2.4 非臨床試験の概括評価

目次

1 非臨床試験計画概略 4
2 非臨床試験で使用した被験物質 6
2.1 一次容器から溶出する可能性のある遺伝毒性を有する不純物 7
3 薬理試験 8
3.1 hCG の背景情報 8
3.2 効力を裏付ける試験 8
3.3 副次的薬理試験 8
3.4 安全性薬理試験 9
4 薬物動態試験 10
4.1 分析法 10
4.2 MSJ-0011 の薬物動態およびトキシコキネティクス 10
4.3 MSJ-0011 の動物とヒトにおける薬物動態の比較 13
4.4 MSJ-0011 と u-hCG の薬物動態の比較 14
4.5 総括および結論 15
5 毒性試験 16
5.1 主な毒性試験結果 16
5.1.1 単回投与毒性試験 16
5.1.2 反復投与毒性試験 16
5.1.3 遺伝毒性試験 19
5.1.4 がん原性試験 19
5.1.5 生殖発生毒性試験 19
5.1.6 局所刺激性試験 21
5.2 ヒト曝露量および安全性との関係 21
5.2.1 ヒト曝露量との関係 21
5.2.2 MSJ-0011 のヒト曝露量と妊娠時の生理的 hCG 濃度の関係 22
5.2.3 ヒト安全性との関係 23
6 総括および結論 24
7 参考文献 28

表目次

表 2.4 - 1 製剤の処方 4
表 2.4 - 2 カニクイザルとヒトに単回静脈内投与および皮下投与したときの MSJ-0011 の薬物動態の比較 13
表 2.4 - 3 カニクイザルに単回静脈内投与したときの MSJ-0011 と u-hCG の薬物動態の比較 14
表 2.4 - 4 1 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（投与 1 日）とヒト単回皮下投与の曝露量の比較 21
表 2.4 - 5 1 ヵ月間皮下投与毒性試験（投与 15 日）とヒト単回皮下投与の曝露量の比較 22

略語一覧

ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion	吸収・分布・代謝・排泄
AUC	Area Under the (serum concentration-time) Curve	濃度－時間曲線下面積
Cmax	Maximum Concentration	最高濃度
ECG	Electrocardiogram	心電図
EU	European Union	欧州連合
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
hCG	Human Chorionic Gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
hCG-HP	Urinary Human Chorionic Gonadotropin-highly purified	高純度に精製した尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
hLH	Human Luteinizing Hormone	ヒト黄体化ホルモン
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements and Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LH	Luteinizing Hormone	黄体化ホルモン
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
QTc	QT correction	補正 QC
r-hCG	Recombinant Human Chorionic Gonadotropin	遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
r-hFSH	Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
r-hLH	Recombinant Human Luteinizing Hormone	遺伝子組換えヒト黄体化ホルモン
t1/2	Terminal Half-Life (time)	半減期
tmax	Time of Maximum Concentration	最高濃度到達時間
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
u-hCG	Urinary Human Chorionic Gonadotropin	尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
US	United States	米国

1　非臨床試験計画概略

オビドレル皮下注シリンジ 250 μg（オビドレル　プレフィルドシリンジ）はコリオゴナドトロピン　アルファ（遺伝子組換え）［遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（recombinant human chorionic gonadotropin、r-hCG）または MSJ-0011（以下、MSJ-0011 とする）］の注射用液剤である。

MSJ-0011 の原薬は天然型内因性ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（human chorionic gonadotropin、hCG）の遺伝子組換え型であり、hCG のαおよびβサブユニットの両遺伝子を導入した遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた組換え DNA 技術により産生される。

MSJ-0011 のαおよびβサブユニットの一次構造は尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（urinary human chorionic gonadotropin、u-hCG）と[redacted]が確認されている（モジュール 2.3.S.3 項および 3.2.S.3.1 項参照）。

MSJ-0011 の製剤は、0.5 mL 溶液中に 250 μg の MSJ-0011 を含む単回皮下投与用のプレフィルドシリンジとして提供される。

製剤の処方を表 2.4 - 1 に示す（モジュール 2.3.P.1 項および 3.2.P.1 項参照）。

表 2.4 - 1　　製剤の処方

成分	配合目的	配合量	規格
有効成分			
コリオゴナドトロピン　アルファ	有効成分	250 μg	別紙規格
添加剤			
ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール	安定剤	0.05 mg	薬添規/Ph. Eur/USP
D-マンニトール	安定剤	27.3 mg	日局/Ph. Eur/USP
L-メチオニン	抗酸化剤	0.1 mg	日局/Ph. Eur/USP
リン酸	緩衝剤	0.49 mg	薬添規/Ph. Eur/USP
水酸化ナトリウム	pH 調節剤	適量	日局/Ph. Eur/USP
注射用水	溶剤	全量 0.5 mL とする*	日局/Ph. Eur/USP

*0.5 g に相当（比重を 1.0 g/mL とする）
Ph. Eur：欧州薬局方、USP：米国薬局方、薬添規：医薬品添加物規格、日局.：日本薬局方

本剤は不妊治療の領域で使用され、予定する効能または効果、用法および用量は以下の通りである（モジュール 1.8 項および 2.5.1 項参照）。

効能または効果
- 排卵誘発及び黄体化
- 生殖補助医療における卵胞成熟と黄体化

用法および用量
- コリオゴナドトロピン　アルファ（遺伝子組換え）として 250 μg を単回皮下投与する。

本製剤は Merck Serono 社によって開発され、遺伝子組換え技術を利用して製造された最初の hCG 製剤である。Ovidrel または Ovitrelle（以下、Ovidrel とする）の販売名で 2000 年および 2001 年に、それぞれ米国（United States、US）および欧州連合（European Union、EU）で承認され、2015 年 5 月時点において 101 カ国で承認され、臨床での使用実績を有する。

非臨床試験計画

MSJ-0011 の非臨床試験を主に以下の目的で実施した。

- 適切な in vitro および in vivo モデルを用いて、MSJ-0011 の薬効薬理および薬物動態（PK）を評価し、u-hCG と比較する。
- 適切な動物モデルを用いて、MSJ-0011 の非臨床安全性（安全性薬理および毒性）を u-hCG との同等性、対象患者および用法（不妊女性に単回投与、総投与回数は限定的）を考慮して、評価する。

MSJ-0011 の薬理試験、薬物動態試験および毒性試験を以下の通り、実施した。

- 効力を裏付ける試験
- 副次的薬理試験
- 安全性薬理試験
- 単回投与薬物動態試験（u-hCG との比較を含む）
- 反復投与薬物動態試験（皮下投与）
- 単回投与毒性試験
- 反復投与毒性試験（1 ヵ月間静脈内投与および皮下投与、ならびに 26 週間皮下投与）
- 遺伝毒性試験
- 局所刺激性試験

安全性薬理試験、毒性試験、および in vivo 薬物動態試験は全て、医薬品の安全性試験の実施に関する基準（Good Laboratory Practice、GLP）を遵守して実施した。

現行のガイドラインに則り、がん原性試験は実施しなかった。また、MSJ-0011 の安全性を評価する上で不要と考えられたため、生殖発生毒性試験も実施しなかった。MSJ-0011 の非臨床試験計画からこれらの試験を除外した詳細な理由について、5.1.4 項および 5.1.5 項に記載した。

上記の非臨床試験パッケージを、US および EU において Ovidrel（有効成分として MSJ-0011 を含む）の医薬品製造販売承認申請の際に提出した。

Ovidrel の海外での豊富な臨床使用経験および市販後の安全性データが利用可能であることから、日本での本剤の製造販売承認申請のために、追加の非臨床試験は不要と考えた。さらに、公表文献でも追加の非臨床試験の必要性を示唆する情報は得られていない。

2 非臨床試験で使用した被験物質

MSJ-0011 の製剤は、0.5 mL 溶液中に 250 μg の MSJ-0011 を含む単回皮下投与用のプレフィルドシリンジとして提供される。製剤組成は、上記の表 2.4 - 1 に示したように、日本以外の国で市販されているものと同一である。

製剤には添加物として、D-マンニトール、リン酸、L-メチオニン、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、水酸化ナトリウム（pH 調整剤）および注射用水を含む（モジュール 2.3.P.1 項、2.3.P.2 項、3.2.P.1 項および 3.2.P.2 項参照）。D-マンニトール、L-メチオニン、水酸化ナトリウムおよび注射用水は日本薬局方に適合し、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコールおよびリン酸は日本の医薬品添加物規格に適合する。また、上記全ての添加物は欧州薬局方および米国薬局方にも適合する（モジュール 2.3.P.2 項、2.3.P.4 項、3.2.P.2 項および 3.2.P.4.1 項参照）。

全ての非臨床試験、すなわち効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験および毒性試験は、局所刺激性試験（RA9580 試験）を除き、MSJ-0011 原薬を用いて実施した。局所刺激性試験には MSJ-0011 製剤（液剤）を使用した。

毒性試験に使用した MSJ-0011 原薬のバッチおよび試験番号の一覧表を、毒性試験の概要表 2.6.7.4 項に示した（モジュール 2.6.7.4 項参照）。当一覧表中に純度（%）および不純物（%）も記載した。

毒性試験には MSJ-0011 原薬 5 バッチ [redacted] および [redacted] を使用し、そのうち [redacted] バッチ [redacted] および [redacted] は効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験および薬物動態試験にも用いた。

非臨床試験に使用した各バッチの特性および安定性の測定結果から、各試験の試験期間中の被験物質の安定性が担保されている（詳細は、モジュール 2.3.S.2 項および 3.2.S.2.6 項参照）。

非臨床試験で使用した MSJ-0011 原薬のうち、2 バッチを臨床試験でも使用した［[redacted] を薬物動態学/薬力学（PK/PD）試験、[redacted] を PK/PD 試験、第 I 相試験および第 III 相試験に使用］。非臨床試験および臨床試験に用いた原薬中の製造工程由来不純物の含量は、定量下限未満であるか、または市販製品と同等であった。さらに、製剤中の不純物も市販製品と同等であった（モジュール 2.3.S.3 項および 3.2.S.3.2 項参照）。

非臨床試験での MSJ-0011 の用量は、使用した原薬バッチの in vivo での生物活性に基づき、IU/kg または IU/動物で示した。MSJ-0011 のヒトでの用量 250 μg は、約 6600 IU（26400 IU/mg）、すなわち体重 50 kg の女性では約 130 IU/kg に相当する（モジュール 2.3.S.3 項および 3.2.S.3.1 項参照）。

MSJ-0011 製剤はヒトでは単回投与され、総投与回数は限られる。動物に MSJ-0011 を 200000 IU/kg（ヒト 1 回用量の約 1500 倍）まで単回投与、および 20000 IU/kg/日（ヒト 1 回用量の約 150 倍）まで 1 ヵ月間反復投与しても毒性は認められなかった。したがって、上記原薬中の不純物プロファイルの同等性を考慮すると、非臨床試験での動物の不純物への曝露量はヒトよりはるかに高いと推定されることから、不純物による MSJ-0011 の薬理学的および毒性学的プロファイルへの影響は十分に検討されているとみなされる。

2.1 一次容器から溶出する可能性のある遺伝毒性を有する不純物

本製剤を用いた溶出物試験（溶出物および抽出物の評価）は行っていないが、本製剤と同じ一次容器を用いた Merck Serono 社製の Rebif（インターフェロン β-1a）製剤を用いた溶出物試験において検出された溶出物の遺伝毒性を評価した[1]。一次容器はキャップ付きの針付ガラス製バレルおよび[redacted]のプランジャーストッパーから成る。Rebif 製剤と本製剤は同じ一次容器であるプレフィルド用シリンジを用いていることから、Rebif 製剤で得られた結果の一部は、本製剤にも適用可能であると考えられる。

その結果、一次容器を酸性条件下（約 pH 1）で抽出した場合に、定量的構造活性相関（QSAR）解析で染色体異常の警告構造を有する[redacted]の溶出がみられた以外は、いずれの溶出物にも遺伝毒性は示唆されなかった。引き続き実施した[redacted]の in vitro 小核試験では、試験条件下での当該物質の遺伝毒性が確認された。

しかしながら、[redacted]は、上記の酸性抽出条件下で、溶出物のクロマトグラム上にわずかなピークとして認められたもので、塩基性条件下での抽出および本製剤の性状よりも酸性条件となる pH 4.2 の Rebif プラセボ溶液での抽出では、溶出物として検出されなかった。さらに、本製剤の pH は 7.0±0.3 であることから、[redacted]が溶出する可能性はきわめて低いと考えられる[1]。

結論として、[redacted]が本製剤中に溶出物として存在する可能性はきわめて低く、一次容器から溶出する不純物が本製剤の安全性に影響を及ぼす可能性は、非常に低いと考えられた。

3 薬理試験

3.1 hCGの背景情報

hCGの薬理学的背景情報は非臨床試験の概要文2.6.1項に示した。

3.2 効力を裏付ける試験

MSJ-0011の効力を裏付ける試験を、u-hCGとの薬理学的同等性評価を含めて、in vitroおよびin vivoで実施した。MSJ-0011のin vitro受容体結合親和性、およびアカゲザルでのin vivo排卵誘発能ならびにホルモン作用を検討し、u-hCG（プロファシー）の作用と比較した（モジュール2.6.2.2項および2.6.3.2項参照）。

In vitro受容体結合親和性試験（6864試験）をMA-10ライディッヒ腫瘍細胞で実施し、MSJ-0011とu-hCGの黄体化ホルモン（LH）/hCG受容体への結合親和性を比較した。その結果、MSJ-0011のLH/hCG受容体への結合親和性は、u-hCGと同程度であった。

ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト投与による下垂体のダウンレギュレーションを介して内因性ゴナドトロピンの分泌を抑制した後、卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone、FSH）投与により卵胞の発育を誘発した成熟雌アカゲザルを用いて、in vivo用量設定試験（7298試験）を実施した。MSJ-0011およびu-hCGの排卵前後の事象の誘発、すなわち、in vivoでの卵成熟、in vitroでのプロゲステロン産生で示される顆粒膜細胞の機能的な黄体化、in vitroでの卵の受精、およびin vivoでのプロゲステロン産生の持続期間を指標とした黄体の機能に対する効果を評価した。さらに、hCGの生物活性を指標として、MSJ-0011およびu-hCG投与後の薬物動態を評価した（モジュール2.6.4.8.1項および2.6.5.16項参照）。

成熟雌アカゲザルを用いたこのin vivo試験で、MSJ-0011はu-hCGと同程度に卵成熟を促し、卵胞の黄体化に対して同等のホルモン作用を示した。また、MSJ-0011とu-hCGの薬物動態はきわめて類似していた。

加えて、通常原薬および製剤バッチの出荷判定時にhCG国際標準品で較正されたu-hCG自家標準品を対照として行われる、ラットを用いた欧州薬局方の標準的定量法（Van Hell平行線定量法）により、MSJ-0011およびu-hCGの本質的な生物学的同等性が示されている（モジュール3.2.S.4.1項、3.2.S.4.5項、3.2.P.5.1項および3.2.P.5.6項参照）。

結論として、上記結果はMSJ-0011の期待される生物活性、ならびにMSJ-0011とu-hCGの量的および質的な同等性を裏付けるものであった。また、上記のアカゲザルの試験で、MSJ-0011が、ヒトで期待される効能または効果[2]に相当する薬力学的作用、すなわち排卵誘発および受精能のある十分に成熟した卵の形成を促すことが証明された。

3.3 副次的薬理試験

遺伝子組換えゴナドトロピンであるMSJ-0011の卵巣癌に対する増殖促進作用を、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（recombinant human follicle stimulating hormone、r-hFSH）および遺伝子組換えヒト黄体化ホルモン（recombinant human luteinizing hormone、r-hLH）と共に評価するため、2系統のヒ

ト卵巣癌細胞株を用いた in vitro 試験（7437 試験）を実施した（モジュール 2.6.2.3 項および 2.6.3.3 項参照）。

その結果、MSJ-0011、r-hFSH および r-hLH はいずれも卵巣癌細胞の増殖に影響を与えなかった。結論として、MSJ-0011 は卵巣癌に対して腫瘍細胞増殖を刺激しなかった。

3.4　安全性薬理試験

MSJ-0011 の安全性薬理試験を、ラットおよびイヌを用いて、GLP 適用下で実施した（モジュール 2.6.2.4 項および 2.6.3.4 項参照）。

ラットに MSJ-0011 を 188、1880 および 18800 IU/kg の用量で単回静脈内投与し、血圧、心電図（electrocardiogram、ECG）、心拍数、左室機能および呼吸数を測定して、心血管系への影響を評価した（6755 試験）。その結果、MSJ-0011 投与による影響は認められなかった。また、イヌに MSJ-0011 を 20、200、2000 および 20000 IU/kg の用量で単回静脈内投与し、心血管系への影響（血圧、ECG、心機能）、末梢血行動態および呼吸機能を評価した（18[redacted]2068 試験）。その結果、MSJ-0011 投与に関連した、または用量に依存した影響は認められなかった。ECG の波形、心調律および伝導時間、QT および補正 QT（QT correction、QTc）に影響はみられなかった。

また、反復投与毒性試験で、心臓に MSJ-0011 投与による形態学的変化（病理学的検査の肉眼所見および組織所見）は観察されず、心血管系への安全性の懸念は認められなかった（モジュール 2.6.6.3 項参照）。

中枢神経系への影響を評価するための独立した安全性薬理試験は実施していない。しかし、MSJ-0011 のラットおよびサルへの 200000 IU/kg（ヒト 1 回用量の約 1500 倍）までの単回皮下投与および静脈内投与毒性試験、20000 IU/kg/日（ヒト 1 回用量の約 150 倍）までの 1 ヵ月間反復皮下投与および静脈内投与毒性試験、ならびにサルへの 5000 IU/kg/日（ヒト用量の約 40 倍）までの 26 週間反復皮下投与毒性試験で、中枢神経系への影響を示唆する行動の変化や症状は認められなかった。さらに、これらの試験の病理学的検査では、中枢神経系器官に MSJ-0011 投与に関連した肉眼所見や組織所見は観察されなかった。なお、毒性試験の動物とヒトでの MSJ-0011 曝露量の比較を 5.2 項に示した。

上記に加え、hCG が LH と同じ受容体（LH/hCG 受容体）を介して類似の薬理学的作用を発現することから[2]、LH の一般薬理試験の結果は、MSJ-0011 の安全性薬理学的評価の参考となると考えられる。マウスに r-hLH を 20000 IU/kg まで単回皮下投与した一般薬理試験では、Irwin の多次元観察法の観察項目、自発運動量、バルビツール酸誘発睡眠時間への影響は認められず、抗痙攣作用（ペンテトラゾール誘発痙攣および電撃誘発痙攣）および鎮痛作用（ホットプレート試験およびライジング試験）もみられなかった[3]。

また、既に Ovidrel が販売されている諸外国での 14 年間にわたる臨床使用経験に基づくと、MSJ-0011 による特記すべき好ましくない中枢神経症状は認められていない（5.2 項、モジュール 2.7.4.7.1 項参照）。心血管系に関する有害事象も報告されていない（モジュール 2.7.4.7.1 項参照）。

神経行動機能の調節に対して hCG が作用する可能性が示唆されているものの[4]、以上のように、げっ歯類およびサルを用いた非臨床試験の既存データ、ならびに広範な臨床使用経験から、MSJ-0011 の中枢神経系機能に対する安全性薬理学的評価のための十分な情報が存在すると考えられる。

4 薬物動態試験

4.1 分析法

MSJ-0011 の非臨床開発において、毒性、薬物動態試験でのラットおよびサルの血清中 hCG 濃度と抗 hCG 抗体の測定に 2 つのイムノアッセイ法が用いられた。要約を以下に記載する（モジュール 2.6.4.2 項および 2.6.5.2 項参照)。

市販の免疫放射活性測定法［hCG MAIAclone immunoradiometric assay（IRMA）キット］がラットおよびサルの血清中 hCG 濃度の測定に用いられた。ヒト血清及び血漿中での濃度測定法は、測定キットの製造業者によって、すでにバリデートされていた。ラットおよびサルの血清での濃度測定法のバリデーション試験（RA2660 試験）を新たに実施した。バリデーション試験結果は、ラットおよびサル両方のマトリクスで同じであり、いずれも良好な精度と真度で、マトリックス効果がないことを示した。希釈試験では、免疫放射活性測定前に希釈を必要とする高い hCG 濃度についても、高い信頼性で測定できることが示された。

放射免疫沈降法（RIPA）は毒性、薬物動態試験でのラットおよびサルの血清中抗 hCG 抗体の測定に用いられた。この測定法は、ヒト血清中濃度測定については、別試験でバリデートされていた。その後、この測定法はラットおよびサルの血清中での抗 hCG 抗体の測定に適用され、測定法のバリデーション試験 [redacted]0311 試験）が行われた。試験結果は、測定法の妥当性の基準を満たした。ヒト血清のための測定法は適切に動物の血清検体中の抗 hCG 抗体の測定用に変更され用いられた。

結論として、これらの測定法は非臨床試験での適用に適切であるとみなされた。

4.2 MSJ-0011 の薬物動態およびトキシコキネティクス

サルおよびラットの試験において、単回および反復の皮下投与ならびに静脈内投与後の薬物動態とトキシコキネティクス（toxicokinetics、TK）の測定を実施した（モジュール 2.6.4.3 項、2.6.5.3 項および 2.6.5.4 項参照)。カニクイザルにおける薬物動態試験、ラットおよびカニクイザルにおける反復投与毒性試験の TK パート、ならびにアカゲザルにおける PD 試験で、MSJ-0011 の薬物動態を評価した。いくつかの試験では、u-hCG の薬物動態との比較も実施した。これらの TK および薬物動態試験での in vivo 操作部分（動物への投与およびサンプル採取）は、いずれも GLP に準拠した。

以下で述べる薬物動態および TK のデータおよびパラメータは、生物活性濃度を測定したアカゲザルにおける PD 試験（in vitro LH バイオアッセイにより hCG 濃度を測定）を除いて、いずれも hCG の免疫反応によるイムノアッセイによって測定した濃度および投与量から得られた。

MSJ-0011 の薬物動態を検討するために、カニクイザルで 3 つの薬物動態試験を実施した。すなわち、漸増用量の静脈内投与後の MSJ-0011 の薬物動態の線形性ならびに単回筋肉内および皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティを評価するための単回投与試験 [redacted]0380 試験)、1 週間連日皮下投与後の定常状態における MSJ-0011 の薬物動態を評価するための反復投与試験 [redacted]0382 試験)、および MSJ-0011 と u-hCG の静脈内投与後の薬物動態を比較するための単回投与試験 [redacted]0381 試験）である。

概して、サルに静脈内投与した MSJ-0011 は線形の薬物動態を示し、クリアランスは低く約 0.01 L/h/kg（肝血流量の約 0.5%に相当）であり、分布容積は小さく約 0.1～0.2 L/kg（全体重の 10%～20%に相当）であった。MSJ-0011 は筋肉内投与では完全なバイオアベイラビリティ（100%）を示

し、皮下投与でも非常に高いバイオアベイラビリティ（85%）を示した。両投与経路の消失半減期は20～30時間の範囲であった。最高濃度到達時間（time of maximum concentration、t_{max}）は皮下投与後で約5時間、筋肉内投与後で約2時間であった。

1週間連日皮下投与では3～4回目の投与後に定常状態に達し、消失半減期と1日1回の投与間隔からの予測と一致した。初回投与後と比較した最終投与後の濃度－時間曲線下面積［area under the (serum concentration-time) curve、AUC］の増加率は約10%～50%であり（最終投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ /初回投与後の $AUC_{0\text{-}\infty}$比 = 1.1～1.5、1.3±0.2）、1週間の投与期間中の反復投与による蓄積性はわずかであることが示唆された。

単回静脈内投与後の薬物動態プロファイルは、MSJ-0011とu-hCGとで同様であった（4.4項参照）。

アカゲザルにおける単回投与PD試験（7298試験）では、最大1000 IU（約170 IU/kg）のMSJ-0011を筋肉内投与した後の薬物動態をhCGの生物活性により測定した。その結果は、カニクイザルの試験において、hCGの免疫反応により定量したMSJ-0011の薬物動態と同様であった。カニクイザルへの静脈内投与（20～500 IU/kg、[redacted]0380試験）で認められた薬物動態の線形性は、アカゲザルへの筋肉内投与（100～1000 IU、約17～170 IU/kg）でも確認された。アカゲザル（1000 IU、約170 IU/kg）およびカニクイザル（100 IU/kg、[redacted]0380試験）への筋肉内投与後のt_{max}と消失半減期は、アカゲザルの方がt_{max}でわずかに高く、半減期［terminal half-life (time)、$t_{1/2}$］でわずかに低い傾向が見られたものの、同様であった（t_{max}：アカゲザルでは4～6時間、中央値4時間に対しカニクイザルでは1～4時間、中央値2時間；$t_{1/2}$：アカゲザルでは16±2時間に対しカニクイザルでは23±3時間）。特に1000 IUのu-hCGも投与したこの試験では、同一の筋肉内投与量のMSJ-0011とu-hCGがアカゲザルにおいて同様の薬物動態を示し、静脈内投与後のカニクイザル（試験[redacted]0381）で認められた同等性／同質性が確認された。

血清中hCG濃度に関するTKデータは、雌雄のラットおよびカニクイザルにおける4週間の毒性試験（静脈内投与および皮下投与）ならびに雄のカニクイザルのみにおける26週間の毒性試験（皮下投与）から得られたものである（モジュール2.6.6.3項および2.6.7.3項参照）。毒性試験の動物種とヒトにおける曝露の比較を後述する（5.2項参照）。

分布、代謝および排泄に関する実験は実施していない（モジュール2.6.4.4項、2.6.4.5項および2.6.4.6項参照）。一方、女性におけるhCGの薬物代謝に関する総説が報告されている[5]。正常な妊婦では、hCGは未変化体および一部が切断されたヘテロ二量体、その他のフラグメント、遊離サブユニット、ならびにβ鎖コアフラグメントなどの形で尿中に排泄される。正常なタンパク質分解によってアミノ酸と短鎖ペプチドが放出され、これらは体内の一般的な代謝プールに取り込まれる。同様の総説が、主としてヒトの試験に基づいて、別に複数報告されている[6、7、8]。それらは、妊娠がMSJ-0011の動態に影響しないことも示している。

さらに、関連化合物（r-hLH）で実施した複数の試験から得られたデータは、MSJ-0011の薬物動態に関する参考情報となると考えられた。特に、ラットに^{125}I-r-hLHを単回静脈内投与または皮下投与した場合[9]、その放射能の大部分（80%超）は速やかに尿中に排泄され、ごく一部のみ（10%以下）が糞便中に認められた。組織分布に関しては、単回皮下投与後に腎臓、消化管、および標的器官である卵巣（妊娠ラットで増加）などへの取り込みが認められた。MSJ-0011はシアル化の程度が高いとはいえ、概してr-hLHと同じ構造を持つため、r-hLHに関する薬物動態試験で得られた結果は、ラットでMSJ-0011がとり得る挙動を概ね示すと考えることができる。

hCG 投与前に卵胞の発育を刺激するために用いられる薬剤や hCG と併用される薬剤はあるが、本剤と他の医薬品との相互作用試験は実施していない。しかし、MSJ-0011 を用いて実施された臨床試験においても、MSJ-0011 が市販されている地域での MSJ-0011 の臨床使用においても、臨床的に意義のある薬物相互作用は報告されていない（モジュール 2.7.4.6.3 項参照）。

4.3 MSJ-0011 の動物とヒトにおける薬物動態の比較

カニクイザルとヒトに単回静脈内投与と皮下投与したときの MSJ-0011 の薬物動態の比較を表 2.4-2 に示す（サル：[redacted]0380 試験、ヒト：7013 試験）。

表 2.4-2 カニクイザルとヒトに単回静脈内投与および皮下投与したときの MSJ-0011 の薬物動態の比較

Species		Monkeys		Humans	
Compound		MSJ-0011	MSJ-0011	MSJ-0011	MSJ-0011
Study		[redacted]0380	[redacted]0380	7013	7013
Route of administration		IV	SC	IV	SC
Parameter	Unit	-	-	-	-
Nominal bioactive dose	IU	-	-	2500	2500
	IU/kg	100	100	35.7**	35.7**
Immunoreactive dose	IU	-	-	2531±177	2688±170
	IU/kg	170	123±5.77	36.2±2.53**	38.4±2.43**
C_{max}	IU/L	-	342±25.7	-	79.4±18.1
t_{max}	h	-	5 (4-9)#	-	18 (12-24)#
$t_{1/2}$	h	27.8±3.70	29.6±8.91	44±25## 29±10	28±6
AUC	IU·h/L	17500±3300	10600±3050	12917±1831	5123±958
AUC/imm. dose	h/L	-	-	5.13±0.81	1.92±0.39
	h·kg/L	103±19.4	86.1±24.2	359±56.7**	134±27.3**
CL	L/h	-	-	0.20±0.03	-
CL	L/h/kg	0.010±0.002	-	0.003±0.0004**	-
Vss	L	-	-	5.3±1.3	-
Vss	L/kg	0.138±0.017	-	0.076±0.019**	-
F	%	-	85±7	-	38±10

Unless otherwise noted, each value represents mean ± standard deviation. -: not applicable
*Mean value, **calculated on 70 kg bodyweight, #Median and range values, ##incorrect selection of terminal phase
SD: standard deviation, C_{max}: maximum concentration, t_{max}: time of maximum concentration, $t_{1/2}$: terminal half-life (time), AUC: area under the (serum concentration-time) curve, imm. dose: immunoreactive dose, CL: clearance, Vss: volume of distribution at steady-state, F: absolute bioavailability, IV: intravenous, SC: subcutaneous

静脈内投与後の MSJ-0011 の総クリアランスを比較してみると、サルではヒトよりも 3 倍高く（それぞれ約 0.01 L/h/kg、および約 0.003 L/h/kg に相当する 0.2 L/h）、体表面積に基づく種間スケーリング比較とよく一致している。このクリアランスの差は用量補正 AUC（AUC/免疫反応用量）に反映され、ヒトではサルよりも 3.5 倍高い AUC となった（357±51 vs 103±19 hxkg/L）。分布容積はサルとヒトで同様であり、ともに約 0.1 L/kg（サルで 0.14±0.02 L/kg、ヒトで 0.08±0.02 L/kg に相当する

5.3±1.3 L）であった。皮下投与後のバイオアベイラビリティは、ヒトではサルよりも明らかに低く（約 40% vs 85%）、用量補正 AUC ではその差が小さかった（ヒトがサルの約 1.5 倍となり、133±14 vs 86±25 hxkg/L）。単回静脈内投与および皮下投与後の MSJ-0011 の消失半減期は、皮下投与後でヒトとサルで同程度であった（約 28～30 時間）。以上のとおり、薬物動態試験で評価したように、ヒトとカニクイザルにおける MSJ-0011 の単回静脈内投与および皮下投与後の薬物動態は、ほぼ同程度であった。

4.4 MSJ-0011 と u-hCG の薬物動態の比較

カニクイザルに単回静脈内投与したときの MSJ-0011 および u-hCG の薬物動態の比較を表 2.4 - 3 に示す ([redacted]0381 試験)。

表 2.4 - 3 カニクイザルに単回静脈内投与したときの MSJ-0011 と u-hCG の薬物動態の比較

Species		Monkeys	
Compound		MSJ-0011	u-hCG
Study		[redacted]0381	[redacted]0381
Route of administration		IV	IV
Parameter	Unit	-	-
Nominal bioactive dose	IU/kg	100	100
Immunoreactive dose	IU/kg	142±21.2	170
$t_{1/2}$	h	19.9±5.24	28.0±2.16
AUC	IU·h/L	16000±1240	23500±3220
AUC/imm. dose	h·kg/L	114±19.6	138±19.0
CL	L/h/kg	0.009±0.002	0.007±0.001
Vss	L/kg	0.160±0.047	0.107±0.010

Each value represents mean ± standard deviation. -: not applicable
$t_{1/2}$: terminal half-life (time), AUC: area under the (serum concentration-time) curve, imm. dose: immunoreactive dose, CL: clearance, Vss: volume of distribution at steady-state, IV: intravenous, u-hCG: urinary human chorionic gonadotropin

サルに単回静脈内投与したときの MSJ-0011 および u-hCG の薬物動態の比較では、MSJ-0011 でわずかに高い分布容積（V_{ss} = 0.16±0.05 vs 0.11±0.01 L/kg）とわずかに低い消失半減期（$t_{1/2}$ = 20±5 vs 28±2 h）を示したが、MSJ-0011 および u-hCG で同程度の薬物動態を示した。ヒトに単回静脈内投与(試験 7012)および単回皮下投与（7014 試験）したときの MSJ-0011 および u-hCG の薬物動態の比較では、それらは非常に類似していた（モジュール 2.7.2.2.1 項および 2.7.2.2.3 項参照）。特に、MSJ-0011 または u-hCG を 5000 IU で単回静脈内投与したとき、クリアランスは約 0.3 L/h、分布容積は約 6.5 L、消失半減期は約 30 h であった。想定した臨床での投与方法である単回皮下投与したとき、MSJ-0011 および u-hCG の AUC、最高濃度（maximum concentration、C_{max}）および t_{max} は同程度であり、MSJ-0011 250 μg と u-hCG 5000 IU で生物学的同等性を示すことができた。

このように、サルに単回静脈内投与したときおよびヒトに単回静脈内投与と皮下投与したとき、MSJ-0011 および u-hCG の薬物動態は同程度であった。MSJ-0011 と u-hCG の薬物動態の類似性は、アカゲザルの薬理学的試験で単回筋肉内投与したときのバイオアッセイで得られた薬物動態データによっても確認された。

4.5 総括および結論

MSJ-0011 の分布容積とクリアランスはともに低かった（おそらく分子フラグメントの代謝と腎排泄による）。静脈内投与後の薬物動態は線形性を示した。皮下投与および筋肉内投与後のバイオアベイラビリティは非常に高く、それぞれ 85%および 100%であった。一日一回の反復皮下投与では血清中濃度がわずかに上昇し、20～30 時間の消失半減期から予想されたように、定常状態には3～4 日後に到達した。用量で補正した AUC は、単回静脈内投与後でサルよりヒトで高かった。単回皮下投与後でも同様の違いが認められたが、その差は、皮下投与でのバイオアベイラビリティがサルでヒトより高いことにより縮小した。MSJ-0011 と u-hCG の薬物動態は、静脈内投与後のカニクイザルおよび筋肉内投与後のアカゲザルで類似していた。静脈内投与および皮下投与後のヒトのデータは、MSJ-0011 と u-hCG の薬物動態の類似性を裏付けるものであった（モジュール 2.7.2.2.1 項および 2.7.2.2.3 項参照）。

毒性の項で後述するが（5.1.1 項および 5.1.2 項参照）、ラット（毒性試験）とサル（薬物動態および毒性試験）の両方で、複数の経路での単回投与後に少数例で、反復投与後ではさらに多くの例で、MSJ-0011 に対する抗体が産生された。MSJ-0011 に対する抗体の産生は曝露量の減少と一致する傾向が認められ、一部の動物では抗体が MSJ-0011 のクリアランスを増加し得ることが示唆された。

MSJ-0011 に関する通常の代謝試験は実施していないが、ヒトにおける hCG に関する文献によれば、不活性フラグメントへのタンパク質分解が極めて急速に起こった後、その大部分は尿中に排泄されることが示唆されている[5]。

結論として、MSJ-0011 の動物における薬物動態の特性を解析し、ヒトにおける薬物動態との類似性を示しうる十分なデータと情報がある。さらに、毒物試験にはラットとサルの 2 種を使用した一方、薬物動態試験はサルのみで実施したが、上述したサルの結果は、サルが MSJ-0011 に関する非臨床薬物動態試験に適切な動物種であることを示している。動物における MSJ-0011 の代謝試験は実施されていないが、ヒトにおける hCG に関する文献[5]および関連物質の ^{125}I-r-hLH に関するラットにおける研究[9]から、MSJ-0011 の薬物代謝が動物とヒトで同様であることが示唆されている。また、MSJ-0011 の薬物動態は、内因性ホルモンであり長年にわたり実臨床で広く使用されてきた u-hCG の薬物動態と同程度であった。MSJ-0011 の吸収・分布・代謝・排泄に関する情報が限定的であるが、MSJ-0011 の目的とする薬効が in vivo で実証されていること、u-hCG との薬物動態の類似性が動物とヒトで示されていること、また臨床での用法は単回投与が行われるだけであることから、特段の支障はないと考えられた。

5 毒性試験

5.1 主な毒性試験結果

5.1.1 単回投与毒性試験

ラットおよびサルの単回投与毒性試験（[redacted]0383 試験および[redacted]0386 試験）の結果、MSJ-0011 の急性毒性は弱いことが示された。

ラットへの MSJ-0011 の 200000 IU/kg までの静脈内投与および皮下投与で、本薬の薬理学的作用の兆候として、精巣では精子形成への影響に伴う精巣重量の減少がみられ、卵巣では黄体数および卵胞嚢胞の軽度増加が認められた。雌雄生殖器でみられた所見は、MSJ-0011 の作用機序から予期されるものであり、下垂体の LH により誘発される変化と類似していた[10、11、12、13]。特に、雄生殖器の所見は、LH 受容体に結合し、ライディッヒ細胞を過剰刺激する高用量の絨毛性ゴナドトロピンの既知の作用に基づく変化であった。ラットでは、これらの細胞の過剰刺激はアンドロゲン（主にテストステロン）の生合成および分泌を増加させ、続いて下垂体からの内因性ゴナドトロピン（FSH）の放出を抑制する結果、精子形成の低下と生殖細胞の変性を生じる。雌生殖器の所見は、MSJ-0011 の卵胞および黄体への刺激作用から予期される変化であった。

雌雄カニクイザルへの MSJ-0011 の 200000 IU/kg までの単回静脈内投与および皮下投与（静脈内投与の 3 週間後に同じ動物に皮下投与）で、雌 1 例に観察された卵胞の成熟（血液嚢胞）を除き、変化は認められなかった。皮下投与後 14 日までに、全例で、異種タンパク質に対する抗体が検出された。

要約すると、MSJ-0011 の単回投与毒性試験では、予期された薬理学的作用に基づく生殖器（特に性成熟ラットの生殖器）への影響を除き、変化は認められなかった。

これらの試験で、静脈内投与および皮下投与した最高用量である 200000 IU/kg は、ヒトでの用量の約 1500 倍に相当する。

MSJ-0011 の単回投与毒性試験の動物での曝露量と、ヒトでの曝露量との比較を 5.2 項に記載した。

5.1.2 反復投与毒性試験

雌雄ラットを用いた 1 ヵ月間反復投与毒性試験 2 試験を連日皮下投与（[redacted]0384 試験）および連日静脈内投与（[redacted]0385 試験）により実施した。また、雌雄カニクイザルを用いた 1 ヵ月間反復投与毒性試験 2 試験を連日皮下投与（[redacted]0387 試験）および連日静脈内投与（[redacted]0388 試験）により実施した。これらの試験では、4 週間の回復性も検討した。MSJ-0011 の投与用量は、いずれも、0（溶媒）、20、200、2000 および 20000 IU/kg/日とした。

また、男性不妊を効能または効果とする臨床開発を目的として、雄カニクイザルを用いた 26 週間反復投与毒性試験（[redacted]0164 試験）を連日皮下投与により実施した。MSJ-0011 の投与用量は、0（溶媒）、50、500 および 5000 IU/kg/日とし、高純度に精製した尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（urinary human chorionic gonadotropin- highly purified、hCG-HP）を 500 IU/kg/日投与する群も設けて比較検討した。

ラットでは、重篤な毒性所見は認められなかった。ホルモンの不均衡による影響がいくつか認められたが、hCG の既知の作用によるものであった（5.1.1 項参照）。すなわち、血中テストステロン

濃度の増加に起因する精嚢および前立腺の大きさの増加、FSH 抑制に基づく精細管上皮の変性および間質細胞の過形成を伴う精巣の大きさの減少、黄体数の増加を伴う卵巣の大きさの増加および腟粘膜の過形成が認められた。生殖器に対するこれらの作用はヒト黄体化ホルモン（human luteinizing hormone、hLH）で認められるものと類似しており、これはhCGが主にLHと同様の機序を介して作用することから説明できる[10、11、12、13]。

さらに、精巣および副生殖器の変化は、ゴナドトロピンのライディッヒ細胞に対する一次作用と関連する。すなわち、これらの細胞への刺激はテストステロンの産生および分泌を高め、続いて下垂体からの内因性のゴナドトロピン（FSH）の分泌を抑制する[14、15、16]。正常な性成熟ラットでは、セルトリ細胞へのFSH刺激を介した精子形成を促すには均衡のとれたホルモン濃度（下垂体からのゴナドトロピンおよびライディッヒ細胞からのアンドロゲン）が必要である[17、18]。MSJ-0011によって生じたホルモンの不均衡（FSH 抑制）が、げっ歯類では病理組織学的に精巣に精子形成の低下および生殖細胞の変性を引き起こしたと考えられる。前立腺および精嚢の大きさおよび重量の増加は、MSJ-0011によって誘発されたテストステロン濃度の増加に起因する。

雌ラットの性周期（約 5 日間隔）は、視床下部を介する直接的な正および負のフィードバック機構により調節される下垂体からの周期的なゴナドトロピン分泌によって制御されている[16]。これらの周期的制御がMSJ-0011を反復投与する間に乱れた結果、卵胞嚢胞、黄体の大きさおよび数の増加、子宮内膜の過形成、腟粘膜の粘液増加および乳腺の過形成などの形態学的変化を生じた。これらの変化は、げっ歯類でのhCGのLH様作用およびステロイド濃度の増加によるものと考えられ[17]、血液希釈、肝細胞肥大および胸腺萎縮も誘発した[19、20、21]。皮下投与試験でのMSJ-0011の投与部位における局所忍容性は良好であった。観察された変化は、4 週間の回復期間終了後には回復または回復傾向を示した。予期された通り、血清エストラジオールおよびテストステロン濃度はきわめて高値を示した。MSJ-0011に対する抗体（抗hCG抗体）が、静脈内投与試験では約半数例、また、皮下投与試験では全例の血清中に出現した。その結果、投与期間の後半では、各動物で血清MSJ-0011濃度の明らかな減少がみられた。

サルでは、MSJ-0011 の忍容性は良好で、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。雄では、全本薬投与群で体重増加量が増加し、精嚢および前立腺の重量および大きさが増加した。皮下投与試験の最高用量群の雄では、精巣の重量および大きさの増加もみられた。精巣に間質細胞の過形成が観察され、前立腺には二次的変化がみられた。雌では、黄体数の増加が観察された。雄では、これらの所見に関連して、血清テストステロン濃度の増加が認められた。雌では、おそらく、性成熟したばかりであったことから、エストラジオール濃度に変化はみられなかった。雄の生殖器の形態学的変化は、hCG のライディッヒ細胞への刺激によるテストステロン分泌に基づくものであり、これにより精子形成および副生殖器（前立腺および精嚢）が刺激され、さらに、蛋白同化による成長促進作用の結果として、体重増加が亢進することが知られている[10、11、14、15、22]。雌では、卵巣への刺激作用が認められた。また、ラットと同様に認められた胸腺の萎縮は、ステロイド濃度の増加に起因し、性ホルモンの投与により起こる本器官の退縮として既知の作用である[19]。投与部位には軽度の炎症性細胞浸潤が認められたが、概してMSJ-0011の局所忍容性は良好であった。

観察された変化は、4 週間の回復期間終了後には回復または回復傾向を示した。

静脈内投与試験では、高用量群の全例、中用量群の雄全例および雌少数例でMSJ-0011に対する抗体が出現し、これらの動物では血清MSJ-0011濃度は維持されたものの、減少する傾向がみられた。皮下投与試験では、全本薬投与群で抗体産生が認められ、用量依存的な抗体価の増加がみられた。

上記のように、ラットおよびサルの 1 ヵ月間反復投与毒性試験では、ラットでの既知のエストロゲン作用を含む、高用量のゴナドトロピン投与で予期される内分泌作用のみが認められた。両動物種で投与開始数週間後に抗体産生が認められ、MSJ-0011 のクリアランスが増加したが、投与期間中の内分泌作用を完全に抑制するには至らなかった。MSJ-0011 投与により観察された変化は、4 週間の回復期間中に完全に消失したか、または、回復傾向を示した。投与部位への影響は、ほとんど認められなかった。

静脈内投与および皮下投与による 1 ヵ月間反復投与毒性試験での MSJ-0011 の最高用量である 20000 IU/kg/日は、ヒトでの用量［250 μg 単回皮下投与、(約 6600 IU、すなわち体重 50 kg の女性では約 130 IU/kg に相当)］の約 150 倍に相当する。

MSJ-0011 の 1 ヵ月間反復投与毒性試験の動物での曝露量とヒトでの曝露量との比較を、5.2 項に示した。

26 週間反復投与毒性試験では、MSJ-0011 の本質的な毒性を示唆する所見は認められず、観察された変化は、他試験と同様に薬理学的作用の過剰発現によるものであった。すなわち、成長促進作用、精巣および精嚢の重量増加、ならびに病理組織学的に乳腺腺房の過形成が観察された。下垂体前葉の好酸性細胞の肥大もみられた。これらの変化はいずれも hCG の既知の薬理学的作用によるテストステロン産生増加に起因する。精巣の変化は hCG の刺激によるライディッヒ細胞からのテストステロン分泌増加によるもので、続いて精嚢を刺激し、蛋白同化による成長促進作用の結果として、体重増加量を増加させることが知られている [10、11、14、15、22] 比較対照として投与した hCG-HP では、MSJ-0011 と同様の作用が認められた。投与部位には軽度の炎症性細胞浸潤がみられた。

投与 12 週までに MSJ-0011 および hCG-HP を投与した全例で、抗薬物抗体が検出された。高用量の MSJ-0011 を投与した動物の多数例では、高い抗体価にも関わらず、投与期間終了時まで、測定可能な濃度の MSJ-0011 が血中に維持された。

精子の形態および機能検査では、MSJ-0011 および hCG-HP 投与群のいずれにも、異常は認められなかった。

要約すると、反復投与毒性試験で、MSJ-0011 および hCG-HP による特異的な毒性は認められなかった。hCG の直接的作用に加え、雄のテストステロン産生増加および雌（ラットのみ）のエストロゲン産生増加に基づく二次的作用により、用量に応じた広範な薬理学的作用が認められた。すなわち、サルで体重増加量、サルおよびラットで雌雄生殖腺、下垂体および雌雄副生殖器に変化が認められた。1 ヵ月間反復投与毒性試験と共に実施した回復性試験では、これらの変化はほぼ回復した。投与部位に観察された所見は軽度の炎症性細胞浸潤のみであったことから、局所忍容性は良好であった。

サルでは、MSJ-0011 および hCG-HP（26 週間皮下投与のみ）に対する抗体が血中に出現したが、静脈内投与より皮下投与で出現頻度が高かった。通常、投与開始後約 2 週間で抗体が検出可能になり、4～12 週間でほぼ全例に出現した。抗体の出現にも関わらず、血清中 MSJ-0011/hCG 濃度は 26 週間投与後も測定可能であり、hCG の作用は持続した。これらの結果から、MSJ-0011 は hCG-HP と同様の生物学的作用を有するが、標的器官への毒性を示さず、抗体産生による薬理学的作用の中和や免疫複合体病の兆候は認められなかった。

結論として、MSJ-0011 の反復投与毒性試験では、本薬のヒトで予定する効能または効果、用法および用量での安全性上の懸念は示されなかった。

5.1.3 遺伝毒性試験

MSJ-0011 の遺伝毒性試験（in vitro 3 試験および in vivo 1 試験）を実施した結果、いずれも、遺伝毒性は陰性であった（モジュール 2.6.6.4 項参照）。

5.1.4 がん原性試験

MSJ-0011 のがん原性試験は実施していない。

MSJ-0011 はバイオテクノロジー応用医薬品であり、予定されている女性不妊患者での臨床用法は単回投与であり、総投与回数も限られることから、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（international conference on harmonisation of technical requirements and registration of pharmaceuticals for human use、ICH）ガイドライン S6（R1）および S1A に則り、がん原性試験は実施しなかった。

以下に、がん原性試験を実施しなかった理由を詳述する。

- MSJ-0011 は内因性 hCG にきわめて類似した糖蛋白質であり、異常アミノ酸や他の本質的に発がんリスクを有する物質を含まない。
- MSJ-0011 の in vitro および in vivo 遺伝毒性試験において、いずれも遺伝毒性は認められなかった。さらに、MSJ-0011 は in vitro で卵巣癌細胞の増殖を刺激しなかった。
- MSJ-0011 の反復投与毒性試験（ラット 1 ヵ月間およびサル最長 26 週間）の結果、がん原性に対する懸念は認められなかった。すなわち、これらの試験で評価した組織および器官に前がん病変はみられなかった。さらに、ラットで認められた MSJ-0011 の精巣へのホルモン作用は、サルでの変化や u-hCG の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の男性への使用時にみられる作用とは異なること [10、11、12、13]、ラットでは投与開始後 4 週間以内に抗 hCG 抗体が産生されたことから、げっ歯類を用いたがん原性試験ではヒトのがん原性を予測できない可能性がある。
- ヒトで予定する効能または効果での MSJ-0011 の用法は単回投与であり、総投与回数が限られている。したがって、MSJ-0011 への曝露は、自然妊娠による妊娠期間中の高濃度の内因性 hCG への曝露と比べ、極めて低いと考えられる（5.2 項参照）。
- u-hCG の豊富な臨床使用経験（男性の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症および停留精巣の治療における長期使用経験を含む）の中で、発がん性の懸念は認められていない。MSJ-0011 は、Ovidrel として海外で最初に承認されて以来、14 年間にわたる安全な臨床使用経験を有し、生殖器癌の増加リスクは認められていない（モジュール 2.7.4.7.1 項参照）。

5.1.5 生殖発生毒性試験

MSJ-0011 の生殖発生毒性試験は実施していない。

以下に、生殖発生毒性試験を実施しなかった理由を詳述する。

- MSJ-0011 は、国内外で長年にわたり安全に臨床使用されている u-hCG と実質的に同等である。
- u-hCG のげっ歯類の妊娠動物での毒性は既に実証済みであり、薬理学的作用（エストロゲンおよびプロゲステロン産生への影響）に起因する母動物および胎児に対する毒性が認められてい

る。公表論文[23]では、げっ歯類で妊娠期間中にu-hCG 500 IU/日を皮下投与した場合、着床前および着床後胚損失、胎児死亡および分娩遅延が認められたが、催奇形性は報告されていない。げっ歯類におけるステロイドの生理的役割から、これらの作用はげっ歯類に特有であり、エストロゲンおよびプロゲステロン産生への著しい影響による二次的変化と考えられた[13、17]。

- ラットおよびサルへのMSJ-0011投与後、生殖器ではhCGの薬理学的作用に起因する変化のみが認められた。サルではMSJ-0011およびu-hCGの単回静脈内投与後の薬物動態プロファイルは類似していた([redacted]0381試験、表2.4-3参照)。以下にその詳細を記載する。
  - 1ヵ月間反復投与毒性試験(ラット皮下投与:[redacted]0384試験、ラット静脈内投与:[redacted]0385試験、サル皮下投与:[redacted]0387試験、サル静脈内投与;[redacted]0388試験)では、予想されたMSJ-0011の薬理学的作用に基づく変化が認められ、それらの変化には完全な回復または回復傾向がみられた。すなわち、高用量のMSJ-0011をラットに1ヵ月間反復投与した場合、精巣の胚上皮に変性性変化および卵巣の黄体数に変化が認められ、他の生殖器にも二次的変化がみられた。これらの変化は4週間の休薬後に回復した。変化の種類、回復性およびげっ歯類でのhCGの既知の作用(FSHの抑制による生殖器機能の正常な制御の障害)から[17、18]、これらの作用はヒトでのリスクを示唆するものではなく、むしろ、げっ歯類でゴナドトロピンに共通の薬理学的作用と考えられた。
  - 性成熟した雄カニクイザルに5000 IU/kg/日までのMSJ-0011および500 IU/kg/日のu-hCGを26週間反復皮下投与し([redacted]0164試験)、雄生殖器の剖検および病理組織学的検査、精子の数、形態および機能の検査、ならびに血清テストステロン濃度の測定により受胎能を評価したところ、悪影響は認められなかった。サルでは、ラットで認められた作用と逆の作用が生殖器に認められ、特に精巣では間質細胞の刺激による過形成に基づく肥大が観察された。しかし、精子の構造および機能への影響はみられなかった。
  - 上記の結果、MSJ-0011およびu-hCGの構造上の類似性、薬物動態、ならびに毒性プロファイルの類似性から、サルでの試験結果がヒトへの外挿性がより高いと考えられる。
- MSJ-0011およびu-hCGのヒトへの単回静脈内投与後(7012試験)および単回皮下投与後(7014試験)の薬物動態プロファイルの類似性により、MSJ-0011がu-hCGと実質的に同等であることが裏付けられている(モジュール2.7.2.2.1および2.7.2.2.3項参照)。
- 予定する効能または効果から、MSJ-0011は、妊娠している可能性がきわめて低い女性不妊患者に使用される。MSJ-0011を用法に従い単回投与した後、治療が成功して妊娠した場合、ヒトの器官形成期(受精後21～56日)の胎児のMSJ-0011への曝露はまったくないか、あってもごくわずかで、hCGの生理的濃度と比較してはるかに低い濃度と予想される。
- MSJ-0011は、Ovidrelとして海外で最初に承認されて以来、諸外国(約100ヵ国)で14年間にわたり、ヒトで安全に使用されている。その間、排卵誘発に伴う既知のリスクである卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome、OHSS)を除き、ヒトで生殖発生毒性は報告されていない(5.2項、モジュール2.7.4.7.1項参照)。

結論として、MSJ-0011はu-hCGと同様の薬物動態プロファイルを示し、MSJ-0011の一般毒性試験で認められた所見はいずれも可逆性で、hCGの薬理学的作用に基づくものであったことから、MSJ-0011の生殖発生毒性は、u-hCGの既存情報、海外でのOvidrelの市販後安全性情報およびMSJ-

0011 の一般毒性試験結果を基に評価可能と判断した。これらのデータに基づくと、予定する用法および用量での MSJ-0011 が、ヒトに生殖発生毒性を発現する可能性は、きわめて低いと考えられた。

5.1.6 局所刺激性試験

MSJ-0011 のラットおよびサルでの反復皮下投与後の局所忍容性は良好であった（5.1.2 項参照）。また、MSJ-0011 液剤を臨床用量（250 μg/0.5 mL）でウサギに単回皮下投与および筋肉内投与した結果、局所忍容性は良好であった（RA9580 試験）。さらに、ヒトでの排卵誘発を目的とした使用において、r-hCG では u-hCG と比較して投与部位反応の発現率が低下することが報告されている[2]。

5.2 ヒト曝露量および安全性との関係

5.2.1 ヒト曝露量との関係

単回投与

MSJ-0011 の単回静脈内投与および皮下投与毒性試験での最高用量（200000 IU/kg）は、申請用量の約 1500 倍に相当する。

MSJ-0011 の単回投与毒性試験では血清 MSJ-0011 濃度を測定しなかったため、1 ヵ月間反復投与毒性試験の初回投与後の MSJ-0011 の曝露量をヒトの曝露量と比較した。特に、予定臨床投与経路である皮下投与でのラットおよびサルの 1 ヵ月間反復投与毒性試験（それぞれ[redacted]0384 試験および[redacted]0387 試験）の初回投与後の AUC 値（雌雄合算の平均値）を、ヒトの 23286 試験（平均値、白人被験者）および EMR701173_003 試験（幾何平均値、日本人および白人被験者）での AUC 値と比較した。データを表 2.4 - 4 に示す。

表 2.4 - 4 1 ヵ月間反復皮下投与毒性試験（投与 1 日）とヒト単回皮下投与の曝露量の比較

Study No (study duration or objective)	Species (strains), sex	Dose	AUC (IU·h/L)	AUC Day 1 (IU·h /L)	Multiple of clinical exposure
[redacted]0384 (4-week SC)	Rat (Sprague-Dawley), males and females	20000 IU/kg/day	-	616375	48-60
[redacted]0387 (4-week SC)	Monkeys (cynomolgus), males and females	20000 IU/kg/day	-	2246100	173-219
23286 (comparative bioavailability liquid vs. freeze-dried)	Humans (Caucasians), males and females	250 μg (about 130 IU/kg), liquid	10350	-	-
EMR701173_003 (comparative bioavailability Japanese vs. Caucasians)	Humans (Japanese and Caucasians), females	250 μg (about 130 IU/kg)	10278 (Japanese); 12946 (Caucasians)	-	-

SC: subcutaneous, -: not applicable

反復皮下投与毒性試験の最高用量である 20000 IU/kg の投与 1 日の AUC 値は、ヒトの 250 μg の単回皮下投与後の AUC 値と比較すると、ラットで約 50 倍、サルで約 200 倍に相当する。単回投与毒性試験の最高用量はその 10 倍（200000 IU/kg）に相当することから、ヒトの曝露量と比べて著しく高いと推定される。

反復投与

1 ヵ月間反復皮下投与および静脈内投与毒性試験の最高用量である 20000 IU/kg は、予定臨床用量の約 150 倍に相当する。

予定臨床投与経路である皮下投与でのラットおよびサルの 1 ヵ月間反復投与毒性試験 [redacted]0384 試験および[redacted]0387 試験）の投与 15 日、すなわち、抗 hCG 抗体の出現による曝露への影響がみられる前の AUC 値（雌雄合算の平均値）を、ヒトの 23286 試験（平均値、白人被験者）および EMR701173_003 試験（幾何平均値、日本人および白人被験者）での AUC 値と比較した。データを表 2.4 - 5 に示す。

表 2.4 - 5　　1 ヵ月間皮下投与毒性試験（投与 15 日）とヒト単回皮下投与の曝露量の比較

Study No (study duration or objective)	Species (strains), sex	Dose	AUC (IU·h/L)	AUC Day 15 (IU·h/L)	Multiple of clinical exposure
[redacted]0384 (4-week SC)	Rat (Sprague-Dawley), males and females	20, 200, 2000, 20000 IU/kg/day	-	2294; 7278; 46350; 851000	66-83
[redacted]0387 (4-week SC)	Monkeys (cynomolgus), males and females	20, 200, 2000, 20000 IU/kg/day	-	2047; 29895; 780965; 3583500	277-349
23286 (comparative bioavailability liquid vs. freeze-dried)	Humans (Caucasians), males and females	250 μg (about 130 IU/kg), liquid	10350	-	-
EMR701173_003 (comparative bioavailability Japanese vs. Caucasians)	Humans (Japanese and Caucasians), females	250 μg (about 130 IU/kg)	10278 (Japanese) ; 12946 (Caucasians)	-	-

SC: subcutaneous, -: not applicable

反復皮下投与毒性試験の投与 15 日の AUC 値は、ヒトの 250 μg の単回皮下投与後の AUC 値と比較すると、ラットで約 70～80 倍、サルで約 280～350 倍に相当する。

5.2.2　MSJ-0011 のヒト曝露量と妊娠時の生理的 hCG 濃度の関係

7014 試験で 250 μg の MSJ-0011 または 5000 IU の u-hCG を単回皮下投与した健常被験者での薬物動態を比較した結果（モジュール 2.7.2.2.3 項参照）、血清中 MSJ-0011 濃度は平均 12 時間で C_{max}（126±42 IU/L）に達し、終末相半減期は約 30 時間であった。

この終末相半減期は、投与後 7 日までに 95%以上の MSJ-0011 が全身から消失することを意味する。特に、本試験では、血清 MSJ-0011 濃度が投与後 7 日で 1 IU/L 未満から約 5 IU/L の間、投与後 12 日で 1 IU/L 未満から 2 IU/L の間であった。血清中 MSJ-0011 濃度は全体として、投与後 2 週間で約 125 IU/L から 1～2 IU/L 未満まで減少した。自然妊娠における妊娠期間中の hCG の生理的濃度は受精後 1 週で既に 5 IU/L を超えており、1.5～2 日ごとに倍増し、妊娠 8～10 週にピーク（約 100000 IU/L）に達した後、約 20000 IU/L まで減少する[24, 25]。

250 μg の用量で単回皮下投与され、総投与回数も限られる MSJ-0011 への曝露と比べ、妊娠期間中の内因性 hCG への曝露の方がはるかに高く、長期にわたることは明らかである。このことは、ヒトでのがん原性の懸念に対して、MSJ-0011 の安全性を裏付ける根拠となる。

MSJ-0011 はヒトでは卵胞の刺激・発育が起こる卵胞期に投与され、上記の薬物動態プロファイルを考慮すると、胎児が器官形成期（受精後 21～56 日）[26] に高濃度の MSJ-0011 に曝露されることは考えられない。したがって、MSJ-0011 への曝露はまったくないか、あったとしても、hCG の生理的濃度と比較して、MSJ-0011 への曝露量はごくわずかと推定される。このことは、MSJ-0011 のヒトでの生殖発生毒性の懸念に対して、MSJ-0011 の安全性を裏付ける根拠となる。

5.2.3 ヒト安全性との関係

最初に製造販売が承認されてから 14 年間（2000 年 9 月～2014 年 9 月まで）の MSJ-0011 の総使用量は、延べ投与回数としての概算で 19000000 回にのぼり、患者 1 人当たりの総投与回数を平均 3 回と仮定すると、曝露された患者数は 600 万人超と見積もられる（モジュール 2.7.4.7.1 項参照）。

その間に蓄積された臨床使用経験から特定された重要なリスクは、OHSS およびその合併症（卵巣捻転など）、血栓塞栓症（通常、重度の OHSS に伴う）、投与部位反応およびアレルギー反応/過敏症であった（モジュール 2.7.4.7.1 項参照）。OHSS は毒性試験で認められたいくつかの所見（薬理学的作用の過剰発現）と一致していた。

6 総括および結論

MSJ-0011 の非臨床試験は、1）MSJ-0011 の目的とする薬効および薬物動態、ならびにそれらの u-hCG との同等性を、適切な in vitro および in vivo モデルを用いて評価すること、2）MSJ-0011 の安全性（安全性薬理および毒性）を適切な動物種を用いて、u-hCG との薬理学的同等性や治療対象とする患者集団および用法（不妊症患者の女性に単回投与し、一人当たりの総投与回数は限られている）を考慮して評価することを目的として実施した。以下にその結果を要約する。

<u>薬理</u>

- MSJ-0011 は、in vitro 受容体結合親和性、およびアカゲザルでの in vivo 排卵誘発能ならびにホルモン作用の評価において、目的とする薬効を示し、その程度は u-hCG と同等であった。
- MSJ-0011 の心血管系および呼吸系への影響を、独立したラットおよびイヌの安全性薬理試験で評価した結果、異常は認められなかった。MSJ-0011 の中枢神経系への影響を評価するための独立した安全性薬理試験は実施していない。しかし、ラットおよびサルの単回投与毒性試験、ならびに反復投与毒性試験（単回投与ではヒトの約 1500 倍まで、反復投与では約 150 倍までの用量を投与）では、行動の変化や中枢神経系に関連した症状は認められなかった。また、病理学的検査（肉眼的および病理組織学的検査）でも、中枢神経系器官および組織に MSJ-0011 投与に関連した所見は観察されなかった。さらに、反復投与毒性試験の結果から、MSJ-0011 投与による心臓の形態学的変化（肉眼的および病理組織学的所見）は観察されず、上記安全性薬理試験と同様に、心血管系への安全性上の懸念は認められなかった。MSJ-0011 が Ovidrel として販売されている諸外国での臨床使用経験に基づくと、MSJ-0011 による特記すべき好ましくない中枢神経症状は認められておらず、心臓への有害事象も報告されていない。

<u>薬物動態</u>

- MSJ-0011 の薬物動態をサルへの単回投与および反復投与により検討した。その結果、MSJ-0011 は静脈内投与では線形性の薬物動態を示した。また、皮下投与ではクリアランスが低く、終末相半減期は20～30時間で、非常に高いバイオアベイラビリティ（85%）を示した。MSJ-0011 のサルの薬物動態はヒトの薬物動態と類似していた。
- MSJ-0011 および u-hCG の薬物動態はサルでは類似していた。また、ヒトでは両剤の単回皮下投与後の薬物動態は非常に類似しており、生物学的同等性が示された。
- MSJ-0011 の動物での分布、代謝および排泄に関する試験は実施していない。上記のように、サルとヒトでの MSJ-0011 の薬物動態の類似性、ならびにサルとヒトでの MSJ-0011 と u-hCG の薬物動態の類似性が示されたことから、u-hCG と同様に、MSJ-0011 は主にタンパク質分解による不活化を介して尿中に排泄されると考えられる。同様の結果が、hCG との高い構造上の類似性を有し、同じホルモン受容体（LH/hCG 受容体）に結合する hLH の ADME 試験でも確認された。さらに、u-hCG の豊富な臨床使用経験および MSJ-0011 が Ovidrel として販売されている諸外国での本剤のこれまでの臨床使用経験から、MSJ-0011 を用いた追加の ADME 試験は必要ないと判断した。
- MSJ-0011 の薬物相互作用に関する試験は実施していない。特に、MSJ-0011 は、別の薬剤による卵胞の発育刺激後に排卵および黄体化を誘発するために投与されるが、この目的で最も一般的

に併用される他の薬剤（ヒト閉経後性腺刺激ホルモンおよびFSH）との相互作用試験は実施していない。しかし、MSJ-0011を用いて実施された臨床試験においても、またu-hCGの臨床使用においても、臨床的に有意な薬物相互作用は報告されておらず、MSJ-0011の安全性または有効性に影響するとみなされている併用薬はない。MSJ-0011とu-hCGの化学的、薬物動態学的および薬理学的類似性、ならびにu-hCGの不妊治療における豊富な臨床使用経験により、薬物相互作用に関する非臨床試験は不要と考えられる。さらに、MSJ-0011がOvidrelとして販売されている諸外国での臨床使用経験に基づくデータからも、同じことが言える。

<u>毒性</u>

- MSJ-0011の毒性試験として、ラットおよびカニクイザルでの単回投与毒性試験および1ヵ月間反復投与毒性試験、ならびに雄カニクイザルでの26週間反復投与毒性試験（u-hCGとの比較を含む）を実施した。ラットでMSJ-0011投与により認められた所見は、高用量のhCGによる薬理学的作用に基づく二次的変化が主であったが、u-hCGの豊富な臨床使用経験からヒトでは問題とならないことが知られている。サルで認められた所見も同様に、予想可能な薬理学的作用に基づく変化であった。
- MSJ-0011をラットおよびカニクイザルに20000 IU/kg/日（ヒトの用量の約150倍）までの用量で1日1回、1ヵ月間反復投与、ならびに雄カニクイザルに5000 IU/kg/日（ヒトの用量の約40倍）までの用量で1日1回、26週間反復投与した結果、認められた所見はいずれもhCGの薬理学的作用、すなわち、内分泌腺（特に生殖器）への刺激とそれに続く関連組織への刺激による二次的変化であった。ラットおよびサルでみられた作用は異なっていたが、両種における性ステロイドおよびFSH産生に対するhCGの作用として一般的に知られている、予測可能なものであった。また、これらの作用は、男性および女性の不妊治療領域で長年、有効かつ安全に使用されているu-hCGに認められたものと同様であった。
- 特に、ラットでは、雄で精巣の間質細胞の過形成および精上皮の変性が認められ、二次的変化として、前立腺および精嚢にも変化がみられた。雌では膣上皮の過形成および卵巣の黄体数の増加が認められ、乳腺過形成もみられた。サルでは、雄で間質細胞の過形成に基づく精巣の肥大が認められたが、精子形成に影響はみられなかった。雌では卵巣の黄体数の増加および乳腺過形成が認められた。併せて、雄では血清テストステロン、および雌では血清エストロゲン（ラットのみ）に変化が認められた。観察された多くの所見はテストステロンの変化に起因するが、げっ歯類では高濃度のhCGへの曝露に続いて誘発されるFSHの分泌低下も関与することが知られている。ラットではステロイド濃度の増加に伴う二次的作用として、胸腺の萎縮や体内の水分貯留も観察された。
- カニクイザルの26週間反復投与毒性試験で認められた変化も、MSJ-0011の本質的な毒性によるものではなく、薬理学的作用の過剰発現によるものであった。本試験において精子の数、形態、質および機能を評価した結果、MSJ-0011投与による影響はみられなかった。
- 1ヵ月間の反復投与毒性試験で認められた変化は、4週間の休薬により完全に回復またはほぼ回復した。
- MSJ-0011はラットおよびカニクイザルで免疫原性を示したが、MSJ-0011の作用が投与の継続により消失するほどではなかった。ラットおよびサルの両種で異種タンパク質であるMSJ-0011に対する抗体産生が認められ、投与開始後2～3週間で血清MSJ-0011濃度を減少させる傾向に

あった。しかし、MSJ-0011 の薬理学的作用を消失させることはなかった。ヒトでは MSJ-0011 が単回投与で使用され、総投与回数も限られており、内因性ホルモンときわめて類似していることから、実験動物での抗原性をヒトにそのまま外挿することはできない。

- MSJ-0011 の一般毒性試験で認められた変化は、ヒトで使用される条件とはかけ離れた高用量で発現する薬理学的作用であり、既にヒトで長年の使用経験を有し、豊富なデータを有する u-hCG と同様であった。既存データに基づき、MSJ-0011 の毒性評価は可能であり、予定されている臨床用法では、特にヒトへのリスクは生じないと考えられた。しかしながら、本剤は遺伝子組換え製品であり、抗薬物抗体産生についての患者のモニタリングは重要と考えられる。
- MSJ-0011 を用いて一連の遺伝毒性試験を実施した結果、いずれも遺伝毒性は陰性であった。
- MSJ-0011 のがん原性試験は実施していない。
- 予定されている臨床用法が単回投与であり、総投与回数が限られていること、遺伝毒性試験で遺伝毒性が認められなかったこと、および反復投与毒性試験でがん原性に対する懸念が認められなかったことから、MSJ-0011 のがん原性試験は不要と判断した。さらに、MSJ-0011 はヒトで長年使用されている u-hCG と実質的に同等であり、u-hCG では発がん性の懸念は認められていないことに加え、MSJ-0011 も、Ovidrel として海外で販売承認後に安全な臨床使用経験を有する。
- MSJ-0011 の生殖発生毒性試験は実施していない。
- u-hCG は、生殖発生毒性試験において、げっ歯類で流産を誘発することが知られているが、催奇形性は有しない。げっ歯類におけるステロイドの生理的役割から、これらの有害作用は、げっ歯類に特有のエストロゲンおよびプロゲステロン産生への著しい影響による二次的変化であり、ヒトでは懸念はないものと考えられた。
- MSJ-0011 のラットおよびサルの生殖器に対する作用は、いずれも hCG の薬理学的作用に基づくものであった。
- ヒトでは MSJ-0011 は不妊症患者の女性を対象に単回投与で使用され、総投与回数が限られていることから、妊娠中に投与される可能性は低い。また、MSJ-0011 は卵胞の刺激・発育が起こる卵胞期に投与されることから、胎児が器官形成期（受精後 21～56 日）に高濃度の MSJ-0011 に曝露されることは考えられない。特に、MSJ-0011 は投与後 7 日以内に循環血中から完全に消失またはほぼ消失するので、胎児の MSJ-0011 への曝露はまったくないか、あったとしてもごくわずかで、妊娠期間中の hCG の生理的レベルと比較すると、はるかに低いレベルと予想される。さらに、MSJ-0011 は、ヒトで長年安全に使用されている u-hCG と実質的に同等である上、Ovidrel として海外で販売承認後に安全な臨床使用経験を有する。
- MSJ-0011 液剤を予定されている臨床用法と同じ用量/容量でウサギに皮下投与した場合の局所忍容性は良好であった。MSJ-0011 の原薬を用いてラットおよびサルに 1 日 1 回、1 ヵ月間反復皮下投与した場合の局所忍容性も良好（軽度な炎症性反応のみ）であった。したがって、MSJ-0011 が Ovidrel として販売されている諸外国での臨床使用経験によっても確認されているように、MSJ-0011 の局所忍容性は問題ないと考えられた。

結論として、薬理試験において、MSJ-0011 の効力が適切に裏付けられた。MSJ-0011 の単回投与および反復投与毒性試験において、基本的に薬理学的作用の過剰発現に関連した作用のみが認められた。ラットおよびサルで MSJ-0011 の免疫原性が認められたが、投与の継続に伴い MSJ-0011 の作用

が消失するほどではなかった。さらに、ヒトではMSJ-0011は単回投与で使用され、総投与回数も限られており、内因性ホルモンときわめて類似していることから、動物での異種分子であるMSJ-0011の免疫原性をヒトにそのまま外挿することはできない。生殖発生毒性に関して、MSJ-0011はu-hCGと同様の作用、すなわち、妊娠ラットに投与した場合、流産を誘発する可能性があるが、催奇形性はないと考えられる。ヒトではMSJ-0011は不妊症患者の女性を対象として投与されることから、妊娠期間中に投与される可能性はきわめて低い。また、u-hCGは不妊治療における安全かつ豊富な臨床使用経験を有し、MSJ-0011も承認販売されている諸外国での安全な臨床使用経験を有する。本文書に記載した薬物動態試験および毒性試験のデータはMSJ-0011の良好な薬物動態および安全性プロファイルを示しており、MSJ-0011を使用する妥当性を裏付けている。

7 参考文献

1 Renoldi R. Evaluation of the extractable species from the primary container of Ovidrel solution for injection in pre-filled syringe for potential genotoxicity (Active Pharmaceutical Ingredient: choriogonadotropin alfa). Merck Serono Research Ivrea; 2015.

2 Ludwig M, Doody KJ, Doody KM. Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction. Fertil Steril. 2003;79(5): 1051-9.

3 Cantelmo A, Marcucci I, Martelli F. General pharmacology studies of r-hLH. Study number 6525. Istituto di Ricerca Cesare Serono; 1994.

4 Lei ZM, Rao CV. Neural actions of luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin. Semin Reprod Med. 2001;19(1): 103-9.

5 Birken S, Kovalevskaya G, O'Connor J. Metabolism of hCG and hLH to multiple urinary forms. Mol Cell Endocrnol. 1996;125: 121-31.

6 Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. Clin Chem. 1997;43(12): 2233-43.

7 Cole LA. HCG, its free subunits and its metabolites, roles in pregnancy and trophoblastic disease. J Reprod Med. 1998; 3-10.

8 Kagimoto A, Sakakibara R, Fukushima N, et al. The occurrence of nicked human chorionic gonadotropin (hCG) by a thermolytic endoprotease. Biol Pharm Bull. 1995;18(6): 810-7.

9 Neuteboom B. 125I-r-hLH ADME study after a single intravenous or subcutaneous administration in rats. RBM Exp No. 920851. Istituto di Ricerche Biomediche "A.Marxer" RBM; 1994.

10 Kuret JA, Murad F. Adenohypophyseal hormones and related substances. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al., editors. The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press; 8th ed. 1990; 1334-60.

11 Wilson JD. Androgens. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al., editors. The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press; 8th ed. 1990; 1413-30.

12 Chorionic gonadotropin. In: Brayfield A, editor. Martindale, the complete drug reference. 38th ed. London: Pharmaceutical Press; 2014; 2258.

13 Daughaday WH. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, editors. Williams textbook of endocrinology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1985; 568-613.

14 Sharpe RM, Bartlett JMS, Kerr JB. Interactions between the seminiferous tubules and Leydig cells in the testis. In: Piva F, editor. Cell to cell interaction in endocrinology. New York: Raven Press; 1988; 119-28.

15 Ganong WF. The gonads: development and function of the reproductive system. In: Review of medical physiology. 13th ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1987; 346-80.

16 Maeda K, Ohkura S, Tsukamura H. Physiology of reproduction. In: Krinke GJ, Bullock GR, Bunton T, editors. The laboratory rat - handbook of experimental animals. London: Academic Press; 2000; 150-9.

17 Greaves P. Gonadotrophs. In: Histopathology of preclinical toxicity studies: interpretation and relevance in drug safety evaluation. Amsterdam: Elsevier; 1990; 682-3.

18 Foster PMD. Testicular structure and physiology: a toxicologist's view. In: Working PK, editor. Toxicology of the male and female reproductive system. Boca Raton: CRC Press; 1989; 1-14.

19 Ham AW. Effects of certain hormones on the thymus. In: Histology. 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1974; 335.

20 Luster MI, Pfeifer RW, Tucker AN. Influence of sex hormones on immunoregulation with specific reference to natural and environmental estrogens. In: Thomas JA, Korach KS, McLachlan JA, editors. Endocrine toxicology. New York: Raven Press; 1985; 67-83.

21 Von Eickstedt KW. Sex hormones and related compounds including hormonal contraceptives. In: Dukes MNG, Beeley L, editors. Side effects of drugs, annual 14. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1990; 343-64.

22 Ross MH, Romrell LJ. Male reproductive system. In: Histology, a test and atlas. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989; 603-47.

23 Sairam MR, Kato K, Mukhopadhyay AK, et al. Preparation and properties of human chorionic gonadotropin antagonist for biological studies: antifertility effects in the female rat. Acta Endocrinol. 1986; 112:586-94.

24 Chung K, Allen R. The use of serial human chorionic gonadotropin levels to establish a viable or nonviable pregnancy. Semin Reprod Med. 2008; 26(5):383-90.

25 Stenman U, Tiitinen A, Alfthan H, et al. The classification, functions and clinical use of different isoforms of hCG. Hum Reprod Update. 2006; 12(6):769-84.

26 Rogers JM, Kavlock RJ. Developmental toxicology. In: Korach KS, editor. Reproductive and developmental toxicology. New York: Marcel Dekker; 1998; 47-71.