2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

本薬はスギ花粉から[redacted]を使用して抽出した液の[redacted]であり，その有効成分の本体は主要アレルゲン Cry j 1 及び Cry j 2 を含むアレルゲンたん白質である。舌下に投与されたアレルゲンたん白質は，舌下粘膜下の樹状細胞による取り込み及び断片化を経て，T 細胞に抗原提示されることが報告されている [1)]。また，たん白質の口腔粘膜を介した血液への受動拡散による吸収効率は極めて低いことが知られている。

平成 26 年 1 月 17 日付承認のシダトレン®の承認申請時に添付した薬物動態試験により，ラットにおける[^{125}I]Cry j 1 の皮下及び舌下投与後の薬物動態プロファイルが明らかとなっている（表 2.6.4.1-1）。本試験において，舌下投与された[^{125}I]Cry j 1 由来の血中放射能濃度は皮下投与に比べて極めて低いこと，血中に未変化体の[^{125}I]Cry j 1 は検出されないことが確認された。また，舌下投与された[^{125}I]Cry j 1 由来の放射能が，舌下に隣接する顎下リンパ節に比較的多く分布したことから，舌下免疫療法の有効性に関して，顎下リンパ節が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。当該試験報告書を参考資料（試験番号：[redacted]，非 GLP 試験，4.2.2.2-1）として添付した。

一方，本薬に含まれる主要アレルゲンとして，Cry j 1 の他に Cry j 2 が同定されている。Cry j 2 は Cry j 1 とアミノ酸配列の相同性は認められないが，ほぼ同程度のアミノ酸数より成り，分子量（Cry j 1：41 kDa，46 kDa，Cry j 2：45 kDa）や等電点（Cry j 1：pI 8.9，pI 9.2，Cry j 2：pI 9.5）は大きく異ならない [2), 3)]。一般にたん白質やペプチドなどの口腔粘膜からの吸収は受動拡散によるとされ，分子量や荷電状態に依存するとされている [4)]ものの，１）吸収が可能な分子量の閾値は 0.5~1.0 kDa と考えられていること [5)]，２）カベイラクサの主要アレルゲンの一つである Par j 1（10 kDa）及びヤケヒョウヒダニの主要アレルゲンの一つである Der p 2（15 kDa）の ^{123}I 標識体をヒトに舌下投与したとき，未変化体のアレルゲンたん白質は血漿中に検出されなかったとの報告から [6), 7)]，Cry j 1 と同様，Cry j 2 も舌下部位から未分解のまま循環血中に移行する可能性は低く，Cry j 2 も Cry j 1 と類似した生体内挙動を示すと考えられる。

以上から，本薬の舌下投与によるアレルゲンたん白質の循環血中への移行性はないと判断し，薬物動態試験を実施していない。

表 2.6.4.1-1 [^{125}I]Cry j 1 のラットにおける薬物動態試験の概略

試験概要		
試験名		[^{125}I]Cry j 1 のラットにおける薬物動態試験
試験番号		[redacted]
備考		平成 26 年 1 月 17 日付承認シダトレン®の承認申請資料
試験方法		
試験動物		SD 系ラット（雄，7 週齢）
被験物質		^{125}I で標識した Cry j 1（以下，[^{125}I]Cry j 1）
投与経路		単回舌下又は単回皮下
投与量		7.5 μg/body（投与放射能量：0.44～0.5 MBq/body）
測定項目		血漿中放射能濃度，組織内放射能濃度，全身オートラジオグラフィー，代謝プロファイル，尿・糞中排泄率及び体内残存率
結果		
項目	投与経路	成績
吸収	舌下	血漿中放射能濃度は，投与後 4 時間まで経時的に上昇したが，その値は皮下投与時の最高放射能濃度の約 1/20 であった。 血漿中の TCA 不溶性画分中の放射能は，投与後 4 時間まで検出限界未満であった。
	皮下	血漿中放射能濃度は，投与後 2 時間に最高濃度を示し，投与後 24 時間では最高濃度の 22%に，投与後 168 時間では最高濃度の 3%に減少した。 血漿中放射能の TCA 不溶性画分中の割合は，投与後 15 分の 41.9%を最高に投与後 4 時間まで経時的に減少した。
分布	舌下	[^{125}I]Cry j 1 由来の放射能は甲状腺に多く分布した。 [^{125}I]Cry j 1 由来の放射能は顎下リンパ節に比較的多く分布し，対血漿中放射能濃度比で比べると，皮下投与時よりも高い値で推移する特徴的な分布を示した。
	皮下	[^{125}I]Cry j 1 由来の放射能は速やかに全身に分布し，甲状腺に最も多く分布した。
代謝	舌下	NE*
	皮下	投与後 30 分の血漿中から Cry j 1 は認められず，主としてヨードイオンと推測されるピークとヨードチロシンと同じ溶出時間にピークが認められた。
排泄	舌下	NE**
	皮下	[^{125}I]Cry j 1 由来の放射能は主として尿中に排泄された。

NE：not examined

*：曝露量が高い皮下投与時の血漿を用いて実施し，舌下投与時の血漿では実施していない。

**：被験物質が経口的に吸収されることを避けるために，食道を結紮する必要があった。動物倫理を鑑み試験時間を 4 時間としたため，舌下投与後の尿，糞中排泄率及び体内残存率の検討は実施していない。

2.6.4.2　分析法

実施していない。

2.6.4.3　吸収

実施していない。

2.6.4.4　分布

実施していない。

2.6.4.5　代謝（動物間の比較）

実施していない。

2.6.4.6　排泄

実施していない。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

実施していない。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

実施していない。

2.6.4.9　考察及び結論

考察及び結論については，2.6.4.1 に記載した。

2.6.4.10　図表

該当する図表はない。

参考文献

1) 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)）

2) 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)）

3) 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)）

4) 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 17)）

5) Merkle HP, Wolany G. Buccal delivery for peptide drugs. J Control Release. 1992;21:155-64（4.3 参考文献 18)）

6) Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P, et al. Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. J Allergy Clin Immunol. 1997;100:122-9（4.3 参考文献 19)）

7) 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 20)）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験一覧表

薬物動態試験は実施してない。

したがって，該当する一覧表はない。

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

該当する概要表はない。

2.6.5.3　薬物動態試験　吸収（単回投与）

該当する概要表はない。

2.6.5.4　薬物動態試験　吸収（反復投与）

該当する概要表はない。

2.6.5.5　薬物動態試験　分布

該当する概要表はない。

2.6.5.6　薬物動態試験　たん白結合

該当する概要表はない。

2.6.5.7　薬物動態試験　妊娠又は授乳動物における試験

該当する概要表はない。

2.6.5.8　薬物動態試験　その他の分布試験

該当する概要表はない。

2.6.5.9　薬物動態試験　代謝（*In Vivo*）

該当する概要表はない。

2.6.5.10　薬物動態試験　代謝（*In Vitro*）

該当する概要表はない。

2.6.5.11　薬物動態試験　推定代謝経路

該当する概要表はない。

2.6.5.12　薬物動態試験　薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する概要表はない。

2.6.5.13　薬物動態試験　排泄

該当する概要表はない。

2.6.5.14　薬物動態試験　排泄（胆汁中）

該当する概要表はない。

2.6.5.15　薬物動態試験　薬物相互作用

該当する概要表はない。

2.6.5.16　薬物動態試験　その他

該当する概要表はない。