの作用，レセプターを介する情報伝達系の異常，イオンバランス，pH の変化及び浸透圧の変化等，DNA を直接標的としない生体高分子との反応による影響が挙げられる [33)]。また，TO-203 の主成分はダニ抗原であるタンパク質だが，「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」ICH ガイドライン S6(R1)（2012）では，遺伝毒性試験で大量のタンパク質を用いた場合，解釈不可能な結果が起きる可能性があり, このような成分が DNA や他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくいと指摘されている。

以上，追加で実施した TO-203 原薬 3 ロットの試験では, すべてのロットで染色体異常誘発性はみられなかった。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，非特異的細胞毒性による二次的な影響や大量のタンパク質を処理したことによる間接的あるいは非特異的な機序による偶発的な変化である可能性が高いと考えられた。

染色体異常試験に用いた TO-203 原薬の濃度と臨床投与時の口腔内濃度に関しては, 以下のように考察した。

第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量（12 DU）が 1 分間の唾液分泌量（実測値平均 0.64 mL, n=16）に溶けたと仮定すると，約 19 DU/mL に相当すると計算される。第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量（12 DU）が刺激時唾液の 1 分間あたりの正常値下限である 1 mL に溶けたと

仮定すると，約 12 DU/mL に相当すると計算される。TO-203 舌下錠は，舌下腔に投与後，速やかに溶解し 1 分間で，溶液は嚥下される。ほ乳類細胞を用いる染色体異常試験で，臨床投与時の口腔内濃度として推定された値（19 DU/mL 及び 12 DU/mL）を上まわる約 [redacted]～[redacted] DU/mL 相当の濃度（1,500 μg/mL）で，20 時間あるいは 24 時間の連続処理を行った場合，いずれのロットにおいても染色体異常の誘発は認められていない。また，臨床投与時の口腔内濃度として推定された値（19 DU/mL 及び 12 DU/mL）の約 5～9 倍高い約 [redacted]～[redacted] DU/mL（4,380～4,985 μg/mL）で，3 時間の短時間処理を行った場合も，染色体異常の誘発は認められていない。第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量（12 DU/ヒト）を用いると，1 分間の舌下保持による口腔内暴露量は 12 DU であるのに対し，染色体異常試験の無作用量は累積暴露量として，短時間処理法で染色体異常試験-1 及び-2 において約 1,500 倍以上（[redacted]～[redacted] DU x 3 時間 x 60 分），連続処理法で染色体異常試験-1 では約 3,500 倍以上（[redacted] DU x 20 時間 x 60 分）あるいは染色体異常試験-2 では約 12,000 倍以上（[redacted] DU x 24 時間 x 60 分）であり，十分な安全域があると判断した。

投与部位局所における TO-203 の遺伝毒性に関しては，薬剤が直接接触する胃粘膜を用いた *in vivo* コメット試験で評価することができると考えられた。すなわち，TO-203 原薬を最高 1,002 mg/kg/day（約 [redacted] DU/kg/day 相当）の用量で，3 日間連続してラットに経口投与し，投与部位である胃における DNA 傷害性を調べた結果，TO-203 原薬は胃粘膜に対して DNA 傷害を誘発しなかった。本試験で最高用量として用いた TO-203 原薬濃度は，最大調製可能製剤濃度として 50.1 mg/mL（約 [redacted] DU/mL 相当）であり，これは胃粘膜に接した局所暴露濃度と考えられる。よって，局所濃度比較において，第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量（12 DU）の約 [redacted] 倍高い用量（コメット試験；約 [redacted] DU/mL，ヒト口腔内；約 19 DU/mL）で行われた局所でのコメット試験の結果は陰性であり，DNA 傷害性のないことが示されている。

以上，臨床投与時の舌下での局所濃度を上まわる条件で行った *in vivo* 試験の陰性結果から，臨床投与時の安全性に懸念はないと考える。

結論として，本薬の遺伝毒性に関しては，TO-203 原薬を用いた細菌を用いた復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の結果及びラットを用いた小核・コメットコンビネーション試験の結果から，本剤が遺伝毒性を有する可能性は極めて低いと考えられた。

(4) がん原性

遺伝毒性試験として実施した 2 つの *in vitro* 試験と 1 つの *in vivo* 試験結果より，本剤には遺伝毒性はないと判断した。したがって，本剤がヒトにおいて発がん性を持つ可能性は極めて低いものと考えられた。

本剤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。また，投与経路のことなる製剤 TO-204 皮下注の第Ⅲ相臨床試験において，及び TO-204 皮下注と同一である「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。

また，最近の文献報告では，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。このことから，SCIT が発がんリスクに影響しないことが示唆されている[26]。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，本剤による発がんリスクについては，本剤を用いた遺伝毒性試験の結果及び疫学的情報として本邦で実施した第Ⅲ相臨床試験の安全性情報，また欧米における HDM SCIT 製剤の長年の臨床実績や米国での製造販売後の安全性情報, 文献報告による SCIT 終了後の長期観察から，本剤の発がんリスクは極めて低いものと考えた。

(5) 生殖発生毒性

反復投与毒性試験及び胚･胎児発生に関する試験の結果及び疫学的情報収集（公表文献など）の結果から評価を行った。

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なかったが, HDM アレルゲンエキスの長期投与毒性を評価したマウス 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結果から，雌雄生殖機能に対する影響はないと判断した。

マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験では，母動物に被験物質投与の影響はみられず，また胚・胎児に対しても，致死作用，発育抑制及び催奇形作用はみられず，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。用量（450, 900 及び 1,800 DU/kg/日）は第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量（12 DU/ヒト/日）との比較で, 各々約 1,870 倍, 3,750 倍及び 7,500 倍に相当すると考えられ，本剤の胚・胎児発生に関する評価の試験として，充分な投与用量と考えられる。

出生前後の発生並びに母体機能に及ぼす影響を評価するための試験は実施しなかった。

ALK 社が実施した TO-203 舌下錠の欧州における治験において妊娠報告例の評価が行われている。また，HDM SCIT 製剤は，欧米において長期にわたる臨床での使用実績があり，ALK 社では市販後の安全性情報が収集されている。ダニアレルゲンに日常的に高暴露されているヒト（HDM アレルギー患者）が出産した際の出生児に関する疫学的情報（公表文献等）について以下のように収集した。

アレルギー患者が妊娠中にアレルゲン免疫療法を受けた際の安全性に関する論文報告が，SLIT に関して 1 報の報告[27]，SCIT に関して 2 報[28) 29)]がある。それら論文により，妊娠期間中にアレルゲン免疫療法を受けた女性の調査により，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を受けた妊婦における合併症（中絶，新生児死亡，早産，妊娠中毒症及び先天性奇形）の発生率は増加しないことが報告されている。

TO-203 舌下錠の治験における妊娠報告に関しても考察した。ALK 社の実施する MT-02, MT-04 及び MT-06 試験において，TO-203 舌下錠を投与した 9 例の妊娠例では転帰不明及び人工妊娠中絶を除く 7 例全例で健康新生児の出産に至っており，これはプロスペクティブに調査された疫学的情報における妊娠中の合併症の発生率内であると考えられた。

また， HDM アレルギー患者に HDM アレルゲンエキスを皮下投与した場合の妊娠例に関する調査として，ALK 社における市販後安全性情報がある。HDM SCIT を受けた HDM アレルギー患者 10 名での妊娠の報告によると，転帰不明及び人工妊娠中絶を除く 5 例のうち 3 名で出産報告があり新生児は健康であった。残り 2 名は自然流産であったが，これは文献で報告されている妊娠中の合併症発現率の範囲を超えるものではなかった。

以上の疫学的情報から，HDM アレルゲンエキスの出生前後の発生並びに母体機能に及ぼす影響及び胚・胎児への影響を含む生殖発生毒性に対する明らかな有害作用はないと考えられた。

(6) 局所刺激性試験

TO-203 舌下錠でのウサギ局所刺激性試験により，口腔内粘膜刺激性を評価した。投与期間を通して，投与部位の肉眼的観察の全例で舌下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。本試験条件下では，TO-203 舌下錠には口腔内粘膜刺激性はないと考えられた。なお，本試験の用量（12 及び 24 DU/head/日：2 錠投与）は最高臨床量（12 DU/ヒト/日：1 錠投与）との比較で，各々約 1 倍及び 2 倍に相当する量であった。

(7) まとめ

以上，HDM アレルゲンエキスを用いた毒性試験結果及び疫学的情報収集の結果から，TO-203 舌下錠には臨床上問題となる毒性学的影響はないと判断した。

表 2.6.6-10.　　毒性試験のまとめ

試験の種類／被験物質	投与量[a]	成績
単回投与毒性試験		
マウス及びラット皮下投与急性毒性試験-1（非 GLP）／既存 HDM エキス（Der f）	マウス：10，15，20，30，45 mL/kg/日 ラット：7.5，15，30，60 mL/kg/日	15 mL/kg/日以上で死亡例が認められた。媒体に起因する一般状態観察の変化（自発運動の低下，腹臥位の持続，閉眼，筋緊張低下など）がみられた。 死亡のみられた投与量：15 mL/kg/日以上
マウス及びラット皮下投与急性毒性試験-2（非 GLP）／Der p	マウス/ラット：8，80 mg/kg/日	死亡例は認められなかった。 80 mg/kg/日の投与で，一部のマウスにおいて投与部位の脱毛及び創傷がみられた。 概略の致死量：80 mg/kg/日を上まわる量
マウス 26 週間反復舌下投与試験及び 4 週間回復性試験（GLP）／TO-203 原薬の凍結乾燥末	0.9, 3.5, 14 DU/head/日	投与に起因する死亡例は認められなかった。 概略の致死量：14 DU/head/日（最高臨床用量の約 1,100～約 1,900 倍）を上まわる量
ラット 3 日間反復経口投与試験（ラット小核・コメットコンビネーション試験（GLP）／TO-203 原薬	250, 500, 1,002 mg/kg/日	死亡例は認められなかった。 概略の致死量：1,002 mg/kg/日（最高臨床用量の約 50,000～約 83,000 倍）を上まわる量
反復投与毒性試験		
マウス 26 週間反復舌下投与試験及び 4 週間回復性試験（GLP）／TO-203 原薬の凍結乾燥末	0.9, 3.5, 14 DU/head/日	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 （最高臨床用量の約 1,100～約 1,900 倍）
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	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	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	1,500～ 4,404 μg/mL 1,500～ 4,380 μg/mL 1,500～ 4,670 μg/mL	
ラット経口投与小核・コメットコンビネーション試験（GLP）／TO-203 原薬	250, 500, 1,002 mg/kg/日	小核誘発性及び DNA 傷害性はなかった。
がん原性試験	実施しなかった。	

生殖発生毒性試験		
マウス皮下投与胚・胎児発生毒性試験（GLP）／TO-203 原薬の凍結乾燥末溶液	450, 900, 1,800 DU/kg/日	母動物及び胚・胎児に影響はなかった。 母動物及び胚・胎児に対する無毒性量 ：1,800 DU/kg/日（最高臨床用量の約 7,500 倍）
局所刺激性試験		
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	12, 24 DU/head/日	口腔内粘膜刺激性はなかった。

臨床用量比：本剤の第 II/III 相臨床試験における最高臨床用量 12 DU/ヒトを用い，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は 12 歳以上 17 歳以下を 30 kg（0.4 DU/kg），18 歳以上 65 歳未満を 50 kg（0.24 DU/kg）として範囲で算出した。胚・胎児発生試験ではヒトの体重を 50 kg（0.24 DU/kg）として体重換算（全身暴露）で算出した。ただし，局所刺激性試験は投与部位換算（個体換算），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）で計算した。

a)　下線を施した投与量は，無毒性量を示す

2.6.6.10 図表

表 2.6.6-11 TO-203 舌下錠の治験 MT-02 における妊娠例（ALK 社の治験における妊娠報告）

No.	年齢（歳；登録時）	投与群	投与開始日 (mm/dd/yyyy)	投与終了日 (mm/dd/yyyy)	発現日 (mm/dd/yyyy)	有害事象名	因果関係	転帰日 (mm/dd/yyyy) 転帰	コメント・症例経過
1	2[redacted]	[redacted]				妊娠	医師判断：Unknown 企業：Unlikely	[redacted] 健康男児出産 (体重[redacted]g, 身長[redacted]cm)	デンマークからの報告。 最終月経期：不明 [redacted]に妊娠を確認。 [redacted]に帝王切開にて出産。
2	2[redacted]					妊娠	医師判断：未報告 企業：Unlikely	[redacted] 健康男児出産 (体重[redacted]g, 身長[redacted]cm)	イタリアからの報告。 最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認。 妊娠に伴い，軽度の出血性の膣分泌物あり。 [redacted]に出産。
3	3[redacted]					妊娠	医師判断：Unknown 企業：Unlikely	不明（出産予定は[redacted]年[redacted]月）	ポーランドからの報告。 最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認。 妊娠の転帰は不明（出産予定は[redacted]年[redacted]月）。
4	2[redacted]					妊娠	医師判断：Unknown 企業：Unlikely	転帰日不明 健康女児出産	イタリアからの報告。 最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認。 合併症なく出産（出産日は不明）。
5	3[redacted]					妊娠	医師判断：	[redacted]	ポーランドからの報告。

No.	年齢（歳；登録時）	投与群	投与開始日（mm/dd/yyyy）	投与終了日（mm/dd/yyyy）	発現日（mm/dd/yyyy）	有害事象名	因果関係	転帰日（mm/dd/yyyy）転帰	コメント・症例経過
							Unknown 企業： Unlikely	健康男児出産	最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認。 [redacted]に合併症なく出産。
6	2[redacted]					妊娠	医師判断： 未記載 企業： Unlikely	[redacted] 健康女児出産	ドイツからの報告。 最終月経期：[redacted]年。 [redacted]年に妊娠を確認。 [redacted]に出産（合併症の報告なし）。
7	2[redacted]					妊娠	医師判断： 未報告 企業： Unlikely	[redacted] 健康男児出産 (体重[redacted]g, 身長[redacted]cm)	ドイツからの報告。 最終月経期：[redacted]開始。 [redacted]に妊娠を確認。 [redacted]に合併症なく出産。

表 2.6.6-12 TO-203 舌下錠の治験 MT-04 における妊娠例（ALK 社の治験における妊娠報告）

No.	年齢（歳；登録時）	投与群	投与開始日 (mm/dd/yyyy)	投与終了日 (mm/dd/yyyy)	発現日 (mm/dd/yyyy)	有害事象名	因果関係	転帰日 (mm/dd/yyyy) 転帰	コメント・症例経過
1	2[redacted]	[redacted]				妊娠	医師判断：Unknown 企業：Unlikely	[redacted] 健康女児出産 (体重[redacted]g, 身長[redacted]cm)	ポーランドからの報告。 最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認。 [redacted]に健康女児出産。
2	2[redacted]					妊娠	医師判断：Unknown 企業：Unlikely	[redacted] 健康女児出産 (体重[redacted]g, 身長[redacted]cm)	ポーランドからの報告。 最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認。 [redacted]に健康女児出産。
3	2[redacted]					妊娠	医師判断：Unknown 企業：Unlikely	[redacted] 健康男児出産 (体重[redacted]g, 身長[redacted]cm)	ポーランドからの報告。 最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認。 [redacted]に健康男児出産。
4	3[redacted]					妊娠	医師判断：Unknown 企業：Unlikely	[redacted] 健康男児出産 (体重[redacted]g, 身長[redacted]cm)	ポーランドからの報告。 最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認。 [redacted]に健康男児出産。
5	2[redacted]					妊娠	医師判断：未記載	[redacted] 健康男児出産	ドイツからの報告。 最終月経期：[redacted]から。

No.	年齢（歳；登録時）	投与群	投与開始日 (mm/dd/yyyy)	投与終了日 (mm/dd/yyyy)	発現日 (mm/dd/yyyy)	有害事象名	因果関係	転帰日 (mm/dd/yyyy) 転帰	コメント・症例経過
							企業： Unlikely	(体重 [redacted] g, 身長 [redacted] cm)	[redacted] に妊娠を確認。 [redacted] に健康男児出産。
6	3[redacted]					妊娠	医師判断： Unknown 企業： Unlikely	[redacted] hypotrophy（発育不全）だが健康女児出産 (体重 [redacted] g)	ポーランドからの報告。 最終月経期：[redacted] から。 [redacted] に妊娠を確認。 [redacted] に hypotrophy（発育不全）だが健康女児出産。 [redacted] に発育不全回復。
7	3[redacted]				（日付不明）	妊娠 人工流産	医師判断： Unknown 企業： Unlikely	[redacted] 中絶	クロアチアからの報告。 最終月経期：[redacted] 開始。 [redacted] に妊娠を確認。 [redacted] に中絶。
8	2[redacted]					妊娠	医師判断： 不明 企業： Unlikely	[redacted] 健康男児出産 (体重 [redacted] g)	スペインからの報告。 最終月経期：[redacted] から。 [redacted] に妊娠を確認。 [redacted] に完全閉塞と不正子宮出血を伴う前置胎盤のため，帝王切開実施。被験者は正常に健康男児出産（体重 [redacted] g）。帝王切開中に重度の失血があったため輸血を受けた

No.	年齢（歳；登録時）	投与群	投与開始日 (mm/dd/yyyy)	投与終了日 (mm/dd/yyyy)	発現日 (mm/dd/yyyy)	有害事象名	因果関係	転帰日 (mm/dd/yyyy) 転帰	コメント・症例経過
		[redacted]							が，術後合併症なし。
9	3[redacted]					妊娠 自然流産	医師判断： Unknown 企業： Unlikely	[redacted] 自然流産	スペインからの報告。 最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認。 [redacted]に自然流産。それ以外の合併症なし。

表 2.6.6-13 TO-203 舌下錠の治験 MT-06 における妊娠例（ALK 社の治験における妊娠報告）

No.	年齢（歳；登録時）	投与群	投与開始日 (mm/dd/yyyy)	投与終了日 (mm/dd/yyyy)	発現日 (mm/dd/yyyy)	有害事象名	因果関係	転帰日 (mm/dd/yyyy) 転帰	コメント・症例経過
1	2[redacted]	[redacted]				妊娠	医師判断：Unknown 企業：Unlikely	[redacted] 健康男児出産 (体重[redacted]g, 身長[redacted]cm)	クロアチアからの報告。 最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認。 [redacted]に健康男児出産。
2	2[redacted]					妊娠	医師判断：未報告 企業：Unlikely	[redacted] 健康男児出産 (体重[redacted]g, 身長[redacted]cm)	チェコ共和国からの報告。 最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認。 [redacted]に健康男児出産。
3	2[redacted]					妊娠	医師判断：Unknown 企業：Unlikely	[redacted] 健康男児出産 (体重[redacted]g, 身長[redacted]cm)	ポーランドからの報告。 最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認。 [redacted]に健康男児出産。
4	2[redacted]					妊娠 自然流産	医師判断：Unknown 企業：Unlikely	[redacted] 自然流産	ポーランドからの報告。 最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認。 [redacted]に自然流産（妊娠 12 週前）。 被験者は今回 2 回目の妊娠であったが，2 回とも自然流産。
5	2[redacted]					妊娠	医師判断：	[redacted]	ラトビアからの報告。

No.	年齢（歳；登録時）	投与群	投与開始日 (mm/dd/yyyy)	投与終了日 (mm/dd/yyyy)	発現日 (mm/dd/yyyy)	有害事象名	因果関係	転帰日 (mm/dd/yyyy) 転帰	コメント・症例経過
		[redacted]					Unknown 企業： Unlikely	健康男児出産 (体重[redacted] g, 身長[redacted] cm)	最終月経期：[redacted]年[redacted]月（日付不明）から。[redacted]に妊娠を確認。[redacted]に健康男児出産。
6	2[redacted]					妊娠	医師判断： Unknown 企業： Unlikely	[redacted] 健康女児出産 (体重[redacted] g, 身長[redacted] cm)	ラトビアからの報告。最終月経期：[redacted]から。[redacted]に妊娠を確認。[redacted]に健康女児出産。
7	2[redacted]					妊娠	医師判断： Unknown 企業： Unlikely	[redacted] 健康女児出産 (体重[redacted] g, 身長[redacted] cm)	チェコ共和国からの報告。最終月経期：[redacted]から。[redacted]に妊娠を確認。[redacted]に健康女児出産（帝王切開）。

表 2.6.6-14 HDM 注射剤使用における妊娠例（[redacted]の安全性データベースより解析）

No.	年齢	報告の種類*	投与開始日 (mm/dd/yyyy)	投与終了日 (mm/dd/yyyy)	発現日 (mm/dd/yyyy)	有害事象名	因果関係	転帰日 (mm/dd/yyyy) 転帰	コメント・症例経過
1	不明	Clinical Study [redacted]	[redacted]			妊娠	Unlikely	[redacted] 健康女児出産 (体重[redacted] g, 身長[redacted] cm)	ドイツからの報告。 最終月経期：[redacted] から。 [redacted] に妊娠を確認。 [redacted] に合併症なく出産。
2	不明	Clinical Study [redacted]				妊娠	Unlikely	[redacted] 人工妊娠中絶	ドイツからの報告。 最終月経期：[redacted] 年[redacted]月から。 [redacted] に妊娠を確認。 妊娠に関連する合併症なし。
3	2[redacted]	Regulatory		不明		妊娠 咽喉刺激感 蕁麻疹	Possible	不明	デンマークからの報告 [redacted] Der p 投与。 [redacted] に [redacted] 100,000 SQ 皮下投与後 30 分で軽微な咽喉刺激感及び首の蕁麻疹を発現。抗ヒスタミン剤（certizine hydrochloride, 10 mg, 経口）及び β_2 アゴニスト（salbutamol, 用量不明,吸入）を投与。血圧；115-110/70 mmHg で安定。最大呼気流量（PEF）は 460→420 に若干低下。40 分後，蕁麻疹は消失，PEF は 450 に正常化，気分良好，回復。

No.	年齢	報告の種類*	投与開始日 (mm/dd/yyyy)	投与終了日 (mm/dd/yyyy)	発現日 (mm/dd/yyyy)	有害事象名	因果関係	転帰日 (mm/dd/yyyy) 転帰	コメント・症例経過
			[redacted]						有害事象を認めた[redacted]に妊娠を確認（妊娠第 7 or 8 週）。[redacted]は妊娠を認めた後の最初の投与であった。アレルゲン免疫療法を開始した[redacted]以降，有害事象を示すことはなかった。[redacted]以降，[redacted]を中止するまでに，3 回以上は[redacted]の投与を受けた。
4	不明	Clinical Study [redacted]				妊娠 自然流産	Unlikely	[redacted] 妊娠初期の流産	ドイツからの報告。 最終月経期：[redacted]から。 [redacted]に妊娠を確認， 同日に妊娠初期の流産。
5	不明	Spontaneous	不明	不明	不明	妊娠	Unlikely	不明	ドイツからの報告。 患者からの報告であり，医療従事者による確認はされていない。 [redacted] grasses 及び secale 並びに [redacted] mite 投与。投与期間中に妊娠。正確な投与日は入手できず。
6	2[redacted]	Clinical Study [redacted]	[redacted]			妊娠	Unlikely	[redacted] 健康新生児出	[redacted] Der p 投与。 妊娠第 40 週に合併症なく出産。

No.	年齢	報告の種類*	投与開始日 (mm/dd/yyyy)	投与終了日 (mm/dd/yyyy)	発現日 (mm/dd/yyyy)	有害事象名	因果関係	転帰日 (mm/dd/yyyy) 転帰	コメント・症例経過
								産 (体重 [redacted] g, 身長 [redacted] cm)	受胎時及び妊娠初期（first trimester）に薬剤の暴露。
7	2[redacted]	Clinical Study [redacted]			不明	妊娠	Possible	[redacted] 健康新生児出産 (体重 [redacted] g, 身長 [redacted] cm)	[redacted] Der p 投与。 妊娠第 40 週に合併症なく出産。
8	2[redacted]	Clinical Study [redacted]		不明（継続）	[redacted]	自然流産 妊娠	Unlikely	自然流産	[redacted] Der p 投与。 [redacted] に被験者は妊娠第 4 週と分かる。 [redacted] に被験者は出血を認め，自然流産。 被験者は回復し，試験継続 ([redacted] に Der p 投与量を減量)。
9	2[redacted]	Spontaneous	（日付不明）	不明	[redacted]	妊娠	Unlikely	不明	フランスからの報告。 患者からの報告。 [redacted] 年 [redacted] 月（日付は不明）より [redacted] HDM 75% / [redacted] phleum 25%を投与開始。 [redacted] に妊娠6週であることを本人から報告。[redacted] は継続投与。

No.	年齢	報告の種類*	投与開始日 (mm/dd/yyyy)	投与終了日 (mm/dd/yyyy)	発現日 (mm/dd/yyyy)	有害 事象名	因果関係	転帰日 (mm/dd/yyyy) 転帰	コメント・症例経過
10	2[redacted]	Spontaneous	[redacted] （日付不明）	不明	不明（[redacted]年）	妊娠	Unlikely	不明	フランスからの報告。 医療従事者からの報告。 [redacted]年[redacted]月（日付は不明）より[redacted] [redacted] House Dust Mite, [redacted] Felis Domesticus を投与開始。投与継続中に，時期は不明だが[redacted]年に妊娠。医師は[redacted]及び[redacted]の減量を決定。

＊報告の種類　　Clinical study：臨床試験からの報告，Regulatory：規制当局からの報告，Spontaneous：医療従事者又は患者からの報告

2.6.7　毒性試験の概要表

2.6.7.1　毒性試験の一覧

試験の種類	動物種／系統	投与方法	被験物質 [1)]	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設 [2)]	試験番号	CTD内記載箇所
単回投与毒性試験									
単回投与毒性試験-1	マウス／DDY-S ラット／Wistar-今道	皮下	A	単回	マウス：10，15，20，30，45 mL/kg/日 [3)] ラット：7.5，15，30，60 mL/kg/日 [3)]	非	I	[redacted]	4.2.3.1.1
単回投与毒性試験-2	マウス／NMRI ラット／Wistar	皮下	B	単回	0（Coca液）， 8，80 mg/kg/日 [4)]	非	II	[redacted]	4.2.3.1.2
反復投与試験	マウス／Crl:CD1(ICR)	舌下	C	26週間	0（精製水）， 0.9，3.5，14 DU/head/日	適	III	[redacted]	4.2.3.2.1
3日間反復投与試験	ラット／Wistar (Han)	経口	D	3回 （21～24時間間隔）	0（精製水）， 250，500，1,002 mg/kg/日	適	IV	[redacted]	4.2.3.3.2.1
反復投与毒性試験									
反復投与毒性試験	マウス／Crl:CD1(ICR)	舌下	C	26週間	0（精製水）， 0.9，3.5，14 DU/head/日	適	III	[redacted]	4.2.3.2.1
遺伝毒性試験									
In vitro 遺伝毒性試験 （復帰突然変異試験）	*S.typhimurium*，*E. coli*	*in vitro*	D	72時間 [5)]	0（精製水）， 8～4,590 μg/plate	適	IV	[redacted]	4.2.3.3.1.1
In vitro 遺伝毒性試験-1 （染色体異常試験）	ヒト末梢血 リンパ球	*in vitro*	D	20時間 [6)] 又は 3時間 [7)]	0（精製水）， 1,500～4,985 μg/mL	適	IV	[redacted]	4.2.3.3.1.2
In vitro 遺伝毒性試験-2 （染色体異常試験）	ヒト末梢血 リンパ球	*in vitro*	D	24時間 [6)] 又は 3時間 [7)]	0（精製水）， 1,500～4,404 μg/mL 0（精製水）， 1,500～4,380 μg/mL 0（精製水）， 1,500～4,670 μg/mL	適	V	[redacted]	4.2.3.3.1.3

In vivo 遺伝毒性試験 （小核・コメットコンビネーション試験）	ラット／Wistar (Han)	経口	D	3 回 （21～24 時間間隔）	0（精製水）， 250，500，1,002 mg/kg/日	適	IV	[redacted]	4.2.3.3.2.1
生殖発生毒性試験									
胚・胎児発生に関する試験 （用量設定試験）	マウス／ Crlj:CD1(ICR)	皮下	E	F: G6-G17	0（精製水），225，450， 900，1,800 DU/kg/日	非	VI	[redacted]	4.2.3.5.2.1
胚・胎児発生に関する試験	マウス／ Crlj:CD1(ICR)	皮下	E	F: G6-G17	0（精製水）， 450，900，1,800 DU/kg/日	適	VI	[redacted]	4.2.3.5.2.2
局所刺激性試験									
舌下粘膜刺激性試験 （用量設定試験）	ウサギ／NZW	舌下	F	7 日間	0（プラセボ錠）	非	VI	[redacted]	4.2.3.6.1
舌下粘膜刺激性試験	ウサギ／NZW	舌下	G	7 日間	0（プラセボ錠）， 12，24 DU/head/日	適	VI	[redacted]	4.2.3.6.2

下線を施した投与量は，無毒性量を示す。
Coca 液：0.5%塩化ナトリウム及び 0.25%重炭酸ナトリウムの滅菌水溶液
*：1984 年 2 月 15 日承認の申請資料

1）：被験物質　A：既存 HDM エキス（50%グリセリン食塩溶液で抽出した *Der far* 由来 HDM アレルゲンエキス），
B：Der p（Coca 液で抽出した *Der pte* 由来 HDM アレルゲンエキス），C：TO-203 原薬の凍結乾燥末，D：TO-203 原薬，
E：TO-203 原薬の凍結乾燥末溶液，F：プラセボ錠，G：TO-203 舌下錠
2）：実施施設　I：鳥居薬品株式会社，II：[redacted]，
III：[redacted]（イギリス），
[redacted]，[redacted]，[redacted]
IV：[redacted]（イギリス），V：[redacted]
VI：[redacted]
3）：[redacted]。対照液は同容量の 50%グリセリン食塩溶液を用いた。
4）：*Der pte* 由来アレルゲン抽出物の質量
5）：Treat and incubation 法を用いた
6）：S-9 mix 非存在下
7）：S-9 mix 存在下又は非存在下

2.6.7.2　トキシコキネティクス試験の一覧表

該当する概要表はない。

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧

該当する概要表はない。

2.6.7.4　被験物質（バッチ毎）一覧

ロット番号	試験番号	被験物質	試験の種類
[redacted]	[redacted]	既存 HDM エキス [1)]	マウス及びラット単回皮下投与毒性試験-1
[redacted]	[redacted]	Der p [2)]	マウス及びラット単回皮下投与毒性試験-2
Der far allergen extract：[redacted] *Der pte* allergen extract：[redacted]	[redacted]	TO-203 原薬の凍結乾燥末	マウス 26 週間反復舌下投与毒性試験
Der far, frozen droplets ([redacted]) ：[redacted] *Der pte*, frozen droplets ([redacted]) ：[redacted]	[redacted]	TO-203 原薬	細菌を用いる復帰突然変異試験
Der far, frozen droplets ([redacted]) ：[redacted] *Der pte*, frozen droplets ([redacted]) ：[redacted]	[redacted]	TO-203 原薬	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
被験物質液 1 *Der far*, frozen droplets ：[redacted] *Der pte*, frozen droplets ：[redacted]	[redacted]	TO-203 原薬	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
被験物質液 2 *Der far*, frozen droplets ：[redacted] *Der pte*, frozen droplets ：[redacted]			
被験物質液 3 *Der far*, frozen droplets ：[redacted] *Der pte*, frozen droplets ：[redacted]			

Der far, frozen droplets ([redacted]) ：[redacted] *Der pte*, frozen droplets ([redacted]) ：[redacted]	[redacted]	TO-203 原薬	ラット小核・コメットコンビネーション試験
Mixture of *Der far* and *Der pte* solution （180 DU/mL）：[redacted]	[redacted]	TO-203 原薬の凍結乾燥末溶液	マウス胚・胎児発生試験（用量設定）
Mixture of *Der far* and *Der pte* solution （45, 90, 180 DU/mL）：[redacted]	[redacted]	TO-203 原薬の凍結乾燥末溶液	マウス胚・胎児発生試験
[redacted]	[redacted]	プラセボ錠	ウサギ口腔内粘膜刺激性試験（用量設定）
6 DU：[redacted] 12 DU：[redacted]	[redacted]	TO-203 舌下錠	ウサギ口腔内粘膜刺激性試験

*：1984 年 2 月 15 日承認の申請資料
1)　50%グリセリン食塩溶液で抽出した *Der far* 由来 HDM アレルゲンエキス
2)　Coca 液で抽出した *Der pte* 由来 HDM アレルゲンエキス

2.6.7.5 単回投与毒性試験

2.6.7.5.1 マウス及びラット単回皮下投与毒性試験－1

動物種 ／系統	被験物質	投与方法 （媒体／ 投与形態）	投与量 [a] （mL/kg/日）	性別及び 一群の動物数	最大非致死量 （mL/kg/日）	特記すべき所見	試験番号 ／CTD 内記載箇所
マウス ／DDY-S	既存 HDM エキス [b]	皮下 （50%グリセリン食塩溶液／溶液）	10 15 20 30 45	雄：10 雌：10	10 mL/kg/日	15 mL/kg/日以上の用量で死亡例が認められた。 一般状態観察では，媒体に起因すると考えられる変化（自発運動の低下，伏臥位持続，閉眼，筋緊張低下など）がみられた。	（1984 年 2 月 15 日承認の申請資料） ／4.2.3.1.1 （非 GLP 試験）
ラット ／Wistar -Imamichi	既存 HDM エキス [b]	皮下 （50%グリセリン食塩溶液／溶液）	7.5 15 30 60	雄：10 雌：10	7.5 mL/kg/日	15 mL/kg/日以上の用量で死亡例が認められた。 一般状態観察では，媒体に起因すると考えられる変化（自発運動の低下，伏臥位持続，閉眼，筋緊張低下など）がみられた。	

a：対照群として同容量の 50%グリセリン食塩溶液を用いた（媒体対照）
b：50%グリセリン・塩化ナトリウム溶液で抽出した *Der far* の HDM アレルゲンエキス

2.6.7.5.2　マウス及びラット単回皮下投与毒性試験－2

動物種／系統	被験物質	投与方法（媒体／投与形態）	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg/日）	概略の致死量（mg/kg/日）	特記すべき所見	試験番号／CTD 内記載箇所
マウス／NMRI	Der p [a]	皮下（Coca 液：0.5%塩化ナトリウム及び 0.25%重炭酸ナトリウムの滅菌水溶液／溶液）	0（対照*） 8 80	雄：10 雌：10	80	> 80	死亡例は認められなかった。 80 mg/kg/日の投与で，一部の動物において投与部位の脱毛及び創傷がみられた以外，毒性所見はみられなかった。 8 mg/kg/日の投与では，毒性所見はみられなかった。	[redacted]／4.2.3.1.2（非 GLP 試験）
ラット／Wistar	Der p [a]	皮下（Coca 液：0.5%塩化ナトリウム及び 0.25%重炭酸ナトリウムの滅菌水溶液／溶液）	0（対照*） 8 80	雄：10 雌：10	80	> 80	死亡例は認められず，毒性所見もみられなかった。	

* 対照：Coca 液（0.5%塩化ナトリウム及び 0.25%重炭酸ナトリウムの滅菌水溶液）（媒体対照）
a：Coca 液（0.5%塩化ナトリウム及び 0.25%重炭酸ナトリウムの滅菌水溶液）で抽出した *Der pte* の HDM アレルゲンエキス

2.6.7.5.3　マウス 26 週間反復舌下投与試験

動物種/系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（DU/head/日）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（DU/head/日）	概略の致死量（DU/head/日）	評価項目	特記すべき所見	試験番号／CTD 内記載箇所
マウス / Crl:CD1(ICR)	舌下 （精製水／溶液）	0（対照*） 0.9 3.5 14	雄：12 雌：12 （対照群及び高用量群は雌雄 18）	14	> 14	一般状態観察 体重 摂餌量 （初回投与日及び翌日に関して）	なし	[redacted] /4.2 3 2.1 （GLP 試験）

*: 対照：精製水（媒体対照）

2.6.7.5.4　ラット 3 日間反復経口投与試験：ラットを用いる小核・コメットコンビネーション試験

動物種/系統	投与方法 （溶媒／ 投与形態）	投与量 （mg/kg/日）	性別及び 一群の動物数	最大非致死量 （mg/kg/日）	概略の致死量 （mg/kg/日）	評価項目	特記すべき 所見	試験番号／CTD 内記載箇所
ラット / Wistar（Han）	経口 （精製水／溶液）	0（対照*） 250 500 1,002	雄：6	1,002	> 1,002	一般状態観察 体重	なし	[redacted] /4.2 3.3.2.1 （GLP 試験）

*: 対照：精製水（媒体対照）

2.6.7.6　反復投与毒性試験　重要な試験以外の試験

該当する概要表はない。

2.6.7.7　反復投与毒性試験　重要な試験

2.6.7.7.1　マウス 26 週間反復舌下投与試験及び 4 週間回復性試験

報告書の題名：Mixture of *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen extracts: Toxicity Study by Sublingual Administration to CD-1 Mice for 26 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period

被験物質：TO-203 原薬の凍結乾燥末

動物種／系統／雌雄：マウス／ Crl:CD1(ICR)／雌雄

投与期間：26 週間，1 日 1 回投与[b]

試験番号：[redacted]

試験開始週齢：5 週齢～6 週齢[a]

休薬期間：4 週間

CTD 内記載箇所：4.2.3.2.1

入荷時体重：雌；22.2～29.6 g
雄；25.8～37.1 g

投与方法：舌下（5 又は 10 μL[c]/head/日）

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

溶媒／投与形態：精製水/溶液

GLP 適用：適

特記事項：なし

無毒性量：雄；14 DU/head/日 ， 雌；14 DU/head/日

試験番号：[redacted]**（26 週間反復舌下投与毒性試験）**

用量 (DU/head/日)	0（対照）		0.9		3.5		14	
性：動物数	雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄： 12	雌：12	雄：18	雌：18
死亡若しくは屠殺瀕死動物	0	1	0	2	2	1	1	0
一般状態	--	--	--	--	--	--	--	--
体重(g)								
投与期間								
1 日	30.7	25.0	29.2	26.2	30.6	25.6	31.0	26.3
1 週	32.7	26.9	31.3	27.5	32.9	26.7	32.7	26.6
7 週	38.8	31.3	37.2	32.9	38.7	32.3	38.0	31.4
14 週	41.5	34.2	40.2	35.0	41.5	33.9	39.7	34.3
21 週	42.2	35.0	41.1	37.7	43.8	36.2	41.7	35.8
26 週	42.2	35.2	41.9	39.1	44.9	37.6	42.3	36.1

a：36 日～42 日齢
b：高用量は 5-20 分間隔で 2 回に分けて投与
c：高用量のみ 2 x 5 μL/head/日
対照：精製水（媒体対照）， --: 特記すべき所見なし

試験番号：[redacted]（続き）

用量 (DU/head/日)	0（対照）		0.9		3.5		14	
性：動物数	雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄： 12	雌：12	雄：18	雌：18
体重(g) （続き）								
回復期間								
1 週	43	38	NA	NA	NA	NA	44	36
4 週	43	40	NA	NA	NA	NA	46	38
体重の増加 (g)								
0 – 26 週	11.5	10.1	12.6	12.8	14.4**	12.1	11.3	9.8
摂餌量 (g／マウス／日又は週)								
1-2 日	5	4	5	4	5	4	5	4
6-7 日	5	4	5	5	5	4	5	4
14 週	34	31	31	31	37	31	33	31
21 週	32	31	33	36	37	30	33	30
26 週	33	32	35	39	37	32	33	32
血液学的検査								
投与期間終了時								
白血球 (10^9/L)	5.78	6.41	6.10	6.79	7.28	5.25	5.68	7.01
赤血球 (10^{12}/L)	9.17	9.82	9.71	9.35	9.96	9.40	9.35	9.53
ヘモグロビン (g/dL)	13.6	14.6	14.2	14.5	14.7	14.5	13.9	14.2
ヘマトクリット(L/L)	0.439	0.460	0.462	0.453	0.471	0.457	0.443	0.452
平均赤血球容積 (fL)	48.0	46.9	47.5	48.5	47.3	48.7	47.4	47.5
平均ヘモグロビン (pg)	14.9	14.9	14.7	15.5	14.8	15.5	14.9	15.0
平均ヘモグロビン濃度 (g/dL)	31.0	31.8	30.9	31.9	31.3	31.8	31.4	31.5
血小板 (10^9/L)	1589	1728	1554	1436	1375	1374	1643	1535

対照：精製水（媒体対照）， NA: Not applicable（該当せず）
** $p < 0.01$

試験番号：[redacted]（続き）

用量 (DU/head/日)	0（対照）		0.9		3.5		14	
性：動物数	雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄： 12	雌：12	雄：18	雌：18
好中球 (10^9/L)	1.17	1.02	1.32	1.08	1.75	0.89	1.04	1.03
リンパ球 (10^9/L)	4.26	5.06	4.41	5.26	5.08	4.10	4.22	5.51
好酸球 (10^9/L)	0.14	0.20	0.21	0.24	0.18	0.12	0.25*	0.27
好塩基球 (10^9/L)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02
単球 (10^9/L)	0.15	0.08	0.13	0.16	0.20	0.11	0.13	0.14
回復期間終了時								
白血球 (10^9/L)	5.04	2.04	NA	NA	NA	NA	7.78	5.49
赤血球 (10^{12}/L)	8.67	8.91	NA	NA	NA	NA	8.98	9.25
ヘモグロビン (g/dL)	12.9	14.5	NA	NA	NA	NA	13.3*	14.6
ヘマトクリット(L/L)	0.406	0.442	NA	NA	NA	NA	0.420	0.447
平均赤血球容積 (fL)	46.9	49.6	NA	NA	NA	NA	46.7	48.4
平均ヘモグロビン (pg)	14.9	16.3	NA	NA	NA	NA	14.9	15.7
平均ヘモグロビン濃度 (g/dL)	31.9	32.9	NA	NA	NA	NA	31.8	32.5
好中球 (10^9/L)	0.88	0.54	NA	NA	NA	NA	1.52*	1.25*
リンパ球 (10^9/L)	3.89	1.40	NA	NA	NA	NA	5.83	3.93
好酸球 (10^9/L)	0.12	0.06	NA	NA	NA	NA	0.14	0.11
好塩基球 (10^9/L)	0.01	0.00	NA	NA	NA	NA	0.01	0.01
単球 (10^9/L)	0.09	0.04	NA	NA	NA	NA	0.20*	0.15

対照：精製水（媒体対照）， NA: Not applicable（該当せず）
* $p < 0.05$

試験番号：[redacted]（続き）

用量 (DU/head/日)	0（対照）		0.9		3.5		14	
性：動物数	雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄： 12	雌：12	雄：18	雌：18
血液生化学的検査								
投与期間終了時								
ALP (U/L)	45	64	37	60	54	66	44	71
ALT（GPT）(U/L)	36	31	41	31	43	32	38	41
AST (GOT)(U/L)	58	65	82	61	69	61	60	61
総ビリルビン (μmol/L)	2	2	2	2	2	2	3	1
尿素 (mmol/L)	6.25	5.53	5.13	5.04	6.57	5.27	6.69	5.31
クレアニチン (μmol/L)	12	9	7	7	14	10	10	10
グルコース (mmol/L)	13.52	12.70	10.57	11.50	12.36	12.49	12.64	12.14
総コレステロール (mmol/L)	3.69	2.48	3.52	2.62	3.68	2.59	3.87	2.65
トリグリセリド (mmol/L)	1.67	0.94	2.12	1.10	1.17	1.23	1.60	0.98
ナトリウム (mmol/L)	151	149	151	149	150	149	149	149
カリウム (mmol/L)	4.6	4.1	5.0	4.3	4.9	3.5	4.8	4.3
塩化物 (mmol/L)	113	113	113	113	111	114	112	114
カルシウム(mmol/L)	2.32	2.24	2.29	2.26	2.34	2.26	2.29	2.24
無機リン (mmol/L)	1.38	1.78	1.21	1.52	1.65	1.62	1.23	1.52
総たんぱく (g/L)	56	52	50	52	54	53	54	54*
アルブミン (g/L)	31	31	28*	31	30	31	30	31
A/G 比	1.22	1.48	1.25	1.48	1.28	1.41	1.27	1.36

対照：精製水（媒体対照）
* $p < 0.05$

試験番号：[redacted]（続き）

用量 (DU/head/日)	0（対照）		0.9		3.5		14	
性：動物数	雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄： 12	雌：12	雄：18	雌：18
回復期間終了時								
ALP (U/L)	68	81	NA	NA	NA	NA	135	77
ALT（GPT）(U/L)	37	29	NA	NA	NA	NA	36	23
AST (GOT)(U/L)	57	66	NA	NA	NA	NA	58	56
総ビリルビン (μmol/L)	3	2	NA	NA	NA	NA	4	2
尿素 (mmol/L)	7.88	6.23	NA	NA	NA	NA	5.95	7.97*
クレアニチン (μmol/L)	9	7	NA	NA	NA	NA	6	10
グルコース (mmol/L)	11.21	13.61	NA	NA	NA	NA	14.56	10.41
総コレステロール (mmol/L)	3.69	2.32	NA	NA	NA	NA	3.55	2.46
トリグリセリド (mmol/L)	1.59	1.25	NA	NA	NA	NA	0.85	1.24
ナトリウム (mmol/L)	150	147	NA	NA	NA	NA	150	151*
カリウム (mmol/L)	4.4	4.2	NA	NA	NA	NA	4.1	4.0
塩化物（mmol/L)	112	114	NA	NA	NA	NA	113	115
カルシウム(mmol/L)	2.40	2.35	NA	NA	NA	NA	2.28	2.32
無機リン (mmol/L)	1.13	1.91	NA	NA	NA	NA	1.67	1.56
総たんぱく (g/L)	56	56	NA	NA	NA	NA	52	55
アルブミン (g/L)	32	34	NA	NA	NA	NA	30	34
A/G 比	1.38	1.59	NA	NA	NA	NA	1.32	1.65

対照：精製水（媒体対照），NA: Not applicable（該当せず）

* $p < 0.05$

試験番号：[redacted]（続き）

用量 (DU/head/日)	0（対照）		0.9		3.5		14	
性：動物数	雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄： 12	雌：12	雄：18	雌：18
臓器重量（絶対値）								
投与期間終了時								
最終体重 (g)	43.2	34.5	41.8	39.3*	44.9	37.8*	41.7	37.4*
副腎 (g)	0.0042	0.0102	0.0056	0.0117	0.0052	0.0101	0.0048	0.0107
脳 (g)	0.4645	0.4787	0.4661	0.5038	0.4921	0.4984	0.4741	0.4941
心臓 (g)	0.2162	0.1788	0.2195	0.2276	0.2451	0.1764	0.2113	0.1756
腎臓 (g)	0.6478	0.3995	0.6588	0.4476	0.7477	0.4031	0.6058	0.4301
肝臓 (g)	2.0388	1.5032	1.9391	1.7182	2.1337	1.6462	1.9259	1.7089
脾臓 (g)	0.0838	0.0916	0.0864	0.1233	0.1070	0.1129	0.0908	0.1095
精巣 (g)	0.2738	NA	0.2493	NA	0.2685	NA	0.2533	NA
胸腺 (g)	0.0267	0.0356	0.0241	0.0363	0.0282	0.0413	0.0250	0.0388
回復期間終了時								
最終体重 (g)	43.4	40.4	NA	NA	NA	NA	45.9	37.9
副腎 (g)	0.0060	0.0106	NA	NA	NA	NA	0.0058	0.0108
脳 (g)	0.4598	0.5015	NA	NA	NA	NA	0.4724	0.5177
心臓 (g)	0.2182	0.2009	NA	NA	NA	NA	0.2293	0.1691
腎臓 (g)	0.6017	0.4617	NA	NA	NA	NA	0.6724	0.4341
肝臓 (g)	2.1847	1.8543	NA	NA	NA	NA	2.0922	1.7017
脾臓 (g)	0.0873	0.1201	NA	NA	NA	NA	0.0900	0.0928

対照：精製水（媒体対照）， NA: Not applicable（該当せず）

* $p < 0.05$

試験番号：[redacted]（続き）

用量 (DU/head/日)	0（対照）		0.9		3.5		14	
性：動物数	雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄： 12	雌：12	雄：18	雌：18
回復期間終了時　（続き）								
精巣 (g)	0.2885	NA	NA	NA	NA	NA	0.2605	NA
胸腺 (g)	0.0323	0.0590	NA	NA	NA	NA	0.0336	0.0475
剖検所見								
投与期間終了時								
26 週 処置	--	--	--	--	--	--	--	--
最終回復期間								
4 週 回復	--	--	--	--	--	--	--	--
病理組織学的検査								
投与期間終了時								
26 週 回復	--	--	--	--	--	--	--	--
投与期間終了時								
4 週 回復	--	--	--	--	--	--	--	--

対照：精製水（媒体対照），NA: Not applicable（該当せず），--: 特記すべき所見なし

2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：Reverse mutation in four histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium* and two tryptophan-requiring strains of *Escherichia coli* using a treat and plate methodology

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験　　**独立して実施した試験数**：2
菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌　　**プレート数**：3 及び 5
代謝活性化系：Aroclor1254 誘導 SD 雄ラット肝 S-9，10%　　**分析細胞数／培養**：--
溶媒：精製水
処理：Treat and incubation 法で 72 時間
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

被験物質：TO-203 原薬
試験番号：[redacted]
CTD 内記載箇所：4.2.3.3.1.1

GLP 適用：適
処理年月：20[redacted] 年 [redacted] 月

試験番号：[redacted]**（実験 1）**

代謝活性化	被験物質		用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数/ plate [a]					
				TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 pKM101	WP2 *uvr*A pKM101
代謝活性化なし	媒体（陰性）対照		(200 µL)	25	89	9	6	36	171
	TO-203 原薬		8	20	98	11	4	33	162
			40	30	107	13	2	43	176
			200	26	112	11	2	36	160
			1,000	26	105	7	3	39	163
			4,590	24	121	8	2	37	172
	陽性対照	2NF	25	433	--	--	--	--	--
		NQO	1	--	518	--	--	--	--
		MNNG	2.5	--	--	512	--	--	--
			7.5	--	--	--	--	732	433
		ICR-191	1	--	--	--	222	--	--

a：プレート 3 枚の平均値（陰性対照はプレート 5 枚の平均値）
媒体（陰性）対照：精製水
--： 処理せず
2NF：2-Nitrofluorene
NQO：4-Nitroquinoline 1-oxide
MNNG：N-Methyl-N’-nitro-N-nitrosoguanidine
ICR-191：2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine・2HCl

試験番号：[redacted]（実験 1，続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数/ plate [a]					
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 pKM101	WP2 *uvr*A pKM101
代謝活性化あり	媒体（陰性）対照	（200 μL）	28	147	11	3	41	178
	TO-203 原薬	8	39	142	17	5	39	158
		40	26	149	15	3	42	173
		200	28	150	13	1	43	166
		1,000	30	114	11	3	38	172
		4,590	32	114	15	6	34	164
	陽性対照（AAN）	2.5	313	477	--	40	--	--
		5	--	--	67	--	--	--
		20	--	--	--	--	--	564

a：プレート 3 枚の平均値（陰性対照はプレート 5 枚の平均値）
媒体（陰性）対照：精製水
--： 処理せず
AAN：2-Aminoanthracene

試験番号：[redacted]（実験 2）

代謝活性化	被験物質		用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数/ plate [a)]					
				TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 pKM101	WP2 *uvr*A pKM101
代謝活性化なし	媒体（陰性）対照		(200 μL)	28	129	10	7	61	169
	TO-203 原薬		312.5	25	112	15	7	63	169
			625	24	129	14	6	54	161
			1,250	25	143	12	8	60	186
			2,500	19	142	14	5	66	197
			4,590	27	99	14	3	58	160
	陽性対照	2NF	25	645	--	--	--	--	--
		NQO	1	--	370	--	--	--	--
		MNNG	2.5	--	--	830	--	--	--
			7.5	--	--	--	--	606	516
		ICR-191	1	--	--	--	505	--	--

a：プレート 3 枚の平均値（陰性対照はプレート 5 枚の平均値）
媒体（陰性）対照：精製水
--： 処理せず
2NF：2-Nitrofluorene
NQO：4-Nitroquinoline 1-oxide
MNNG：N-Methyl-N’-nitro-N-nitrosoguanidine
ICR-191：2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine・2HCl

試験番号：[redacted]（実験 2，続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数/ plate [a)]					
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 pKM101	WP2 *uvr*A pKM101
代謝活性化あり	陰性対照	(200 μL)	27	132	19	4	64	174
	TO-203 原薬	312.5	19	121	15	2	66	165
		625	32	139	12	3	68	166
		1,250	35	136	10	4	60	177
		2,500	29	140	20	5	66	156
		4,590	29	138	16	6	65	153
	陽性対照（AAN）	2.5	362	522	--	48	--	--
		5	--	--	70	--	--	--
		20	--	--	--	--	--	449

a：プレート 3 枚の平均値（陰性対照はプレート 5 枚の平均値）
陰性対照：精製水
--：処理せず
AAN：2-Aminoanthracene

2.6.7.8.2　ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-1

報告書の題名：Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes
試験の種類：ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
系統：ヒト末梢血リンパ球
代謝活性化系：Aroclor1254 誘導 SD 雄ラット肝 S-9，2%
溶媒：精製水
処理：代謝活性化系非存在下の 20 時間処理
　　代謝活性化系存在又は非存在下の 3 時間処理後，17 時間の回復時間
細胞毒性：分裂阻害を指標にした。代謝活性化系非存在下 20 時間処理の 3,000 μg /mL 以上で分裂阻害は 22～37%を示した。
　　代謝活性化系存在及び非存在下 3 時間処理では，最高用量の 4,985 μg /mL まで細胞毒性は認められなかった。
遺伝毒性：代謝活性化系非存在下 20 時間処理の 3,000 μg/mL 以上で染色体構造異常の出現数増加

独立して実施した試験数：2
プレート数：2
分析細胞数／培養：100

被験物質：TO-203 原薬
試験番号：[redacted]
CTD 内記載箇所：4.2.3.3.1.2

GLP 適用：適
処理年月：20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

試験番号：[redacted]**（実験 1）**

代謝活性化	処理時間＋回復時間（hr）	被験物質	用量（μg/mL）	観察細胞数	分裂阻害（%）	染色体異常を有する細胞出現率（%）	
						構造異常 [a]	数的異常
代謝活性化なし	3＋17	媒体（陰性）対照	0	200	--	1.00	0.5
		TO-203 原薬	3,000	200	0	0.50	0.5
			4,000	200	3	1.00	0
			4,985	200	0	0.00	0
		陽性対照（NQO）	5.0	142	ND	28.17*	0
代謝活性化あり	3＋17	媒体（陰性）対照	0	200	--	1.00	0.5
		TO-203 原薬	3,000	200	0	0.50	0.5
			4,000	200	0	0.50	0
			4,985	200	0	1.00	0
		陽性対照（CPA）	12.5	88	ND	45.45*	1.1

a：ギャップは含まず
媒体（陰性）対照：精製水，　--：該当せず
NQO：4-Nitroquinoline 1-oxide，CPA：Cyclophosphamide
ND：Not determined（算出せず）
Fisher’s exact test：*- $p \leq 0.001$

試験番号：[redacted]（実験 2）

代謝活性化	処理時間＋回復時間（hr）	被験物質	用量（μg/mL）	観察細胞数	分裂阻害（%）	染色体異常を有する細胞出現率（%）	
						構造異常 [a]	数的異常
代謝活性化なし	20＋0	媒体（陰性）対照	0	200	--	0.00	0
		TO-203 原薬	1,500	200	0	1.00	0
			3,000	200	22	8.50*	0.5
			4,500	200	37	8.00*	0
			4,985	200	33	12.50*	0
		陽性対照（NQO）	2.5	95	ND	42.11*	0
代謝活性化あり	3＋17	媒体（陰性）対照	0	200	--	1.00	0.5
		TO-203 原薬	3,750	200	0	0.50	0.5
			4,500	200	0	0.00	0
			4,985	200	0	0.00	0.5
		陽性対照（CPA）	12.5	76	ND	52.63*	0

a：ギャップは含まず
媒体（陰性）対照：精製水
--： 該当せず
NQO：4-Nitroquinoline 1-oxide，CPA：Cyclophosphamide
ND：not determined（算出せず）
Fisher’s exact test：*- $p \leq 0.001$

2.6.7.8.3　ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験-2

報告書の題名：培養ヒトリンパ球を用いる室内塵ダニ 2 種（ヤケヒョウヒダニおよびコナヒョウヒダニ）アレルゲン抽出エキス凍結液滴の染色体異常試験

試験の種類：ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
系統：ヒト末梢血リンパ球
代謝活性化系：Phenobarbital 及び 5,6-Benzoflavone 誘導 SD 雄ラット肝 S-9，3%
溶媒：精製水
処理：代謝活性化系非存在下の 24 時間処理
代謝活性化系存在又は非存在下の 3 時間処理後，21 時間の回復時間
細胞毒性：相対有糸分裂指数を指標にした。細胞毒性なし。

遺伝毒性：なし。

独立して実施した試験数：2
プレート数：2
分析細胞数／培養：100

被験物質：TO-203 原薬
試験番号：[redacted]
CTD 内記載箇所：4.2.3.3.1.3

GLP 適用：適
処理年月：20[redacted]年[redacted]月

試験番号：[redacted]**（3 時間処理）**

代謝活性化	処理時間＋回復時間（hr）	被験物質	用量（μg/mL）	観察細胞数	相対有糸分裂指数（%）	染色体異常を有する細胞出現率（%）	
						構造異常 [a]	数的異常
代謝活性化なし	3＋21	媒体（陰性）対照	0	200	100	0.0	0.0
		TO-203 原薬（被験物質液 1）	1,500	200	106	0.0	0.0
			3,000	200	108	0.5	0.0
			4,404	200	104	0.5	0.0
		TO-203 原薬（被験物質液 2）	1,500	200	112	0.0	0.0
			3,000	200	104	0.0	0.5
			4,380	200	100	0.5	0.0
		TO-203 原薬（被験物質液 3）	1,500	200	99	2.0	0.5
			3,000	200	99	0.0	0.5
			4,670	200	101	0.0	0.0
		陽性対照（MMC）	0.5	200	130	19.5*	0.0

試験番号：[redacted]（3 時間処理，続き）

代謝活性化あり	3＋21	媒体（陰性）対照	0	200	100	0.5	0.5
		TO-203 原薬（被験物質液 1）	1,500	200	117	0.0	0.0
			3,000	200	101	0.0	0.0
			4,404	200	93	1.0	0.0
		TO-203 原薬（被験物質液 2）	1,500	200	95	0.0	1.0
			3,000	200	110	0.0	0.0
			4,380	200	112	0.5	0.0
		TO-203 原薬（被験物質液 3）	1,500	200	110	0.5	0.5
			3,000	200	104	0.0	0.0
			4,670	200	117	0.0	0.5
		陽性対照（CPA）	12.5	200	69	24.0*	0.0

a：ギャップは含まず
媒体（陰性）対照：精製水
MMC：Mitomycin C，CPA：Cyclophosphamide
Fisher’s exact test：*- $p \leq 0.025$

試験番号：[redacted]（24 時間処理）

代謝活性化	処理時間＋回復時間（hr）	被験物質	用量（μg/mL）	観察細胞数	相対有糸分裂指数（%）	染色体異常を有する細胞出現率（%）	
						構造異常 [a]	数的異常
代謝活性化なし	24＋0	媒体（陰性）対照	0	200	100	0.0	0.0
		TO-203 原薬（被験物質液 1）	1,500	200	107	0.5	0.0
			3,000	200	97	1.5	0.0
			4,404	200	96	0.5	0.0
		TO-203 原薬（被験物質液 2）	1,500	200	94	0.5	0.0
			3,000	200	90	1.0	0.5
			4,380	200	86	1.5	0.0
		TO-203 原薬（被験物質液 3）	1,500	200	102	0.5	0.5
			3,000	200	102	1.5	0.5
			4,670	200	90	1.0	0.0
		陽性対照（MMC）	0.25	200	44	31.0*	0.0

a：ギャップは含まず
媒体（陰性）対照：精製水
MMC：Mitomycin C
Fisher’s exact test：*- $p \leq 0.025$

2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1　ラットを用いる経口投与小核・コメットコンビネーション試験

報告書の題名：Combined comet assay in the liver and stomach and a bone marrow micronucleus test in treated rats

試験の種類：ラットを用いる小核・コメットコンビネーション試験
動物種／系統／雌雄: ラット／Wistar（Han）／雄
週齢: 8-9 週齢
評価した細胞: 多染性赤血球及び赤血球（小核試験）
肝細胞及び胃粘膜細胞（コメット試験）
分析細胞数／動物: 100（コメット試験）
多染性赤血球 2,000 及び赤血球 1,000（小核試験）
特記事項: なし
毒性/細胞毒性 ： なし
遺伝毒性 ： なし
暴露証明: トキシコキネティクス情報なし

投与回数: 21～24 時間間隔で 3 回投与
標本作製時間: 最終投与より 3 時間
投与方法: 経口投与
溶媒/投与形態: 精製水/凍結液滴

被験物質：TO-203 原薬
試験番号：[redacted]
CTD 内記載箇所：4.2.3.3.2.1
GLP 適用：適
投与年月: 20[redacted] 年 [redacted] 月

試験番号：[redacted]（小核試験）

被験物質	投与量（mg/kg/日）	観察動物数	小核を有する多染性赤血球の出現率（%）	全赤血球に対する多染性赤血球の出現率（%）
			平均±SD	平均
陰性対照	0	6	0.14 ± 0.11	50.43
TO-203 原薬	250	6	0.15 ± 0.05	53.25
	500	6	0.13 ± 0.08	53.23
	1,002	6	0.21 ± 0.12	56.12
陽性対照（EMS）	150	6	1.38 ± 0.67*	48.98

陰性対照：精製水
EMS：Ethyl methanesulfonate
Chi-square test: *- $p \leq 0.001$

試験番号：[redacted]（コメット試験）

臓器	被験物質	投与量（mg/kg/日）	観察動物数	観察細胞数	% tail DNA 平均±SEM	テールモーメント値 平均±SEM
肝臓	陰性対照	0	6	500	3.24 ± 0.61	0.33 ± 0.06
	TO-203 原薬	250	6	600	2.80 ± 0.68	0.29 ± 0.06
		500	6	600	3.21 ± 0.71	0.32 ± 0.07
		1,002	6	600	1.60 ± 0.55	0.17 ± 0.05
	陽性対照（EMS）	150	6	550	46.51 ± 2.01	9.08 ± 0.52
胃	陰性対照	0	6	600	3.00 ± 0.33	0.28 ± 0.02
	TO-203 原薬	250	6	600	2.81 ± 0.31	0.27 ± 0.04
		500	6	600	3.26 ± 0.42	0.31 ± 0.03
		1,002	6	600	2.36 ± 0.29	0.22 ± 0.03
	陽性対照（EMS）	150	6	600	30.91 ± 1.87	4.42 ± 0.38

陰性対照：精製水
EMS：Ethyl methanesulfonate

2.6.7.10　がん原性試験

該当する概要表はない。

2.6.7.11　生殖発生毒性試験　重要な試験以外の試験

該当する概要表はない。

2.6.7.12　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

該当する概要表はない。

2.6.7.13　生殖発生毒性試験　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

該当する概要表はない。

2.6.7.14　生殖発生毒性試験　胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：Subcutaneous dose study for effects of Mixture of *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinu*s allergen extract on Embryo-fetal development in mice

動物種／系統：マウス／Crlj:CD1(ICR)
試験開始週齢：12 週齢 [a]
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
特記事項：なし

投与期間：妊娠 6 日～妊娠 17 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 18 日
投与方法：皮下投与（10 mL/kg/日）
溶媒/投与形態：精製水/溶液

被験物質：TO-203 原薬の凍結乾燥末溶液
試験番号：[redacted]
試験計画 ICH4.1.3 に準拠：適
CTD 内記載箇所：4.2.3.5.2.2

GLP 適用：適

無毒性量：

F_0 雌　：1,800 DU/kg/日

F_1 胎児　：1,800 DU/kg/日

試験番号：[redacted]（胚・胎児試験）

投与量/日（DU/kg）	0（対照）	450	900	1,800
トキシコキネティックス（実施せず）				
母動物：評価動物数	22	22	22	22
妊娠動物数	19	17	20	20
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0
早産動物数	0	1	0	2
一般状態	--	--	--	--
体重（g/⊿%[b]）（妊娠 18 日）	53.36	54.01 / +1.2	56.17 /+5.3	56.16 /+5.2
摂餌量（g/⊿%[b]）（妊娠 18 日）	6.80	7.19 /+5.7	7.08 /+4.1	7.21 /+6.0
剖検	--	--	--	--
平均妊娠黄体数	12.11	12.75	13.30	13.44
平均着床数	11.21	11.38	12.75	12.72
平均着床前死亡率（%）	10.68	11.55	4.17	5.67

a：交配開始時週齢
b：投与終了時，対照群は平均値を示す。投与群は平均値及び対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
対照：精製水（媒体対照）
--：特記すべき所見なし

試験番号：[redacted]（胚・胎児試験，続き）

投与量/日（DU/kg）	0（対照）	450	900	1,800
胎児：　評価母動物数	19	16	20	18
平均生存胎児数	10.53	10.31	11.30	11.17
平均着床後死亡率（%）	10.47	9.97	10.63	13.59
平均早期吸収胚率（%）	9.60	7.49	5.86	12.36
平均後期吸収胚率（%）	0.44	2.48*	4.77 *	1.23
死亡胎児数	1	0	0	0
平均胎児体重（g）：雄	1.495	1.477	1.421 #	1.444
雌	1.459	1.406	1.370 #	1.398
胎児の性比（雄/雌）	1.76	0.79	1.15	1.18
胎盤所見	--	--	--	--
外表異常				
外脳				
胎児数（%）	0	2 (1.25)	3 (1.29)	0
母体数（%）	0	2 (12.5)	2 (10.0)	0
眼瞼開存（両眼）				
胎児数（%）	0	1 (0.63)	1 (0.42)	0
母体数（%）	0	1 (6.3)	1 (5.0)	0
眼瞼開存（片眼）				
胎児数（%）	0	0	2 (0.87)	0
母体数（%）	0	0	2 (10.0)	0
内臓異常・変異	--	--	--	--
骨格異常				
肋骨の癒合				
胎児数（%）	1 (0.79)	NT	NT	0
母体数（%）	1 (5.6)	NT	NT	0

対照：精製水（媒体対照）
--：特記すべき所見なし　　NT：Not tested（実施せず）
Wilcoxon 2 sided test：* $p < 0.05$
Dunnett 2 sided test：# $p < 0.05$

試験番号：[redacted]（胚・胎児試験，続き）

投与量/日（DU/kg）	0（対照）	450	900	1,800
骨格異常（続き）				
胸骨の癒合				
胎児数（%）	2 (2.22)	NT	NT	4 (3.90)
母体数（%）	2 (11.1)	NT	NT	4 (22.2)
骨格変異				
第 5 腰椎				
胎児数（%）	0	NT	NT	3 (3.57)
母体数（%）	0	NT	NT	2 (11.1)
頸肋				
胎児数（%）	35 (34.67)	NT	NT	31 (31.83)
母体数（%）	15 (83.3)	NT	NT	15 (83.3)
完全過剰肋骨				
胎児数（%）	15 (14.87)	NT	NT	16 (15.46)
母体数（%）	6 (33.3)	NT	NT	8 (44.4)
短小過剰肋骨				
胎児数（%）	5 (6.08)	NT	NT	8 (9.60)
母体数（%）	3 (16.7)	NT	NT	6 (33.3)
胸骨分節非対称				
胎児数（%）	14 (12.00)	NT	NT	18 (16.38)
母体数（%）	9 (50.0)	NT	NT	9 (50.0)
胸骨分節二分骨化				
胎児数（%）	2 (1.59)	NT	NT	2 (2.50)
母体数（%）	2 (11.1)	NT	NT	2 (11.1)
胸骨分節余剰骨化片				
胎児数（%）	4 (4.13)	NT	NT	5 (4.10)
母体数（%）	4 (22.2)	NT	NT	5 (27.8)
骨化進行度				
平均胸骨分節数	6.00	NT	NT	6.00
平均仙尾椎数	13.119	NT	NT	11.857 $

対照：精製水（媒体対照）　NT：Not tested（実施せず）　T-test or Welch 2 sided test：　$ $p < 0.05$

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当する概要表はない。

2.6.7.16　局所刺激性試験

2.6.7.16.1　ウサギ 7 日間反復舌下投与局所刺激性試験

報告書の題名：
TO-203 Tablet: Oral mucosal irritation study by 7 days repeated sublingual administration to rabbits

試験の種類：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

被験物質：TO-203 舌下錠

試験番号：[redacted]

動物種／系統／雌雄: ウサギ／NZW／雄

投与期間: 7 日間

CTD 内記載箇所：4.2.3.6.2

試験開始週齢: 14 週齢

投与方法: 舌下（2 錠/site）

入荷時体重: 2.236 ～2.727 kg

初回投与年月日: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

溶媒/投与形態: プラセボ/錠剤

GLP 適用：適

特記事項: なし

刺激性: なし

試験番号：[redacted]**（刺激性試験）**

被験物質	用量（DU/head/日）	動物番号	Score on day								
			1	2	3	4	5	6	7	8	Period average rate
Placebo 錠	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
TO-203 舌下錠	12	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
		12	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
		13	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
	24	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
		22	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
		23	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0

Score　0: No reaction

2.6.7.17　その他の毒性試験

該当する概要表はない。

参考文献一覧

1) 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）

2) 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）

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

4) 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）

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

6) 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）

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

8) Malling HJ, Weeke B. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Position paper: Immunotherapy. Allergy. 1993; 48 (14 Suppl): 9-35.（4.3 参考文献 8）

9) 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）

10) 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）

11) 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）

12) 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）

13) 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）

14) 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）

15) 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）

16) 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）

17) Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134: 568-75. （4.3 参考文献 17）

18) 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）

19) Lind P. Purification and partial characterization of two major allergens from the house dust mite Dermatophagoides pteronyssinus. J Allergy Clin Immunol. 1985; 76: 753-61.（4.3 参考文献 19）

20) 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）

21) 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）

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) 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）

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

26) 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）

27) 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）

28) 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）

29) 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）

30) Scott D, Galloway SM, Marshall RR, Ishidate M Jr, Brusick D, Ashby J, et al. 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）

31) Kirkland DJ, 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）

32) 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）

33) Galloway SM, Miller JE, Armstrong MJ, Bean CL, Skopek TR, Nichols WW. DNA synthesis inhibition as an indirect mechanism of chromosome aberrations: comparison of DNA-reactive and non-DNA-reactive clastogens. Mutat. Res. 1998; 400: 169-86.（4.3 参考文献 33）

34) Kirkland D, Pfuhler S, Tweats D, Aardema M., Corvi R, Darroudi F, et al. How to reduce false positive results when undertaking *in vitro* genotoxicity testing and thus avoid unnecessary follow-up animal tests: Report of an ECVAM Workshop. Mutation Research. 2007; 628: 31-5.（4.3 参考文献 34）

35) [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）

36) Mascarell L, Lombardi V, Louise A, Saint-Lu N, Chabre H, Moussu H, et al. Oral dendritic cells mediate antigen-specific tolerance by stimulating Th1 and regulatory $CD4^+$ T cells. J Allergy Clin Immunol. 2008; 122: 603-9.（4.3 参考文献 36）

37) Calderon MA, Simons FER, Malling H-J, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Allergy. 2012; 67: 302-11.（4.3 参考文献 37）

38) Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. J Exp Med. 2009; 206: 2937-46. （4.3 参考文献 38）