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

2.6 の略号及び用語の定義一覧

略号	
ALP	Alkaline phosphatase アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノ基転移酵素
AUC	Area under concentration vs time curve 濃度－時間曲線下面積
Cmax	Maximum concentration 最高血清中濃度
FcγR	Fcγ receptor Fcγ 受容体
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
IFN-γ	Interferon-γ インターフェロン γ
IL-4	Interleukin-4 インターロイキン 4
IL-5	Interleukin-5 インターロイキン 5
IL-10	Interleukin-10 インターロイキン 10
IL-12	Interleukin-12 インターロイキン 12
JAU	Japanese allergy units 日本アレルギー学会アレルゲン検討委員会で規定したアレルゲン活性単位
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
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
TK	Toxicokinetics トキシコキネティクス
Th1 細胞	T helper type 1 cell 1 型ヘルパーT 細胞

略号	
Th2 細胞	T helper type 2 cell 2 型ヘルパーT 細胞
Treg 細胞	Regulatory T cell 制御性 T 細胞

用語の定義	
既存スギ花粉エキス製剤	鳥居薬品株式会社が製造販売する SCIT 用製剤で, 治療用標準化アレルゲンエキス皮下注「トリイ」スギ花粉 200 JAU/mL 及び同 2,000 JAU/mL の 2 品目がある。
シダトレン®	鳥居薬品株式会社が製造販売する SLIT 用製剤で，シダトレン®スギ花粉舌下液 200 JAU/mL ボトル，同 2,000 JAU/mL ボトル及び同 2,000 JAU/mL パックの 3 品目がある。
日本アレルギー学会	一般社団法人日本アレルギー学会（Japanese society of allergology）
Cry j 1	スギ花粉中に存在する主要アレルゲンの一つである糖たん白質
Cry j 2	スギ花粉中に存在する主要アレルゲンの一つであるたん白質
TO-194SL	シダトレン® 3 品目の原薬及び製剤の開発コード
TO-206	原薬及び製剤の開発コード
TO-206 原薬	スギ花粉から[redacted]を使用して抽出した液の[redacted]
TO-206 錠	TO-206 原薬から凍結乾燥法により製造された速溶性の SLIT 用錠剤で, 添加物としてゼラチン, マンニトール及び pH 調節剤を含む。
[^{125}I]Cry j 1	^{125}I で標識した Cry j 1

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

2.6.1.1 医薬品の構造等

本申請品目に係る有効成分の本質は，スギ（*Cryptomeria japonica* D. Don）の花粉から[redacted]を含む[redacted]にて抽出した液を[redacted]により[redacted]を除去し，[redacted]により[redacted]し，[redacted]することにより得られたアレルゲンを含む[redacted]である。

化学名	なし
一般名	なし（原薬名：スギ花粉エキス原末）
開発コード	TO-206
化学構造式	一定の構造を持たない
分子式	特定できない
分子量	一定の値を持たない

2.6.1.2 薬理的特性

TO-206 錠は，スギ花粉症の治療を目的とした舌下投与によるアレルゲン免疫療法製剤であり，スギ花粉の主要アレルゲン Cry j 1[1)]及び Cry j 2[2)]を含むアレルゲンたん白質を有効成分の本体とする。

TO-206 錠をスギ花粉症患者に継続的に舌下投与することにより，患者のスギ花粉アレルゲンに対する過敏性を減弱させ，症状を長期寛解あるいは根治させることが期待される。アレルゲン免疫療法の作用機序については未だ明確になっていない。

2.6.1.3 効能又は効果並びに用法及び用量に関する情報

(1) 効能又は効果

スギ花粉症（減感作療法）

(2) 用法及び用量

通常，成人及び 5 歳以上の小児には，投与開始後 1 週間は，TO-206 錠 2,000 JAU を 1 日 1 回 1 錠，投与 2 週目以降は，TO-206 錠 5,000 JAU を 1 日 1 回 1 錠，舌下にて 1 分間保持した後，飲み込む。その後 5 分間は，うがいや飲食を控える。

参考文献

1) 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 1)）

2) Sakaguchi M, Inouye S, Taniai M, Ando S, Usui M, Matuhasi T. Identification of the second major allergen of Japanese cedar pollen. Allergy. 1990;45:309-12（4.3 参考文献 2)）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

TO-206 錠は既存スギ花粉エキス製剤及びシダトレン®と同じスギ花粉からの抽出物を原薬とし，スギ花粉の主要アレルゲン Cry j 1 及び Cry j 2 を含むアレルゲンたん白質を有効成分の本体とする。既存スギ花粉エキス製剤及びシダトレン®での有効性及び安全性が既に臨床研究又は臨床試験において確認されていることから，TO-206 原薬の効力を裏付ける試験，副次的薬理試験，安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

TO-206 原薬の有効成分の本体は，スギ花粉の主要アレルゲン Cry j 1 及び Cry j 2 を含むアレルゲンたん白質である。同様のアレルゲンたん白質を含有する既存スギ花粉エキス製剤の舌下投与による臨床研究[1), 2), 3), 4) ,5), 6), 7)]及び TO-194SL の第 III 相臨床試験[8)]において，スギ花粉症への有効性は既に確認されている。本薬は，同主要アレルゲンたん白質を含むスギ花粉抽出物であり，スギ花粉症に有効であることが示唆される。このことから効力を裏付ける試験は実施していない。

アレルゲン免疫療法は，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，疾患の原因となるアレルゲンを直接治療に用いる療法である。アレルゲン免疫療法は対症療法とは異なり，アレルギー疾患を長期寛解あるいは根治させる可能性のある唯一の治療法であるとされる。SLIT の作用発現機序は未だ十分に解明されていないが，公表文献により以下のように考察される。

(1) 抗原提示細胞によるアレルゲンの捕捉

SLIT の作用発現機序の起点は，舌下粘膜下の樹状細胞によるアレルゲンたん白質の捕捉と考えられている。舌下に投与されたアレルゲンたん白質は，樹状細胞により取り込まれ断片化された後，主要組織適合遺伝子複合体と結合し所属リンパ節にて T 細胞に抗原提示される[9)]。

(2) アレルギー反応の抑制

アレルゲンたん白質を取り込んだ樹状細胞の T 細胞への抗原提示により，以下に示す免疫応答が誘導され，アレルギー反応が抑制されると考えられている[10), 11), 12), 13)]。

1) Th2 細胞増加の抑制及び Th1 細胞の増加

Th1 細胞から I 型サイトカイン（IFN-γ，IL-12）の分泌が増加し，II 型サイトカイン（IL-4，IL-5）の分泌が抑制される。また，Th2 細胞増加が抑制され，相対的に Th1 細胞が増加する。

2) Treg 細胞の誘導

抑制性サイトカイン IL-10 及び TGF-β を分泌する Treg 細胞が増加する。IL-10 及び TGF-β は，B 細胞の IgE 産生を抑制し，さらに抗原特異的 IgG 及び IgA の産生を促進する。

3) 抗原特異的 IgG 及び IgA の増加

抗原特異的 IgG 及び IgA が増加する。抗原特異的 IgG（特に IgG4）は，抗原特異的 IgE と競合し，IgE を介した肥満細胞からの脱顆粒を抑制し，また，肥満細胞及び好塩基球の抑制性受容体 FcγRIIb を介して炎症性物質の分泌を抑制する。なお，抗原特異的 IgA は単球や鼻粘膜からの IL-10 の産生を促進することで炎症を抑制する。

2.6.2.3　副次的薬理試験

以下の理由で副次的薬理試験は実施していない。

(1) 既存スギ花粉エキス製剤を用いた臨床研究及び TO-194SL の第 III 相臨床試験において，スギ花粉由来成分による副次的薬理作用は認められず，副作用が把握できている。
(2) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験を含む本薬の毒性試験において，副次的薬理作用を示唆する変化は認められなかった。

2.6.2.4　安全性薬理試験

以下の理由で安全性薬理試験は実施していない。

(1) 既存スギ花粉エキス製剤を用いた臨床研究及び TO-194SL の第 III 相臨床試験において，スギ花粉由来成分による中枢神経，心循環及び呼吸機能への影響は認められない。
(2) スギ花粉は天然に存在し，毎年春の飛散時期にヒトは大量に曝露されるが，スギ花粉由来成分による中枢神経，心循環及び呼吸機能への影響を示唆する報告はない。
(3) サル 2 週間反復経口投与毒性試験における心電図検査で，異常は認められなかった。
(4) ラット及びサルを用いた毒性試験において，一般状態に異常は認められなかった。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

以下の理由で薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

(1) 本薬の作用に与える影響

1) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及びサル 2 週間反復経口投与毒性試験において，血清中に主要アレルゲンの一つである Cry j 1 は検出されていない。したがって，Cry j 1 の血清中濃度の変化を追跡する薬物相互作用試験は実施できない。

2) β 遮断薬の併用により，アレルゲン製剤によるアレルギー反応が強く現れることがある [14)] 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）の作用に影響を与えるという報告はない。

2.6.2.6　考察及び結論

該当する考察及び結論はない。

2.6.2.7　図表

該当する図表はない。

参考文献

1) Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H, et al. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. Allergol Int. 2008;57:265-75（4.3 参考文献 3)）

2) Horiguchi S, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Yamamoto H, Kunii N, et al. A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. Int Arch Allergy Immunol. 2008;146:76-84（4.3 参考文献 4)）

3) スギ花粉症の舌下減感作療法の臨床研究報告書. 2009;10 月 東京都福祉保健局発行（4.3 参考文献 5)）

4) 阪口雅弘, 岡本美孝, 中山俊憲, 大久保公裕, 安枝浩, 斎藤三郎 他. スギ花粉症およびダニアレルギーに対する新しい免疫療法の開発, 舌下免疫療法における臨床試験および作用機序の解析に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）総合研究報告書. 2009;54-64（4.3 参考文献 6)）

5) 湯田厚司, 宮本由起子, 萩原仁美, 服部玲子, 大久保公裕. 小児スギ花粉症に対する抗原特異的舌下免疫療法. アレルギー 2009;58:124-32（4.3 参考文献 7)）

6) 藤枝重治, 野口恵美子, 牧野友香, 湯田厚司. リアルタイムモニター飛散数の情報のあり方の研究と舌下ペプチド・アジュバント療法の臨床研究, 舌下免疫療法における網羅的蛋白解析と経年的効果の検討. 厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）総合研究報告書. 2009;183-6（4.3 参考文献 8)）

7) 岡本美孝, 藤村孝志, 稲嶺絢子, 米倉修二. スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性，効果予測法の確立研究, スギ花粉エキスによる舌下免疫療法の有効性とバイオマーカーの検討. 厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）総括・分担研究報告書 2010;12-4（4.3 参考文献 9)）

8) 平成 26 年 1 月 17 日付承認 シダトレンスギ花粉舌下液　審議結果報告書及び審査報告書(4.3 参考文献 10)）

9) 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)）

10) Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-Lingual Immunotherapy World Allergy Organization Position Paper 2009. WAO Journal. 2009; 233-81（4.3 参考文献 12)）

11) Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. Hum Vaccin Immunother. 2012; 8: 1499-512（4.3 参考文献 13)）

12) 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 14)）

13) Allam JP, Novak N. Local immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011; 11: 571-8（4.3 参考文献 15)）

14) 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 16)）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験一覧表

効力を裏付ける試験，副次的薬理試験，安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

したがって，該当する一覧表はない。

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

該当する概要表はない。

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。