2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

TO-206 原薬の非臨床における毒性評価を目的に，反復投与毒性試験（ラット 4 週間反復経口投与毒性試験，ラット 26 週間反復経口投与毒性試験，サル 2 週間反復経口投与毒性試験），遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験，ラット小核試験），生殖発生毒性試験（ラット胚・胎児発生に関する試験）及び局所刺激性試験（ウサギ 7 日間反復舌下投与局所刺激性試験）を GLP 試験として実施した。なお，単回投与毒性試験は実施しなかったが，小核試験において，ラットに TO-206 原薬の高用量を経口投与した時の急性毒性兆候に関して評価した。TO-206 原薬の毒性試験プログラムとその試験成績の要約を以下に示す（表 2.6.6-1）。

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）	投与経路	投与量 a)	投与量（JAU 換算）b)	臨床用量比（小児）c)	臨床用量比（成人）c)	被験物質	結果
反復投与毒性試験							
ラット（雌雄）／4 週間（GLP 試験）	強制経口	0.6, 2, 6 mg/kg/day	約 14,000, 約 46,000, 約 139,000 JAU/kg/day	約 40 倍 約 140 倍 約 420 倍	約 140 倍 約 460 倍 約 1,390 倍	TO-206 原薬	すべての投与量において本薬に起因する全身毒性及び臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。 無毒性量：6 mg/kg/day
ラット（雌雄）／26 週間（GLP 試験）	強制経口	0.75, 2.5, 7.5 mg/kg/day	約 15,000, 約 49,000, 約 147,000 JAU/kg/day	約 40 倍 約 150 倍 約 440 倍	約 150 倍 約 490 倍 約 1,470 倍	TO-206 原薬	すべての投与量において本薬に起因する全身毒性及び臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。 無毒性量：7.5 mg/kg/day
サル（雌雄）／2 週間（GLP 試験）	強制経口	0.6, 2, 6 mg/kg/day	約 14,000, 約 46,000, 約 139,000 JAU/kg/day	約 40 倍 約 140 倍 約 420 倍	約 140 倍 約 460 倍 約 1,390 倍	TO-206 原薬	すべての投与量において本薬に起因する全身毒性及び臓器毒性を示唆する変化は認められなかった。 無毒性量：6 mg/kg/day
遺伝毒性試験							
復帰突然変異試験 S. *typhimurium*：4 株 *E. coli*：1 株 （GLP 試験）	*in vitro*	156～5,000 μg/plate				TO-206 原薬	S9 mix の有無に関わらず，いずれの処理用量においても復帰突然変異原性は認められなかった。
染色体異常試験 CHL/IU 細胞 （GLP 試験）	*in vitro*	125～500 μg/mL				TO-206 原薬	S9 mix の有無に関わらず，いずれの処理用量においても染色体異常誘発性は認められなかった。
小核試験 ラット（雄）／2 日間 （GLP 試験）	強制経口	10, 30, 100 mg/kg/day	約 232,000, 約 696,000, 約 2,320,000 JAU/kg/day	約 700 倍 約 2,090 倍 約 6,960 倍	約 2,320 倍 約 6,960 倍 約 23,200 倍	TO-206 原薬	すべての投与量において小核誘発性は認められなかった。
生殖発生毒性試験							
胚･胎児発生に関する試験 ラット（雌）／妊娠 7 日から 17 日 （GLP 試験）	強制経口	0.75, 2.5, 7.5 mg/kg/day	約 15,000, 約 49,000, 約 147,000 JAU/kg/day		約 150 倍 約 490 倍 約 1,470 倍	TO-206 原薬	すべての投与量において本薬に起因する母動物及び胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。 無毒性量：7.5 mg/kg/day
局所刺激性試験							
舌下投与刺激性試験 ウサギ（雄）／7 日間 （GLP 試験）	舌下（舌下 20 分間保持）	5, 10 mg/site/day	116,000, 232,000 JAU/site/day	約 23 倍 約 46 倍 （舌下保持時間は臨床の 20 倍）d)		TO-206 原薬	すべての投与量において本薬に起因する口腔粘膜に対する刺激性は認められなかった。

a)投与量は TO-206 原薬重量。

b)投与量の JAU 換算値の算出は，下記の式を用いた。毒性試験に用いた TO-206 原薬の Cry j 1 含量は，概要表 2.6.7.4

に示した。

[redacted]

c)局所刺激性試験を除く各毒性試験の TO-206 原薬の臨床用量比の算出は，下記の式を用いた。毒性試験に用いた TO-206 原薬の Cry j 1 含量は，概要表 2.6.7 4 に示し，成人の体重を 50 kg，小児の体重を 15 kg として算出した。

[redacted]

d)局所刺激性試験では，投与部位換算で算出。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

TO-206 原薬を用いた単回投与毒性試験は実施していないが，ラット小核試験（2.6.6.4.3 ，試験番号：[redacted]，GLP 試験，4.2.3.3.2-1）内で TO-206 原薬の高用量をラットに 2 回経口投与した後の急性毒性兆候について検討した。SD 系ラット（8 週齢，雄 5 匹／群）に TO-206 原薬 10, 30 及び 100 mg/kg を経口投与（24 時間間隔で 2 回）後，死亡例及び一般状態の変化は認められなかった。また，陰性対照と比較して本薬投与群の体重推移に差は認められなかった。

以上，ラットにおける本薬の概略の致死量は 100 mg/kg（100 mg/kg：Cry j 1 含量として，予定されている最大臨床用量 5,000 JAU に対し，成人で約 23,200 倍，小児で約 6,960 倍に相当）を超える量と判断した。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

試験番号：[redacted]，GLP 試験
添付資料：4.2.3.2-1（評価資料）
概要表：　2.6.7.7.1

(1) 試験方法

SD 系ラット（6 週齢，雌雄各 12 匹／群）に TO-206 原薬 0.6, 2 及び 6 mg/kg を 1 日 1 回，4 週間反復経口投与して TO-206 原薬の毒性学的影響を検討した。

投与容量は 1 mL/kg とし，比較対照として媒体（ゼラチン・D-マンニトール溶液）を 4 週間反復経口投与する群を設定した。投与期間中に一般状態観察，体重及び摂餌量測定を行うとともに，投与 4 週に眼科的検査及び尿検査を行い，投与期間終了時に血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を行った。また，6 mg/kg 群では，TK 測定用としてサテライト群（雌雄各 5 匹／群）を設け，投与 1 日及び最終投与日（投与 28 日）に採血し，血清中の Cry j 1 濃度を測定した。Cry j 1 測定方法については，シダトレン®（平成 26 年 1 月 17 日付医薬品製造販売承認）の開発時にバリデーション（試験番号：[redacted]，非 GLP 試験，4.2.3.2-2）を実施した。

(2) 投与量設定の根拠

予定されている最大臨床用量 5,000 JAU は，成人体重を 50 kg（小児体重 : 15 kg）とした場合，Cry j 1 として 0.125 μg/kg（小児 : 0.417 μg/kg）に相当する。本試験では当該用量の約 1,390 倍（小児 : 約 420 倍）の Cry j 1 を含む 6 mg/kg を高用量として設定した。また，当該用量の約 460 倍（小児 : 約 140 倍）及び約 140 倍（小児 : 約 40 倍）に相当する 2 及び 0.6 mg/kg を中用量及び低用量として設定した。

(3) 試験成績

雌雄いずれの投与群においても，投与期間を通じて死亡例は認められず，一般状態，体重，摂餌量，眼科的検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査においても，本薬に起因する変化は認められなかった。

血液学的検査では，0.6 mg/kg 投与群の雄において赤血球，ヘモグロビン，ヘマトクリットの有意な高値が，同投与群の雌において大型非染色球の出現率及び絶対数の有意な高値が認められた。血液生化学的検査では，2 mg/kg 投与群の雄において無機リンの有意な高値が，0.6 mg/kg 投与群の雄において ALP の有意な低値が認められた。これらの変化は用量依存性がないことから，本薬との関連性はないと判断した。

6 mg/kg 投与群の雌雄の平均血清中 Cry j 1 濃度は，初回投与時及び最終投与時ともに定量下限未満であった。なお，雄 1 例で，最終投与時に Cry j 1 が投与前及び投与 24 時間まで検出されたが，定量下限付近の低値であった。

以上，本試験条件下における本薬の無毒性量は，6 mg/kg/day と判断した。

2.6.6.3.2　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

試験番号：[redacted]，GLP 試験
添付資料：4.2.3.2-3（評価資料）
概要表：　2.6.7.7.2

(1) 試験方法

SD 系ラット（7 週齢，雌雄各 14 匹／群）に TO-206 原薬 0.75, 2.5 及び 7.5 mg/kg を 1 日 1 回，26 週間反復経口投与して TO-206 原薬の毒性学的影響を検討した。

投与容量は 1 mL/kg とし，比較対照として媒体（ゼラチン・D-マンニトール溶液）を 26 週間反復経口投与する群を設定した。投与期間中に一般状態観察，体重及び摂餌量測定，眼科的検査及び尿検査を行い，投与期間終了時に血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を行った。また，対照群を含む各群に TK サテライト群（雌雄各 5 匹／群）を設け，投与 1 日，13 週及び 26 週に採血し，血清中の Cry j 1 濃度を測定した。なお，Cry j 1 測定は，バリデーション試験（試験番号：[redacted]，GLP 試験，4.2.3.2-4）により検証した方法を用いた。

(2) 投与量設定の根拠

予定されている最大臨床用量 5,000 JAU は，成人体重を 50 kg（小児体重 : 15 kg）とした場合，Cry j 1 として 0.125 μg/kg（小児 : 0.417 μg/kg）に相当する。本試験では当該用量の約 1,470 倍（小児：約 440 倍）の Cry j 1 を含む 7.5 mg/kg を高用量として設定した。また，当該用量の約 490 倍（小児：約 150 倍）及び約 150 倍（小児：約 40 倍）に相当する 2.5 及び 0.75 mg/kg を中用量及び低用量として設定した。

(3) 試験成績

TO-206 原薬 7.5 mg/kg 投与群の雄 1 例が投与 7 週（投与 46 日の投与前に確認）に死亡した。当該個体においては，生存期間中，一般状態，体重及び摂餌量推移に異常は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査においても死因を示唆する病変は認められず，その死因を特定できなかった。7.5 mg/kg を 26 週間投与した計画剖検動物において本薬投与に起因する変化は認められないこと，背景的に SD 系ラットで原因不明の死亡が時折みられることから，本死亡例は偶発的なものと判断した。

生存動物では，投与期間を通じて一般状態，体重及び摂餌量に変化は認められなかった。眼科的検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査において，本薬に起因する変化は認められなかった。

器官重量では，7.5 mg/kg 投与群の雄において，対照群に比べ甲状腺の絶対重量が有意に高値であったが，相対重量には差がないことから特記すべき変化ではないと判断した。また，対照群と比較して 2.5 mg/kg 投与群の雄で，腎臓，前立腺及び精嚢の相対重量が有意に低値，0.75 mg/kg 投与群の雄で，甲状腺の絶対及び相対重量が有意に高値であったが，いずれも用量

依存性がないことから偶発的な変動と判断した。

投与 26 週における低用量群の雌 1 例を除き，いずれの投与群の雌雄の血清中 Cry j 1 濃度は定量下限を下回った。

以上，本試験条件下における本薬の無毒性量は，7.5 mg/kg/day と判断した。

2.6.6.3.3　サル 2 週間反復経口投与毒性試験

試験番号：[redacted]，GLP 試験
添付資料：4.2.3.2-5（評価資料）
概要表：　2.6.7.7.3

(1) 試験方法

カニクイザル（雄 : 3～4 歳，雌 : 2～3 歳，雌雄各 3 匹／群）に TO-206 原薬 0.6, 2 及び 6 mg/kg を 1 日 1 回，2 週間反復経口投与して TO-206 原薬の毒性学的影響を検討した。

投与容量は 2 mL/kg とし，比較対照として媒体（ゼラチン・D-マンニトール溶液）を 2 週間反復経口投与する群を設定した。投与期間中に一般状態観察，体重，摂餌量測定，心電図検査，眼科的検査，尿検査，血液学的検査及び血液生化学的検査を行い，投与期間終了時に剖検，器官重量測定及び病理組織学的検査を行った。また，投与 1 日，14 日に採血し，6 mg/kg 投与群の血清中の Cry j 1 濃度を測定した。なお, Cry j 1 測定は, バリデーション試験（試験番号:[redacted], 非 GLP 試験，4.2.3.2-6-1，4.2.3.2-6-2）により検証した方法を用いた。

(2) 投与量設定の根拠

予定されている最大臨床用量 5,000 JAU は，成人体重を 50 kg（小児体重 : 15 kg）とした場合，Cry j 1 として 0.125 μg/kg（小児 : 0.417 μg/kg）に相当する。本試験では当該用量の約 1,390 倍（小児 : 約 420 倍）の Cry j 1 を含む 6 mg/kg を高用量として設定した。また，当該用量の約 460 倍（小児 : 約 140 倍）及び約 140 倍（小児 : 約 40 倍）に相当する 2 及び 0.6 mg/kg を中用量及び低用量として設定した。

(3) 試験成績

雌雄いずれの投与群においても，投与期間を通じて死亡例は認められず，一般状態，体重及び摂餌量においても影響は認められなかった。眼科的検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査においても本薬に起因する変化は認められなかった。

なお，心電図検査では，0.6 及び 2 mg/kg 投与群の雄に，対照群と比較して，本薬投与前，投与 1, 2, 4 及び 24 時間後の測定で PR 間隔の有意な高値が認められ, 投与後 8 時間では 0.6 mg/kg 投与群のみに観察された。尿検査では 2 mg/kg 投与群の雌に，対照群と比較して，Na 排泄量が有意な高値を示した。また，対照群と比較し，血液生化学的検査では 6 mg/kg 投与群の雌でグルコースが有意に低値を，0.6 mg/kg 投与群の雌で総ビリルビンが有意に高値を，また 2 mg/kg 投与群の雄で ALT が有意に低値を示した。器官重量において 2 mg/kg 投与群の雄で前立腺の相

対重量，精嚢の絶対重量及び相対重量が有意に低値を示した。いずれの変化も用量依存性がないこと，又は試験施設の背景データの範囲内の変動であることから本薬との関連性はないと判断した。

なお，投与 1 日及び投与 14 日において，6 mg/kg 投与群の雌雄の血清中 Cry j 1 濃度は，定量下限値未満であった。

以上，本試験条件下における本薬の無毒性量は，雌雄ともに 6 mg/kg/day と判断した。

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

TO-206 原薬の遺伝子突然変異誘発性の有無を *Salmonella typhimurium*（TA100, TA1535, TA98, TA1537）及び *Escherichia coli*（WP2*uvrA*）を用い，プレインキュベーション法により S9 mix 存在下及び非存在下で検討した。

本試験における TO-206 原薬の処理用量は用量設定試験（5,000 μg/plate を最高用量とし，以下公比 4 により 1.22 μg/plate までの 7 段階で実施）の結果に基づき，5,000 μg/plate を最高用量とし，以下公比 2 により 156 μg/plate までの 6 段階を設定した。

溶媒対照として，ゼラチン・D-マンニトール溶液を，陰性対照として注射用水を，陽性対照として 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2), アジ化ナトリウム(NaN_3), 9-アミノアクリジン塩酸塩一水和物（9-AA）及び 2-アミノアントラセン（2-AA）を使用した。

(2) 試験成績

S9 mix の存在下，非存在下に関わらず，いずれの試験菌株においても本薬処理群における復帰変異コロニー数は溶媒対照値の 2 倍未満であった。また S9 mix 存在下及び非存在下のすべての試験菌株において 5,000 μg/plate で菌の生育阻害が認められた。

本試験の溶媒対照値，陰性対照値及び陽性対照値は，試験施設の適正範囲内であった。また陽性対照物質により誘発された復帰変異コロニー数は，S9 mix 存在下及び非存在下のいずれの試験菌株においても溶媒対照値の 2 倍以上に増加し，明らかな陽性を示した。

以上，本試験条件下において，本薬に変異原性はないと判断した。

2.6.6.4.2　ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

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

TO-206 原薬の染色体異常誘発性をチャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株（CHL/IU 細胞）を用いて検討した。試験は短時間処理法（6 時間，S9 mix 存在下及び非存在下）及び連続処理法（24 時間）により実施し，構造的異常細胞の出現率及び数的異常細胞の出現率をもって染色体異常誘発性を検討した。

細胞増殖抑制試験の結果，500 μg/mL においても 50%以上の細胞増殖抑制作用は認められなかったため, 500 μg/mL を最高濃度とし, 以下公比 2 で 250 及び 125 μg/mL の 3 用量を設定した。溶媒対照としてゼラチン・D-マンニトール溶液を，陰性対照としては注射用水を，陽性対照と

してはマイトマイシン C 及びベンゾピレンを用いた。

(2) 試験成績

いずれの処理条件下, いずれの TO-206 原薬処理群においても構造的異常及び数的異常細胞の出現頻度は 5%未満（陰性）であった。

一方，陽性対照群ではいずれの処理法においても，構造的異常細胞の出現率は 10%以上（陽性）であった。

以上，本試験条件下において，本薬に染色体異常誘発性はないと判断した。

2.6.6.4.3　ラットを用いる小核試験

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

TO-206 原薬のラットの骨髄細胞に対する染色体異常誘発性（小核誘発性）を検討した。

SD 系ラット（8 週齢，雄 5 匹／群）に TO-206 原薬 10, 30 及び 100 mg/kg を経口投与（24 時間間隔で 2 回）し，最終投与 24 時間後に骨髄細胞を採取して小核を有する幼若赤血球の出現頻度を計測した。陰性対照としては媒体（ゼラチン・D-マンニトール溶液）を，陽性対照としてはマイトマイシン C（2 mg/kg，腹腔内に 1 回投与）を用いた。また，投与前後に採血し，血清中の Cry j 1 濃度を測定した。Cry j 1 の測定は，バリデーション試験（試験番号：[redacted]，GLP 試験，4.2.3.2-4）により検証した方法を用いた。

(2) 投与量設定の根拠

予定されている最大臨床用量 5,000 JAU は，成人体重を 50 kg（小児体重 : 15 kg）とした場合，Cry j 1 として 0.125 μg/kg（小児 : 0.417 μg/kg）に相当する。本試験では当該用量の約 23,200 倍（小児 : 約 6,960 倍）の Cry j 1 を含む 100 mg/kg を高用量として設定した。また，当該用量の約 6,960 倍（小児 : 約 2,090 倍）及び約 2,320 倍（小児 : 約 700 倍）に相当する 30 及び 10 mg/kg を中用量及び低用量として設定した。

(3) 試験成績

いずれの投与群にも，死亡例は認められず，一般状態及び体重推移にも異常は認められなかった。本薬投与群の小核を有する幼若赤血球の出現頻度は，陰性対照群と比較して有意な変化を示さなかった。また, 本薬投与群における赤血球 200 個中に占める幼若赤血球の出現頻度は，陰性対照群と比較して有意な変化はなかった。なお，陰性対照群及び陽性対照群の小核を有する幼若赤血球の出現頻度は, 試験実施施設における各々の背景データの平均値±3SD の範囲内であった。

また，本薬 10 mg/kg 投与群の 1 例を除き，すべての血清中 Cry j 1 濃度は定量下限未満であっ

た。

以上，本試験条件下において本薬に染色体異常誘発性（小核誘発性）はないと判断した。

2.6.6.5　がん原性試験

以下の理由からがん原性試験は実施していない。

(1) 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，スギ花粉由来成分のがん原性を示唆する報告はない。

(2) 既存スギ花粉エキス製剤を用いた SCIT での臨床使用経験及び SLIT での臨床研究並びに TO-194SL を用いた臨床試験において，スギ花粉由来成分のがん原性を示唆する報告はない。

(3) 遺伝毒性試験［細菌を用いる復帰突然変異試験（2.6.6.4.1 ，試験番号 : [redacted]，GLP 試験，4.2.3.3.1-1），ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（2.6.6.4.2 ，試験番号 : [redacted]，GLP 試験，4.2.3.3.1-2），ラット小核試験（2.6.6.4.3 ，試験番号 : [redacted]，GLP 試験，4.2.3.3.2-1）］の結果はすべて陰性であり，本薬に遺伝毒性はないと判断した。

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

TO-206 原薬の雌雄の生殖機能に及ぼす影響を，ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2 試験番号：[redacted]，GLP 試験，4.2.3.2-3）及びサル 2 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.3 ，試験番号：[redacted]，GLP 試験，4.2.3.2-5）の生殖器及び副生殖器の病理組織学的検査結果から検討した。

ラット 26 週間反復経口投与毒性試験では 7.5 mg/kg/day（Cry j 1 含量として，予定されている最大臨床用量 5,000 JAU に対し，成人で約 1,470 倍，小児で約 440 倍に相当），サル 2 週間反復経口投与毒性試験では 6 mg/kg/day（Cry j 1 含量として，予定されている最大臨床用量 5,000 JAU に対し，成人で約 1,390 倍，小児で約 420 倍に相当）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）又は雌の卵巣及び子宮の病理組織学的検査で，本薬に起因する異常は認められなかった。

以上の結果から，本薬の生殖機能に及ぼす影響はないと考え，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　ラット胚・胎児発生に関する試験

試験番号：[redacted]，GLP 試験
添付資料：4.2.3.5.2-1（評価資料）
概要表： 2.6.7.13

(1) 試験方法

SD 系妊娠ラット（交配時 10 又は 11 週齢，雌各 19 又は 20 匹／群）に TO-206 原薬 0.75, 2.5 及び 7.5 mg/kg を着床から硬口蓋閉鎖期にあたる期間（妊娠 7～17 日），1 日 1 回経口投与し，母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響を検討した。

投与容量は 1 mL/kg とし，比較対照として媒体（ゼラチン・D-マンニトール溶液）を経口投与する群を設定した。また，対照群を含む各群に TK サテライト群（妊娠雌各 5 又は 6 匹／群）を設け，妊娠 7 及び 17 日に採血し，各群 5 匹の血清中の Cry j 1 濃度を測定した。なお，Cry j 1 の測定は，バリデーション試験（試験番号：[redacted]，GLP 試験，4.2.3.2-4）により検証した方法を用いた。

(2) 投与量設定の根拠

予定されている最大臨床用量 5,000 JAU は，成人体重を 50 kg とした場合，Cry j 1 として 0.125 μg/kg に相当する。本試験では当該用量の約 1,470 倍の Cry j 1 を含む 7.5 mg/kg を高用量として設定した。また，当該用量の約 490 倍及び約 150 倍に相当する 2.5 及び 0.75 mg/kg を中用量及び低用量として設定した。

(3) 試験成績

母動物に関して，いずれの投与群においても死亡動物は認められず，一般状態，体重，摂餌

量及び剖検所見に本薬投与の影響は認められなかった。

胚・胎児に関して，妊娠黄体数，着床数，着床率，胚・胎児死亡率，生存胎児数，性比，胎児体重，胎盤重量及び胎盤所見に本薬投与の影響は認められなかった。また，生存胎児の外表，内臓及び骨格観察においても本薬投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

なお，内臓異常として 7.5 mg/kg 投与群の 138 胎児中 1 例で両側性無眼球症，食道背方鎖骨下動脈，肺分葉異常及び心室中隔膜性部欠損が複合してみられた。骨格異常として 7.5 mg/kg 投与群の 146 胎児中 3 例で波状肋骨がみられた。いずれの所見も発現率に対照群との間に有意差は認められず，本薬に起因した変化ではないと判断した。なお，投与 7 及び 17 日において，いずれの投与群の血清中 Cry j 1 濃度は，定量下限値以下であった。

以上，本試験条件下における本薬の妊娠動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は，7.5 mg/kg/day と判断した。

2.6.6.6.3　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

スギ花粉は天然に存在し，毎年春の飛散時期にはヒトは大量に曝露されるにも関わらず，スギ花粉由来成分による生殖毒性を示唆する報告はない。このことから，本剤の生殖機能に及ぼす影響はないと考え，出生前，出生後の発生並びに母体機能に関する試験を実施しなかった。

2.6.6.6.4　スギ花粉由来類薬の生殖発生毒性に関する疫学的情報

これまでに妊婦を対象にしたスギ花粉又はスギ花粉由来類薬の安全性に関する研究報告はないが，以下のように TO-194SL の第 III 相臨床試験及び TO-206 の第 II/III 相臨床試験において数例の妊娠症例及び当症例での正常出産が確認されている。

(1) TO-194SL の第 III 相臨床試験における妊娠症例

TO-194SL の第 III 相臨床試験において，実薬（維持用量：2,000 JAU／日）投与群の女性被験者 3 例，及び男性被験者 1 例の配偶者に妊娠が確認された。女性被験者 2 例は妊娠確認（胎児齢 6 週又は 8 週）後，投与を中止した。これら 2 例はいずれも満産期出産で母子ともに問題ないことを確認した。女性被験者 1 例は治験薬の最終投与まで終了していたため治験を完了した。この被験者は，出産の意志はなく，胎児齢 5 週で人工中絶を受けた。なお，男性被験者の配偶者は満産期帝王切開で出産し，母子共に問題がないことを確認した。

(2) TO-206 の第 II/III 相臨床試験における妊娠症例

TO-206 の第 II/III 相臨床試験において，実薬投与群の 2 群（維持用量：5,000 及び 10,000 JAU／日）において女性被験者各 1 例に妊娠が確認された。維持用量 5,000 JAU／日投与群の女性被験者は妊娠確認（胎児齢 6 週）後に，維持用量 10,000 JAU／日投与群の女性被験者は妊娠確認（胎児齢 5 週）後に治験を中止した。これら 2 例はいずれも満産期出産で母子共に問題がないことを確認した。

妊娠前に維持用量に到達しているスギ花粉症の妊娠患者に対する SCIT は継続可能であることがスギ花粉症におけるアレルゲン免疫療法の手引き[1)]並びに複数の文献[2), 3), 4), 5), 6)]により報告されている。実際，妊娠希望者等の薬物療法不能例を，既存スギ花粉エキス製剤を用いた SCIT の適応対象としている医療機関が報告されている[7)]。これらのことから，妊婦への既存スギ花粉エキス製剤による減感作療法の国内施行例が既に存在することが示唆されるが，当該製剤による明らかな有害事象は報告されていない。

また，国外の減感作療法のガイドライン[8), 9)]においても，妊娠前に維持用量に到達している場合は妊婦への減感作療法は継続可能であることが示されていること，妊婦に対する SCIT 及び SLIT の施行による顕著な有害事象は確認されなかったこと[10), 11), 12)]が示されており，スギ花粉以外の減感作療法においても妊婦に対する有害事象は認められない。

以上，TO-194SL 及び本剤の第 III 相臨床試験結果並びに文献情報から，スギ花粉由来類薬によるアレルゲン免疫療法が生殖発生に影響を及ぼす可能性は極めて低いと判断し，妊婦に対する本剤の安全性に大きな懸念はないと考える。

2.6.6.7　局所刺激性試験

2.6.6.7.1　ウサギ 7 日間反復舌下投与局所刺激性試験

試験番号：[redacted]，GLP 試験
添付資料：4.2.3.6-1（評価資料）
概要表：　2.6.7.16

(1) 試験方法

NZW ウサギ（18 週齢, 雄, 3 又は 5 匹／群）に TO-206 原薬 5 及び 10 mg/site/day（0.2 mL/site/day）を 1 日 1 回，7 日間反復舌下投与し，その刺激性について検討した。一般に薬剤の局所刺激性は薬剤と局所部位との接触時間に依存することが報告されている [13]ことから，舌下における保持時間は臨床での保持時間（1 分）の 20 倍である 20 分間とした。

対照群として生理食塩液 0.2 mL/site/day を，媒体群として媒体（ゼラチン・D-マンニトール溶液）を 0.2 mL/site/day，1 日 1 回，7 日間反復舌下投与した。

(2) 投与量設定の根拠

予定されている最大臨床用量 5,000 JAU は，Cry j 1 として 6.25 μg/site/day に相当する。本試験では当該用量の約 46 倍の Cry j 1 を含む 10 mg/site/day を高用量として設定した。また，当該用量の約 23 倍に相当する 5 mg/site/day を低用量として設定した。

(3) 試験成績

いずれの投与群においても，投与部位の肉眼的観察における刺激反応及び病理組織学的検査における異常所見は認められなかった。

以上，本試験条件下において本薬はウサギの口腔粘膜に対して刺激性を示さないと判断した。

2.6.6.8　その他の毒性試験

その他の毒性試験は実施していない。

2.6.6.9　考察及び結論

TO-206 原薬を用いた一連の毒性試験の結果，本薬に起因すると考えられる毒性所見は認められなかった。したがって，予定最大臨床用量 5,000 JAU において，本剤に臨床上問題となる毒性学的影響はないと判断した。

2.6.6.10　図表

該当する図表はない。

参考文献

1) 一般社団法人日本アレルギー学会, スギ花粉症におけるアレルゲン免疫療法の手引き . 2013, 一般社団法人日本アレルギー学会ホームページ（http://www.jsaweb.jp/）（4.3 参考文献 21)）

2) 石井豊太. 減感作療法（特集 スギ花粉症 '97 年診療ガイド）. 治療 1997;79:668-71（4.3 参考文献 22)）

3) 今中政支. 妊婦および妊娠希望者への対応（特集 花粉症治療の最前線）. アレルギーの臨床 2004;24:120-3（4.3 参考文献 23)）

4) 樋渡直，榎本雅夫. 抗アレルギー点鼻薬で花粉症をコントロールできない妊婦に経口薬を使用できる？ 薬局 2006;57:2628-32（4.3 参考文献 24)）

5) 仲野公一，石原靖章. 妊娠，授乳中の患者の治療：どんな薬が使えるか？注意点は？ 治療 2006;88:263-9（4.3 参考文献 25)）

6) 大久保公裕. 妊婦，授乳婦と花粉症. 日本産婦人科医会報 2006;58:10-1（4.3 参考文献 26)）

7) 竹中洋. アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の位置づけ. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2007;110:768-71（4.3 参考文献 27)）

8) Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol. 2011;127: S1-55（4.3 参考文献 28)）

9) Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2011;41:1177-200（4.3 参考文献 29)）

10) 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 30)）

11) 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 31)）

12) 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 32)）

13) 大林明美, 大林繁夫, 坂東和良, 入野理. 口腔粘膜刺激性試験法に関する研究. 薬学雑誌 1988;108:232-8（4.3 参考文献 33)）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験一覧表

試験の種類	動物種／系統	投与方法	被験物質	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD内記載箇所
反復投与毒性試験	ラット／SD	強制経口	TO-206原薬	4週間	0（媒体）, 0.6, 2, 6 mg/kg/day	適	I	[redacted]	4.2.3.2-1
反復投与毒性試験	ラット／SD	強制経口	TO-206原薬	26週間	0（媒体）, 0.75, 2.5, 7.5 mg/kg/day	適	II	[redacted]	4.2.3.2-3
反復投与毒性試験	サル／カニクイ	強制経口	TO-206原薬	2週間	0（媒体）, 0.6, 2, 6 mg/kg/day	適	III	[redacted]	4.2.3.2-5
In vitro 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）	*S. typhimurium*, *E. coli*	*In vitro*	TO-206原薬	単回	0（注射用水）, 0（媒体）, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	適	IV	[redacted]	4.2.3.3.1-1
In vitro 遺伝毒性試験（染色体異常試験）	CHL/IU細胞	*In vitro*	TO-206原薬	単回	0（注射用水）, 0（媒体）, 125, 250, 500 μg/mL	適	IV	[redacted]	4.2.3.3.1-2
In vivo 遺伝毒性試験（小核試験）	ラット／SD	強制経口	TO-206原薬	2回／48時間	0（媒体）, 10, 30, 100 mg/kg/day	適	II	[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）	ラット／SD	強制経口	TO-206原薬	妊娠7日～妊娠17日	0（媒体）, 0.75, 2.5, 7.5 mg/kg/day	適	II	[redacted]	4.2.3.5.2-1
局所刺激性試験	ウサギ／NZW	舌下20分間保持	TO-206原薬	7日間	0（生理食塩液）, 0（媒体）, 5, 10 mg/site/day	適	V	[redacted]	4.2.3.6-1

I：[redacted]

II：[redacted]

III：[redacted]

IV：[redacted]

V：[redacted]

媒体：ゼラチン・D-マンニトール溶液

2.6.7.2　トキシコキネティクス　トキシコキネティクス試験の一覧表

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与量	GLP 適用	試験番号	CTD 内記載箇所
4 週間反復経口投与毒性試験	ラット／SD	強制経口	6 mg/kg/day	適	[redacted]	4.2.3.2-1
26 週間反復経口投与毒性試験	ラット／SD	強制経口	0, 0.75, 2.5, 7.5 mg/kg/day	適	[redacted]	4.2.3.2-3
2 週間反復経口投与毒性試験	サル／カニクイ	強制経口	6 mg/kg/day	適	[redacted]	4.2.3.2-5
小核試験	ラット／SD	強制経口	10, 30, 100 mg/kg/day	適	[redacted]	4.2.3.3.2-1
胚・胎児発生試験	ラット／SD	強制経口	0, 0.75, 2.5, 7.5 mg/kg/day	適	[redacted]	4.2.3.5.2-1

2.6.7.3　トキシコキネティクス　トキシコキネティクス試験成績の一覧

2.6.7.3.1　4 週間及び 2 週間反復経口投与毒性試験

試験の種類	投与量 (mg/kg/day)	性別（例数）	Day 1 の投与後時間（hr）						Day 14 の投与後時間（hr）							Day 28 の投与後時間（hr）					
			0.5	1	2	4	8	24	pre	0.5	1	2	4	8	24	pre	1	2	4	8	24
			Cry j 1 濃度 (ng/mL)																		
4 週間反復経口投与毒性試験（ラット）	6#	雄（5）	／	ND	ND	ND	ND	ND	／	／	／	／	／	／	／	2.30*	2.52*	2.64*	2.07*	1.75*	1.43*
		雌（5）	／	ND	ND	ND	ND	ND	／	／	／	／	／	／	／	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2 週間反復経口投与毒性試験（サル）	6#	雄（3）	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	／	／	／	／	／	／
		雌（3）	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	／	／	／	／	／	／

pre：投与前
ND：not detected 定量下限未満
斜線は未実施
#：174 μg Cry j 1/kg/day 投与
*：5 例中 1 例のみにおいて検出された値（他の 4 例は定量下限未満）

2.6.7.3.2　26 週間反復経口投与毒性試験

試験の種類	投与量 (mg/kg/day)	性別 （例数）	Day 1 の投与後時間（hr）						Day 90 の投与後時間（hr）						Day 182 の投与後時間（hr）					
			pre	1	2	4	8	24	pre	1	2	4	8	24	pre	1	2	4	8	24
			Cry j 1 濃度 (ng/mL)																	
26 週間反復経口投与毒性試験（ラット）	0	雄（5）		ND						ND						ND				
		雌（5）		ND						ND						ND				
	0.75[#]	雄（5）	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		雌（5）	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.16*	4.52*	4.28*	3.62*	4.00*	2.96*
	2.5[##]	雄（5）	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		雌（5）	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	7.5[###]	雄（5）	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		雌（5）	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

pre：投与前
ND：not detected 定量下限未満
斜線は未実施
#：18.35 μg Cry j 1/kg/day 投与，　##：61.15 μg Cry j 1/kg/day 投与，###：183.45 μg Cry j 1/kg/day 投与
*：5 例中 1 例のみにおいて検出された値（他の 4 例は定量下限未満）

2.6.7.3.3　小核試験及び胚・胎児発生試験

試験の種類	投与量 (mg/kg/day)	性別 （例数）	Day 1[1)]の投与後時間（hr）						Day 2 の投与後時間（hr）						Day 2[2)]の投与後時間（hr）					
			pre	1	2	4	8	24	pre	1	2	4	8	24	pre	1	2	4	8	24
			Cry j 1 濃度 (ng/mL)																	
小核試験（ラット）	10[#]	雄（5）	2.42*						2.26*	ND	ND	ND	ND	ND						
	30[##]	雄（5）	ND						ND	ND	ND	ND	ND	ND						
	100[###]	雄（5）	ND						ND	ND	ND	ND	ND	ND						
胚・胎児発生試験（ラット）	0	妊娠動物（5）		ND												ND				
	0.75[$]	妊娠動物（5）	ND	ND	ND	ND	ND	ND							ND	ND	ND	ND	ND	ND
	2.5[$$]	妊娠動物（5）	ND	ND	ND	ND	ND	ND							ND	ND	ND	ND	ND	ND
	7.5[$$$]	妊娠動物（5）	ND	ND	ND	ND	ND	ND							ND	ND	ND	ND	ND	ND

pre：投与前
ND：not detected 定量下限未満
斜線は未実施
1）：胚・胎児発生試験の妊娠 7 日目に相当
2）：胚・胎児発生試験の妊娠 17 日目に相当
#：290 µg Cry j 1/kg/day 投与，##：870 µg Cry j 1/kg/day 投与，###：2,900 µg Cry j 1/kg/day 投与
$：18.35 µg Cry j 1/kg/day 投与，$$：61.15 µg Cry j 1/kg/day 投与，$$$：183.45 µg Cry j 1/kg/day 投与
*：5 例中 1 例のみにおいて検出された値（他の 4 例は定量下限未満）

2.6.7.4　毒性試験　被験物質（ロット）一覧

被験物質	ロット番号	Cry j 1 含量	原薬の規格（CTD 2.3.S.4）	試験番号	試験の種類
TO-206 原薬	[redacted]	[redacted] μg/mg	適合	[redacted]	ラット 4 週間反復経口投与毒性試験
TO-206 原薬	[redacted]	[redacted] μg/mg	適合	[redacted]	ラット 26 週間反復経口投与毒性試験
TO-206 原薬	[redacted]	[redacted] μg/mg	適合	[redacted]	サル 2 週間反復経口投与毒性試験
TO-206 原薬	[redacted]	[redacted] μg/mg	適合	[redacted]	遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）
TO-206 原薬	[redacted]	[redacted] μg/mg	適合	[redacted]	遺伝毒性試験（染色体異常試験）
TO-206 原薬	[redacted]	[redacted] μg/mg	適合	[redacted]	遺伝毒性試験（ラット小核試験）
TO-206 原薬	[redacted]	[redacted] μg/mg	適合	[redacted]	生殖発生毒性試験（ラット胚・胎児発生に関する試験）
TO-206 原薬	[redacted]	[redacted] μg/mg	適合	[redacted]	ウサギ 7 日間舌下投与局所刺激性試験

2.6.7.5　単回投与毒性試験

該当する概要表はない。

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　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：TO-206 のラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：TO-206 原薬
試験番号：[redacted]
CTD 内記載箇所：4.2.3.2-1

動物種／系統：ラット／SD
投与開始週齢：雌雄：6 週齢
入荷時体重：雄：113.0～131.6 g
雌：81.2～101.9 g
初回投与年月日：雄：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
雌：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項：なし

投与期間：4 週間
休薬期間：なし
投与方法：強制経口
溶媒／投与形態：ゼラチン・D-マンニトール溶液*

GLP 適用：適

無毒性量：雄：6 mg/kg/day，雌：6 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）	0		0.6		2		6	
トキシコキネティクス								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	0	0	0	0	0	0	5	5
C_{max} (ng/mL) Day 1 Day 28							 NC NC	 NC NC
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL) Day 1 Day 28							 NC NC	 NC NC

*：5.4% 標準分子量ゼラチン＋0.6% 高分子量ゼラチン＋5.08% D-マンニトールの水溶液（w/v）
NC：not calculated（算出不可）
斜線は未実施

2.6.7.7.1　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]（続き）

投与量（mg/kg/day）	0		0.6		2		6	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	－	－	－	－	－	－	－	－
体重	－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検所見	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－					－	－

－：特記すべき所見なし
斜線は未実施

2.6.7.7.1　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

被験物質に関連性のないと判断した所見

試験番号：[redacted]（続き）

投与量（mg/kg/day）	0		0.6		2		6	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
血液学的検査								
赤血球数（10^6/μL）	7.492	7.284	7.903*	7.213	7.519	7.018	7.665	7.495
ヘモグロビン（g/dL）	14.52	14.53	15.35*	14.34	14.78	14.12	15.12	14.66
ヘマトクリット（%）	42.63	40.87	44.70*	40.63	43.03	40.03	43.77	41.39
大型非染色球（10^3/μL）	0.098	0.068	0.113	0.095*	0.080	0.053	0.083	0.066
大型非染色球（%）	1.04	0.96	1.02	1.33*	0.98	0.95	0.97	0.86
血液生化学的検査								
ALP（U/L）	370.8	191.9	297.4*	224.6	312.4	224.0	375.4	231.3
無機リン（mg/dL）	7.74	7.31	7.90	7.18	8.17*	7.22	7.94	7.04

各値は，平均値を示す

*：媒体対照群（ゼラチン・D-マンニトール溶液）と比較し，有意に変化 (P<0.05)

2.6.7.7.2　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：TO-206 のラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：TO-206 原薬
試験番号：[redacted]
CTD 内記載箇所：4.2.3.2-3

動物種／系統：ラット／SD
投与開始週齢：雌雄：7 週齢
投与開始時体重：雄（主群）：264～301 g
雌（主群）：162～204 g
雄（サテライト群）：261～308 g
雌（サテライト群）：175～203 g
初回投与年月日：雄雌（主群）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，
雄雌（サテライト群）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項：なし
無毒性量：雄：7.5 mg/kg/day，雌：7.5 mg/kg/day

投与期間：26 週間
休薬期間：なし

投与方法：強制経口

溶媒／投与形態：ゼラチン・D-マンニトール溶液*　**GLP 適用：**適

投与量（mg/kg/day）	0		0.75		2.5		7.5	
トキシコキネティクス								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
C_{max} (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Day 90	NA	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Day 182	NA	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)								
Day 1	NA	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Day 90	NA	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Day 182	NA	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC

*：5.4% 標準分子量ゼラチン＋0.6% 高分子量ゼラチン＋5.04% D-マンニトールの水溶液（w/v）
NC：not calculated（算出不可）
NA：not applicable（該当なし）

2.6.7.7.2　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]（続き）

投与量（mg/kg/day）	0		0.75		2.5		7.5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	14	14	14	14	14	14	14	14
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
一般状態	－	－	－	－	－	－	－	－
体重	－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検所見	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－					－	－

－：特記すべき所見なし
斜線は未実施

2.6.7.7.2　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

被験物質に関連性のないと判断した所見

試験番号：[redacted]（続き）

投与量（mg/kg/day）		**0**		**0.75**		**2.5**		**7.5**	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		14	14	14	14	14	14	14	14
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	1	0
器官重量									
甲状腺	絶対値（mg）	26.1	18.7	31.6*	18.1	28.1	17.2	31.1*	21.4
	相対値（mg/100 g B.W.）	4.0	5.7	4.9*	5.7	4.1	5.5	4.7	6.5
腎臓	絶対値（g）	3.59	2.01	3.52	2.00	3.49	1.95	3.46	1.97
	相対値（g/100 g B.W.）	0.56	0.61	0.55	0.63	0.51*	0.62	0.52	0.59
前立腺	絶対値（g）	1.40	NA	1.42	NA	1.21	NA	1.40	NA
	相対値（g/100 g B.W.）	0.22	NA	0.22	NA	0.18*	NA	0.21	NA
精嚢	絶対値（g）	1.63	NA	1.49	NA	1.43	NA	1.48	NA
	相対値（g/100 g B.W.）	0.25	NA	0.23	NA	0.21*	NA	0.22	NA

各値は，平均値を示す

NA：not applicable（該当なし）

*：媒体対照群（ゼラチン・D-マンニトール溶液）と比較し，有意に変化 (P<0.05)

2.6.7.7.3　サル 2 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：TO-206 のカニクイザルにおける 2 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：TO-206 原薬
試験番号：[redacted]
CTD 内記載箇所：4.2.3.2-5

動物種／系統：サル／カニクイ
投与開始週齢：雄：3～4 歳，雌：2～3 歳
投与開始時体重：雄：3.22～3.98 kg
雌：2.41～2.83 kg
初回投与年月日：雄：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日又は[redacted]日，
雌：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日又は[redacted]日
特記事項：なし
無毒性量：雄：6 mg/kg/day，雌：6 mg/kg/day

投与期間：2 週間
休薬期間：なし
投与方法：強制経口
溶媒／投与形態：ゼラチン・D-マンニトール溶液*

GLP 適用：適

投与量（mg/kg/day）	0		0.6		2		6	
トキシコキネティクス								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	0	0	0	0	0	0	3	3
C_{max} (ng/mL) Day 1 Day 14							 NC NC	 NC NC
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL) Day 1 Day 14							 NC NC	 NC NC

*：5.4% 標準分子量ゼラチン＋0.6% 高分子量ゼラチン＋5.08% D-マンニトールの水溶液（w/v）
NC：not calculated（算出不可）
斜線は未実施

2.6.7.7.3　サル 2 週間反復経口投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]（続き）

投与量（mg/kg/day）	0		0.6		2		6	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	－	－	－	－	－	－	－	－
体重	－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量	－	－	－	－	－	－	－	－
眼科的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
心電図検査	－	－	－	－	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検所見	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

2.6.7.7.3　サル 2 週間反復経口投与毒性試験（続き）

被験物質に関連性のないと判断した所見

試験番号：[redacted]（続き）

投与量（mg/kg/day）		**0**		**0.6**		**2**		**6**	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		3	3	3	3	3	3	3	3
心電図検査		－	－	PR 間隔の有意な高値#	－	PR 間隔の有意な高値##	－	－	－
尿検査									
Na 排泄量（mEq/day）		7.03	3.61	5.23	4.34	5.43	6.75*	8.92	6.37
血液生化学的検査									
グルコース（mg/dL）		66	81	76	71	75	72	71	66*
総ビリルビン（mg/dL）		0.09	0.09	0.10	0.17*	0.12	0.14	0.09	0.14
ALT（U/L）		100	56	41	24	31*	40	45	30
器官重量									
前立腺	絶対値（g）	0.73	NA	0.52	NA	0.40	NA	0.74	NA
	相対値（%）	0.0207	NA	0.0150	NA	0.0120*	NA	0.0208	NA
精嚢	絶対値（g）	1.99	NA	1.27	NA	0.69**	NA	2.00	NA
	相対値（%）	0.0568	NA	0.0369	NA	0.0206**	NA	0.0575	NA

各値は，平均値を示す
－：特記すべき所見なし
NA：not applicable（該当なし）
#：媒体対照群（ゼラチン・D-マンニトール溶液）と比較し，被験物質投与前，投与後 1, 2, 4, 8,及び 24 時間で有意に変化
(投与後 1, 2, 8 及び 24 時間：P<0.05，投与前及び投与後 4 時間：P<0.01)
##：媒体対照群（ゼラチン・D-マンニトール溶液）と比較し，被験物質投与前，投与後 1, 2, 4 及び 24 時間で有意に変化
(投与前，投与後 2, 4 及び 24 時間：P<0.05，投与後 1 時間：P<0.01)
*：媒体対照群（ゼラチン・D-マンニトール溶液）と比較し，有意に変化 (P<0.05)
**：媒体対照群（ゼラチン・D-マンニトール溶液）と比較し，有意に変化 (P<0.01)

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：TO-206 の細菌を用いる復帰突然変異試験
試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験
菌株：*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*
代謝活性化系：フェノバルビタールで誘導したラット肝 S9
溶媒：　ゼラチン・D-マンニトール溶液
処理：プレインキュベーション法，48 時間培養
細胞毒性：すべての菌株において，5,000 μg/plate で菌の生育阻害が認められた。
遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：3
プレート数：1 又は 2
分析細胞数／培養：―

被験物質：TO-206 原薬
試験番号：[redacted]
CTD 内記載箇所：4.2.3.3.1-1

試験期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日

GLP 適用：適

試験番号：[redacted]（用量設定試験）

代謝活性化	被験物質		用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数／plate[1)]				
				塩基対置換型			フレームシフト型	
				TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	陰性対照		0	110	8	38	21	14
	溶媒対照		0	134	10	32	22	14
	TO-206 原薬		1.22	110	9	39	24	14
			4.88	120	14	39	24	16
			19.5	134	8	41	19	15
			78.1	114	13	41	27	17
			313	130	14	31	24	17
			1250	146	14	35	22	16
			5000	130*	11*	35*	26*	17*
	陽性対照	AF-2	0.01	507		215		
			0.1				618	
		NaN_3	0.5		475			
		9-AA	80					396

1）：プレート 1 枚の値，　*：菌の生育阻害が認められた
陰性対照：注射用水，溶媒対照：ゼラチン・D-マンニトール溶液（5.4% 標準分子量ゼラチン＋0.6% 高分子量ゼラチン＋5.08% D-マンニトールの水溶液（w/v）），陽性対照：AF-2 ： 2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド，NaN_3 ：アジ化ナトリウム，9-AA ：9-アミノアクリジン塩酸塩一水和物
斜線は未実施

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験番号：[redacted]（用量設定試験）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数／plate[1)]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化あり	陰性対照	0	125	9	31	30	21
	溶媒対照	0	134	16	32	24	19
	TO-206 原薬	1.22	142	11	44	28	23
		4.88	135	11	35	33	24
		19.5	112	12	32	30	18
		78.1	147	13	44	34	23
		313	121	11	33	35	25
		1250	148	11	40	35	22
		5000	156*	13*	30*	38*	23*
	陽性対照 (2-AA)	0.5				239	
		1	1581				
		2		244			201
		10			1788		

1）：プレート 1 枚の値，　*：菌の生育阻害が認められた
陰性対照：注射用水，溶媒対照：ゼラチン・D-マンニトール溶液
陽性対照：2-AA : 2-アミノアントラセン
斜線は未実施

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験番号：[redacted]（本試験 1 回目）

代謝活性化	被験物質		用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数／plate[1)]				
				塩基対置換型			フレームシフト型	
				TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	陰性対照		0	132	12	40	17	13
	溶媒対照		0	132	10	37	17	14
	TO-206 原薬		156	130	15	37	17	13
			313	137	14	37	17	13
			625	134	16	38	16	13
			1250	137	12	35	20	13
			2500	133	13	42	16	12
			5000	130*	14*	43*	17*	14*
	陽性対照	AF-2	0.01	614		244		
			0.1				719	
		NaN_3	0.5		577			
		9-AA	80					449

1）：プレート 2 枚の平均値
*：菌の生育阻害が認められた
陰性対照：注射用水，溶媒対照：ゼラチン・D-マンニトール溶液
陽性対照：AF-2 : 2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド，NaN_3 : アジ化ナトリウム，
9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩一水和物
斜線は未実施

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験番号：[redacted]（本試験 1 回目の続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数／plate[1)]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化あり	陰性対照	0	134	13	39	23	20
	溶媒対照	0	137	13	42	24	16
	TO-206 原薬	156	133	15	42	22	21
		313	151	16	37	28	17
		625	146	16	43	30	19
		1250	141	17	43	25	18
		2500	158	18	41	24	21
		5000	154*	17*	38*	31*	21*
	陽性対照 (2-AA)	0.5				300	
		1	1486				
		2		267			201
		10			1284		

1）：プレート 2 枚の平均値
*：菌の生育阻害が認められた
陰性対照：注射用水，溶媒対照：ゼラチン・D-マンニトール溶液
陽性対照：2-AA : 2-アミノアントラセン
斜線は未実施

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験番号：[redacted]（本試験 2 回目）

代謝活性化	被験物質		用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数／plate[1)]				
				塩基対置換型			フレームシフト型	
				TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	陰性対照		0	131	11	37	18	13
	溶媒対照		0	131	9	38	15	15
	TO-206 原薬		156	129	9	39	20	17
			313	139	9	38	22	13
			625	139	11	41	20	12
			1250	138	10	36	19	12
			2500	133	12	38	19	16
			5000	136*	9*	36*	18*	13*
	陽性対照	AF-2	0.01	559		217		
			0.1				605	
		NaN_3	0.5		555			
		9-AA	80					381

1）：プレート 2 枚の平均値
*：菌の生育阻害が認められた
陰性対照：注射用水，溶媒対照：ゼラチン・D-マンニトール溶液
陽性対照：AF-2 : 2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド，NaN_3 : アジ化ナトリウム，
9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩一水和物
斜線は未実施

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験番号：[redacted]（本試験 2 回目の続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数／plate[1)]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化あり	陰性対照	0	142	10	40	21	19
	溶媒対照	0	137	10	36	24	18
	TO-206 原薬	156	142	11	41	30	18
		313	146	10	43	23	18
		625	145	11	37	29	20
		1250	145	11	47	28	18
		2500	139	13	39	26	20
		5000	158*	11*	42*	31*	19*
	陽性対照 (2-AA)	0.5				266	
		1	1509				
		2		269			193
		10			1152		

1）：プレート 2 枚の平均値
*：菌の生育阻害が認められた
陰性対照：注射用水，溶媒対照：ゼラチン・D-マンニトール溶液
陽性対照：2-AA : 2-アミノアントラセン
斜線は未実施

2.6.7.8.2　ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

報告書の題名：TO-206 のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
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：チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株（CHL/IU）
代謝活性化系：フェノバルビタールで誘導したラット肝 S9
溶媒：ゼラチン・D-マンニトール溶液
処理：S9 mix 非存在下で 24 時間処理
S9 mix 存在又は非存在下で 6 時間処理後 18 時間の回復時間
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：1
プレート数：2
分析細胞数／培養：100

被験物質：TO-206 原薬
試験番号：[redacted]
CTD 内記載箇所：4.2.3.3.1-2

試験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日

GLP 適用：適

試験番号：[redacted]

方法	代謝活性化	被験物質	用量（μg/mL）	細胞増殖率（%）	染色体異常細胞出現頻度（%）	
					構造異常	数的異常
短時間処理法（6 hr+18 hr）	代謝活性化なし	陰性対照	0	100.0	1.5	0.0
		溶媒対照	0	108.3	2.0	0.5
		TO-206 原薬	125	118.1	2.5	0.0
			250	123.4	1.0	0.0
			500	122.6	0.0	0.0
		陽性対照（MMC）	0.1		37.5	0.0
	代謝活性化あり	陰性対照	0	100.0	1.0	0.5
		溶媒対照	0	95.4	0.5	0.0
		TO-206 原薬	125	86.7	0.5	0.0
			250	90.5	1.5	0.5
			500	92.4	1.0	0.0
		陽性対照（BP）	10		22.0	0.0

陰性対照：注射用水，溶媒対照：ゼラチン・D-マンニトール溶液（5.4% 標準分子量ゼラチン＋0.6% 高分子量ゼラチン＋5.08% D-マンニトールの水溶液（w/v））
MMC：マイトマイシン C，　BP：ベンゾピレン
斜線は未実施

2.6.7.8.2　ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（続き）

試験番号：[redacted]（続き）

方法	被験物質	用量（μg/mL）	細胞増殖率（%）	染色体異常細胞出現頻度（%）	
				構造異常	数的異常
連続処理法（24 hr）	陰性対照	0	100.0	0.0	0.0
	溶媒対照	0	107.5	1.5	0.5
	TO-206 原薬	125	112.5	1.5	0.0
		250	124.9	2.0	0.5
		500	117.9	0.5	0.0
	陽性対照（MMC）	0.05		43.0	0.0

陰性対照：注射用水
溶媒対照：ゼラチン・D-マンニトール溶液
MMC：マイトマイシン C
斜線は未実施

2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1　ラット小核試験

報告書の題名：TO-206 のラットを用いた小核試験
試験の種類：骨髄細胞を用いるラット小核試験
動物種／系統： ラット／SD
投与開始週齢：8 週齢
評価した細胞：幼若赤血球
分析細胞数／動物：2,000／個体
特記事項：なし
毒性／細胞毒性：なし

処理計画：24 時間間隔で 2 回投与
計測時間： 最終投与より 24 時間後
投与方法： 強制経口
溶媒／投与形態： ゼラチン・D-マンニトール溶液*
遺伝毒性：なし

被験物質：TO-206 原薬
試験番号：[redacted]
CTD 内記載箇所：4.2.3.3.2-1
投与年月：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]日
GLP 適用：適

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）	10	30	100
トキシコキネティクス			
性別	雄	雄	雄
動物数	5	5	5
C_{max} (ng/mL) Day 2	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL) Day 2	NC	NC	NC

*：5.4% 標準分子量ゼラチン＋0.6% 高分子量ゼラチン＋5.04% D-マンニトールの水溶液（w/v）
NC：not calculated（算出不可）

2.6.7.9.1　ラット小核試験（続き）

試験番号：[redacted]（続き）

被験物質	TO-206 原薬又は MMC 投与量 (mg/kg/day)	投与経路	投与回数 [1)]	骨髄採取時間 [2)] (hr)	動物数	%MNPCE[3)]	%PCE[4)]
						平均	平均
陰性対照	0	経口	2	24	5	0.24	63.5
TO-206 原薬	10	経口	2	24	5	0.11	60.9
	30	経口	2	24	5	0.11	60.7
	100	経口	2	24	5	0.20	57.1
陽性対照（MMC）	2	腹腔内	1	24	5	2.25	48.5

1)：陰性対照及び TO-206 原薬は 24 時間間隔投与
2)：最終投与からの時間
3)：幼若赤血球 2,000 個中に認められた小核を有する幼若赤血球数の割合（%）
4)：全赤血球 200 個中に認められた幼若赤血球数の割合（%）
陰性対照：ゼラチン・D-マンニトール溶液
MMC：マイトマイシン C
MNPCE：micronucleated polychromatic erythrocytes（小核を有する幼若赤血球）
PCE：polychromatic erythrocytes（幼若赤血球）

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　胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：TO-206 のラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験
被験物質：TO-206 原薬
動物種／系統： ラット／SD
投与期間：妊娠 7 日～妊娠 17 日
試験番号：[redacted]
試験開始週齢：10～11 週齢*
交尾成立日：妊娠 0 日
CTD 内記載箇所：4.2.3.5.2-1
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
帝王切開日：妊娠 20 日
特記事項:なし
投与方法：強制経口
無毒性量： F_0 雌：7.5 mg/kg/day
F_1 胎児：7.5 mg/kg/day
溶媒／投与形態： ゼラチン・D-マンニトール溶液**
GLP 適用：適

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）	**0**	**0.75**	**2.5**	**7.5**
	トキシコキネティクス			
性別	雌（妊娠）	雌（妊娠）	雌（妊娠）	雌（妊娠）
動物数	5	5	5	5
C_{max} (ng/mL) Day 7 Day 17	 NA NA	 NC NC	 NC NC	 NC NC
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL) Day 7 Day 17	 NA NA	 NC NC	 NC NC	 NC NC

*：交配開始時週齢（雌）
**：5.4% 標準分子量ゼラチン＋0.6% 高分子量ゼラチン＋5.04% D-マンニトールの水溶液（w/v）
NC：not calculated（算出不可）
NA：not applicable（該当なし）
斜線は未実施

2.6.7.13　生殖発生毒性試験　胚・胎児発生に関する試験（続き）

試験番号：[redacted]（続き）

投与量（mg/kg/day）	0	0.75	2.5	7.5
母動物に及ぼす影響				
評価動物数	20	20	20	20
妊娠動物数	20	20	20	19
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	－	－	－	－
体重	－	－	－	－
摂餌量	－	－	－	－
剖検	－	－	－	－
胚・胎児発生に及ぼす影響				
妊娠黄体数	－	－	－	－
着床数	－	－	－	－
着床率	－	－	－	－
胚・胎児死亡率	－	－	－	－
生存胎児数	－	－	－	－
性比	－	－	－	－
胎児体重	－	－	－	－
胎盤重量	－	－	－	－
胎盤所見	－	－	－	－
生存胎児の外表	－	－	－	－
内臓異常・変異	－	－	－	－
骨格異常・変異	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

2.6.7.13　生殖発生毒性試験　胚・胎児発生に関する試験（続き）

被験物質に関連性のないと判断した所見

試験番号：[redacted]（続き）

投与量（mg/kg/day）	0	0.75	2.5	7.5
胚・胎児発生に及ぼす影響				
妊娠動物数	20	20	20	19
胚・胎児死亡率（%）	2.1	6.2	6.9*	3.4
内臓異常				
両側性無眼球症	0 (0.0%)			1 (0.9%)
食道背方鎖骨下動脈	0 (0.0%)			1 (0.9%)
肺分葉異常	0 (0.0%)			1 (0.9%)
心室中隔膜性部欠損	0 (0.0%)			1 (0.9%)
骨格異常				
波状肋骨	0 (0.0%)			3 (2.0%)

内臓異常及び骨格異常は，発現数（発現率）で示した

*：対照群（ゼラチン・D-マンニトール溶液）と比較し，有意に変化 (P<0.05)

斜線は未実施

2.6.7.14　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。

2.6.7.15　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

報告書の題名：TO-206 のウサギにおける 7 日間反復舌下投与刺激性試験
動物種／系統：ウサギ／NZW
投与開始週齢：18 週齢
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
特記事項：なし
刺激性：なし

投与期間： 7 日間
休薬期間：なし
投与方法：舌下投与*（0.2 mL/site）
溶媒／投与形態： ゼラチン・D-マンニトール溶液**

被験物質：TO-206 原薬
試験番号：[redacted]
CTD 内記載箇所：4.2.3.6-1

GLP 適用：適

試験番号：[redacted]

投与物質及び投与量	生理食塩液	ゼラチン・D-マンニトール溶液	TO-206 原薬 5 mg/site/day	TO-206 原薬 10 mg/site/day
性別	雄	雄	雄	雄
動物数	3	5	5	5
一般状態	－	－	－	－
体重	－	－	－	－
刺激反応	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし
*：舌下投与後，20 分間保持し，洗浄した
**：5.4% 標準分子量ゼラチン＋0.6% 高分子量ゼラチン＋5.08% D-マンニトールの水溶液（w/v）

2.6.7.17　その他の毒性試験

該当する概要表はない。