

2.6.1 緒言

目次

1 緒言	3
2 参考文献	4

図の目次

図 2.6.1-1 プロゲステロンの構造式	3
-----------------------------	---

略号・用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は定義	
ART	Assisted Reproductive Technology	生殖補助医療
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入法
IVF-ET	<i>In Vitro</i> Fertilization-Embryo Transfer	体外受精・胚移植

1 緒言

プロゲステロン (図 2.6.1-1) は、ヒトをはじめとしたほ乳類に広く存在し、1934年 Butenandt らをはじめとした複数の研究グループ[1] [2] [3] [4]により単離が報告された。

プロゲステロンは主に月経周期の黄体期中の卵巣の黄体より分泌され、妊娠時には子宮内膜の脱落膜形成及び子宮の収縮抑制により妊娠の継続に寄与する極めて重要なホルモンである。

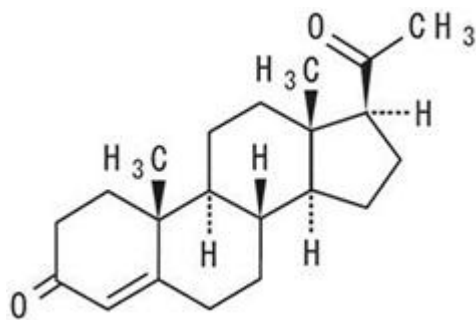


図 2.6.1-1 プロゲステロンの構造式

国内では、生殖補助医療 (ART) の際の黄体補充を適応症とする黄体ホルモン剤は未承認である。プロゲステロン錠剤は標的臓器である子宮にプロゲステロンを効果的に送達すると共に、患者自身により投与できるため通院回数が減り、痛みを伴うこともなく、患者の時間的及び身体的負担が軽減される。欧米ではプロゲステロン錠剤が不妊治療の黄体補充における中心的な方法となりつつある[5]ことを踏まえると、国内においても早急にプロゲステロン錠剤が製造販売承認され、不妊治療を受ける女性に広く安定的に供給される必要があると考える。

FE 999913 錠剤 100 mg は、1 錠中に有効成分としてプロゲステロンを 100 mg 含有する錠剤であり、欧米を中心に 2014 年 6 月現在、36 の国又は地域で既に承認され、ART における黄体補充を目的に広く使用されている。

本申請にあたっては、申請区分が新投与経路医薬品であること、プロゲステロンは長年にわたりその薬理作用や体内動態等が研究されてきたことを踏まえ、臨床適用経路である腔内投与での薬物吸収及び反復投与毒性、並びに局所刺激性、皮膚感作性について追加試験を実施し評価した。その他の薬理、薬物動態及び毒性については、成書及び公表論文に基づき評価した。

FE 999913 錠剤の非臨床試験成績及び海外臨床試験成績を踏まえて実施した国内第Ⅲ相試験では、体外受精・胚移植 (IVF-ET) 又は卵細胞質内精子注入法 (ICSI) による不妊治療を受ける日本人女性に対し、FE 999913 錠剤は黄体ホルモンの補充により黄体期中期の血清中プロゲステロン濃度以上の濃度を維持することができ、有効性及び安全性が確認されたことから、臨床上的有用性が明らかに認められた。よって、以下の効能又は効果及び用法及び用量にて FE 999913 錠剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【効能又は効果】 生殖補助医療における黄体補充

【用法及び用量】 プロゲステロンとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回又は 3 回、採卵日 (又はホルモン補充周期下での凍結胚移植ではエストロゲン投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点) から最長 10 週間 (又は妊娠 12 週まで) 腔内に投与する。

参考文献

- [1] Butenandt, A., Hanisch, G. Über testosteroene. Umwandlung des Dehydro-androsterons in Androstendiol und Testosteroene; ein Weg zur Darstellung des Testosterons aus Cholesterin. Z Physiol Chem. 1935; 237: 89-97. [\[4.3-4\]](#)
- [2] Slotta, K.H., Ruschig, H., Fels, E. Reindarstellung der Hormone aus dem Corpus luteum (Vorläuf. Mitteil.). Ber Dtsch Chem Ges. 1934; 67: 1270-3. [\[4.3-13\]](#)
- [3] Wintersteiner, O., Allen, W.M. Crystalline progestin. J Biol Chem. 1934; 107: 321-36. [\[4.3-15\]](#)
- [4] Hartmann, M., Wettstein, A. Zur Kenntnis der Corpus luteum-hormone. Helv Chim Acta. 1934; 17: 1365-72. [\[4.3-6\]](#)
- [5] 日本生殖医学会編. 生殖医療ガイドブック 2010. 金原出版株式会社; 2010. 246-8. [\[4.3-11\]](#)

2.6.2 薬理試験の概要文

目次

1	まとめ	3
2	効力を裏付ける試験	6
2.1	ウサギでの子宮腺発達作用	6
2.2	卵巣切除ラットでの妊娠継続作用	6
2.3	ヒトの子宮運動に対する作用	6
2.4	ウサギの妊娠初期における作用	6
3	副次的薬理試験	8
3.1	乳腺に対する作用	8
3.2	中枢神経系に対する作用	8
3.3	糖・脂質代謝に対する作用	8
3.4	腎機能に対する作用	8
4	安全性薬理試験	9
5	薬力学的薬物相互作用試験	10
6	考察及び結論	11
7	図表	12
8	参考文献	13

表の目次

表 2.6.2-1	プロゲステロンの生理作用	4
-----------	--------------	---

図の目次

図 2.6.2-1	ヒトの月経周期におけるホルモンの関係	3
-----------	--------------------	---

略号・用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は定義	
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
E ₂	Estradiol	エストラジオール
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
G	Glandular portion of mucosa	子宮腺部面積
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
M	Cross-sectional area of total mucosa	子宮全粘膜断面積
MPA	Medroxyprogesterone acetate	酢酸メドロキシプロゲステロン
P-BSA	Progesterone-11 α hemisuccinate coupled to bovine serum albumin	プロゲステロン-11 α ヘミコハク酸塩とウシ血清アルブミンとの結合体
P _{CO2}	Carbon dioxide partial pressure	二酸化炭素ガス分圧

1 まとめ

プロゲステロンはエストロゲンと共に排卵の制御に関わる神経内分泌へ作用し、子宮内膜を受精卵着床のための周期的準備状態にさせる重要なホルモンである。また、電解質、糖質、タンパク質や脂質の代謝などにも生理作用を有する。月経周期における黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、エストラジオール (E₂) 及びプロゲステロンの分泌の変化と子宮内膜の変化及び視床下部-下垂体-卵巣系のフィードバック機構を図 2.6.2-1 に、プロゲステロンの生理作用を表 2.6.2-1 に示した。

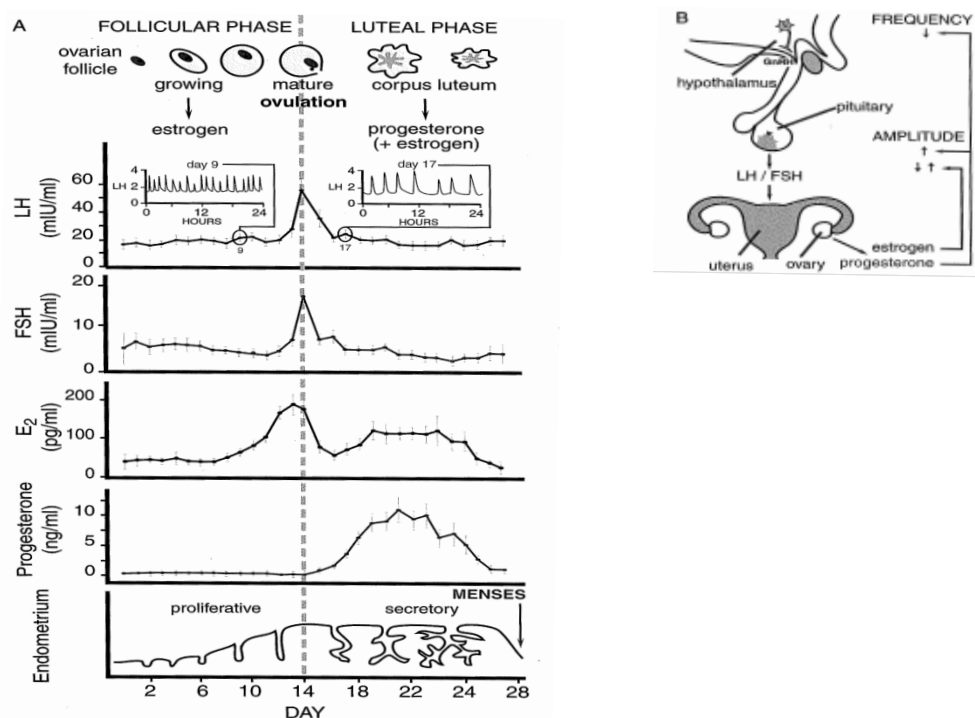


図 2.6.2-1 ヒトの月経周期におけるホルモンの関係

- A. 正常な 28 日の月経周期を呈する女性における血漿の LH、FSH、E₂ 及びプロゲステロンの血漿濃度の 1 日の平均値。卵胞（最上段）及び子宮内膜（最下段）の変化も模式的に示した。頻回の血漿採取によって、性腺刺激ホルモン遊離の拍動性パターンが明らかとなった。卵胞期（9 日目、左図）及び黄体期（17 日目、右図）の特徴的な解析結果を模式的に示している。パルスの頻度（1 時間当たりのパルス数）と振幅（ホルモン遊離の変化の程度）の両者が周期中に変動する（Thornycroft 他., 1971 より許可を得て再描画）。
- B. 視床下部-下垂体機能に対する卵巣ステロイドの主要な調節効果。エストロゲンは月経周期の大部分において、放出される FSH 及び LH の量（すなわち、性腺刺激ホルモンのパルスの振幅）を減少させ、周期の中間期においてのみ LH サージ（大放出）の引き金となる。プロゲステロンは視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）の遊離頻度を減少させ、その結果血漿中の性腺刺激ホルモンのパルスの頻度を減少させる。プロゲステロンはまた、黄体期に放出される LH 量（すなわち、パルスの振幅）を増加させる。

出典：Loose-Mitchell, D.S., Stancel, G.M. Estrogens and progestins. In Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th edition. McGraw-Hill 1546 (2006), Figure 57-3[1].

表 2.6.2-1 プロゲステロンの生理作用

標的臓器/機能		作用
子宮	非妊娠時	子宮内膜の分泌期様変化 頸管粘液 分泌低下 粘稠度上昇 牽糸性低下
	妊娠時	子宮内膜の脱落膜様変化 子宮筋の収縮抑制 子宮筋層内の毛細血管の増加
卵巣		排卵抑制
膣		膣粘膜の菲薄化
乳房	非妊娠時	乳腺の発育
	妊娠時	乳腺腺房の増殖 乳汁分泌抑制
中枢	神経内分泌	GnRH のパルス頻度の減少
	体温	基礎体温の上昇
	呼吸	呼吸中枢の換気応答の増大
	中枢神経	鎮静及び催眠作用
代謝	糖	インスリンレベルの上昇
	脂質	脂肪蓄積
腎機能		ナトリウム再吸収の減少

効力を裏付ける作用

プロゲステロンは「黄体機能不全による不妊症、無月経、月経困難症、機能性子宮出血、切迫流早産、習慣性流早産」を効能又は効果として筋肉内投与製剤が本邦で承認され、その有効性が確立されていることから、新たに効力を裏付ける試験は実施せず、成書及び公表論文に基づき評価した。

- プロゲステロンはウサギで子宮腺を発達させ、子宮内膜を受精卵が着床しやすい状態にさせることが示されている。
- ラットで妊娠 8 日目に卵巣を切除し、その後妊娠 21 日目まで卵胞ホルモンを補充するため、エストロン 1 µg/日と共にプロゲステロン 0~5.0 mg/日を皮下投与した試験で、プロゲステロン 5.0 mg/日の投与により妊娠が継続することが示されている。

- ヒトで妊娠 37～41 週目の帝王切開時に子宮切片を摘出し、*in vitro* で子宮筋の自動収縮に対するプロゲステロンの作用を検討した。その結果、プロゲステロンは濃度依存的に自動収縮力を抑制し 100 μ M で 82%抑制したが、収縮頻度に対しては影響しなかったことが示されている。
- プロゲステロンに対する抗体を産生させた雌ウサギを妊娠させた試験では、子宮重量及び子宮全粘膜断面積 (M) に対する子宮腺部面積 (G) の G/M 比が、非免疫又はウシ血清アルブミン (BSA) のみで免疫した群に比べ低値であることが示されている。また、プロゲステロン抗体産生雌ウサギでは胚の生存率が低下し、胚径も小さいことが報告されている。これらプロゲステロン抗体による影響はプロゲステロンである酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) により完全又は部分的に抑制されることから、プロゲステロンは子宮腺を発達させ、胚の生存維持に重要であることが示されている。

副次的薬理作用

副次的薬理試験は実施していない。

成書及び公表論文に示されているプロゲステロンの主な副次的薬理作用を評価した結果、生殖補助医療 (ART) において重篤な副作用を誘発しないと考えられた。

- 乳腺に対し、腺小葉や腺胞を発達させる。
- 中枢神経系に対し、視床下部での GnRH のパルス頻度を減少させる。
- 体温中枢を介し体温を上昇させる。呼吸中枢を介し二酸化炭素に対する換気応答を増大させる。鎮静及び催眠作用を有する。
- 糖代謝において、糖質摂取後のインスリンの増加を増強するが、耐糖能には影響しない。
- 脂質代謝に対し、リポプロテインリパーゼ活性を上昇させ、脂肪を蓄積させる。
- 腎機能に対し、尿細管におけるアルドステロンの効果を減少させ、ナトリウムの再吸収を減少させる場合がある。

安全性薬理試験

本申請にあたり、安全性薬理試験は実施していない。

なお、ウサギに FE 999913 錠 100 mg (以下、「本剤」という) の打錠前の混合物 (以下、「FE 999913 製剤」という) をプロゲステロンとして 1.6、4.8、9.6 及び 14.4 mg/kg/回の用量で 1 日 2 回、14 日間腔内投与した反復投与毒性試験 [添付資料 4.2.3.2-1] 及び同様に FE 999913 製剤をプロゲステロンとして 4.8、9.6 及び 14.4 mg/kg/回の用量で 1 日 2 回、90 日間腔内投与した反復投与毒性試験 [添付資料 4.2.3.2-2] では、投与期間中プロゲステロンに起因した明らかな一般症状の変化は認められなかった。

2 効力を裏付ける試験

2.1 ウサギでの子宮腺発達作用

Kumar らは、未成熟雌ウサギ (700~800 g) を用いてプロゲステロンの子宮腺の発達に対する作用を検討した[2]。

未成熟雌ウサギに E₂ 5 µg/動物/日を 6 日間皮下投与した後、プロゲステロンを 5 日間皮下投与した。子宮標本を作製し、子宮腺の発達を McPhail インデックス[3]に従い評価した (n=5~6)。

その結果、プロゲステロンは子宮腺を発達させ、子宮内膜を妊娠可能な状態に整えることが示された。

2.2 卵巣切除ラットでの妊娠継続作用

Kumar らは、ラットを用いてプロゲステロンの妊娠継続作用を検討した[2]。

成熟雌ラットを雄ラットと同居させ、雌ラットの膣栓が確認された日を妊娠 1 日目とした。妊娠 8 日目に卵巣を切除し、その後妊娠 21 日目まで卵胞ホルモンを補充するため、エストロン 1 µg/日と共にプロゲステロン 0、0.3、1.0、3.0 及び 5.0 mg/日を皮下投与した。妊娠 22 日目に子宮を摘出し生存胎児数を数えた (n=5~6)。

プロゲステロン 0、0.3、1.0、3.0 及び 5.0 mg/日皮下投与での妊娠継続率はそれぞれ、0、0、40、60 及び 100%であった。このことより、ラットにおけるプロゲステロンの妊娠継続の最小有効量は 5.0 mg/日であった。

2.3 ヒトの子宮運動に対する作用

Anderson らは、妊娠 37~41 週目のヒトから帝王切開時に子宮切片を摘出し、*in vitro* で子宮筋の自動収縮に対するプロゲステロンの作用を検討した (n≥5) [4]。

プロゲステロンは濃度依存的に自動収縮力を抑制し 100 µM で 82%抑制したが、収縮頻度に対しては影響しなかった。

2.4 ウサギの妊娠初期における作用

French は、プロゲステロンに対する抗体を産生させた雌ウサギを用いて妊娠初期におけるプロゲステロンの作用を検討した[5]。

雌ウサギに BSA と結合させたプロゲステロン-11αヘミコハク酸塩 (P-BSA) を皮内投与して、プロゲステロン抗体を産生させた。対照群として非免疫又は BSA のみで免疫した群を用いた。雄ウサギと交尾させてから、30 時間目、3、5、6、7 又は 12 日目に卵巣重量、黄体嚢胞数、黄体嚢胞重量、胚数、胚径及び子宮重量を測定した (n=5~10)。また、摘出した組織標本をヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色した後、M 及び G を測定し、子宮腺の発達の程度を G/M 比により評価した。

子宮重量は妊娠後、時間と共に増加したが、P-BSA で免疫したウサギでは妊娠 30 時間目、3、5 及び 6 日目で子宮重量が対照群に比べ低値を示し、G/M 比も妊娠 3、5、6 及び 7 日目で低かった。妊娠 3 及び 5 日目の G/M 比はプロゲステロン抗体レベル (交尾時) と逆相関にあった。しかし、妊娠 30 時間目及び 12 日目の G/M 比は対照群と差がなかったことから、P-BSA で免疫したウサギでは非免疫又は BSA のみで免疫した群と比較し、子宮腺の発達が遅延していることが判明した。P-BSA で免疫したウサギでは妊娠 5、6、7 及び 12 日目で胚の生存率が低下し、胚径も小さかった。胚の生存率及び胚径はプロゲステロン抗体レベルと逆相関にあった。これらのプロゲステロン抗体の影響はプロゲステンである MPA により完全又は部分的に抑制された。

以上より、プロゲステロンは子宮腺を発達させ、胚の生存維持に重要であることが示された。

3 副次的薬理試験

プロゲステロンの副次的薬理作用としては、乳腺、中枢神経系、糖・脂質代謝系及び腎機能に対する作用が知られているが、副作用がヒトで発現する可能性は低いものと考えられる。新たな試験は実施せず、成書及び公表論文に記載されている作用を記述した。

3.1 乳腺に対する作用

エストロゲンと共に作用し、出産後の乳汁分泌に備えて乳腺の腺房を増殖させる[1]。

3.2 中枢神経系に対する作用

1) 神経内分泌に対する作用

視床下部からの GnRH の遊離頻度を減少させる (図 2.6.2-1)。この作用が避妊目的として用いられた場合の主要な作用機序である。また、プロゲステロンは黄体期には下垂体に直接作用してエストロゲンの抑制作用に拮抗し、LH の遊離量を増加させる[1]。

2) 体温上昇作用

正常な月経周期において、中間期以降に約 0.5°C の基礎体温の上昇が認められるが、これは排卵と相関しておりプロゲステロンによる作用と考えられている[1]。Freeman らは、雌ラットにプロゲステロン 1.0、2.0、5.0 及び 10.0 mg を皮下投与した場合、それぞれ直腸温が 0.3、0.4、0.4 及び 0.5°C 上昇し、下垂体切除ラットではプロゲステロンは体温に影響しないことを報告している[6]。

3) 呼吸に対する作用

呼吸中枢の二酸化炭素に対する換気応答を増大させ、月経周期の黄体期や妊娠中における動脈血及び肺胞中の二酸化炭素ガス分圧 (P_{CO_2}) を低下させる[1]。Hosenpud らは雌モルモットにプロゲステロンを 28 日間皮下投与した場合、動脈血の pH が上昇し、 P_{CO_2} が低下し、エストロゲンがこのプロゲステロンの作用を増強することを報告している[7]。更に、Bayliss らはネコでプロゲステロンは延髄孤束核を刺激して呼吸を刺激することを報告している[8]。

4) 鎮静・催眠作用

ヒトで経口投与により鎮静及び催眠作用を示すがこの作用は 5 α -プレグナン-3 α -オル-20-オンなどの代謝産物によると考えられている[1] [9]。

3.3 糖・脂質代謝に対する作用

1) 糖代謝に対する作用：インスリン分泌に対する作用

糖質摂取後のインスリンの増加を増強するが、耐糖能には影響しない[1] [10]。

2) 脂肪代謝に対する作用

リポプロテインリパーゼ活性を上昇させ、脂肪蓄積作用を有する[1] [11]。

3.4 腎機能に対する作用

尿細管におけるアルドステロンの効果を減少させ、ナトリウム再吸収を減少させる[1]。

4 安全性薬理試験

「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」(平成 22 年 2 月 19 日薬食審査発 0219 第 4 号)に従った試験は実施していない。

なお、ウサギ 14 日間反復腔内投与毒性試験 [添付資料 4.2.3.2-1] (プロゲステロン 1.6、4.8、9.6 及び 14.4 mg/kg/回を 1 日 2 回、14 日間腔内投与) 及びウサギ 90 日間反復腔内投与毒性試験 [添付資料 4.2.3.2-2] (プロゲステロン 4.8、9.6 及び 14.4 mg/kg/回を 1 日 2 回、90 日間腔内投与) において、投与期間を通して本剤に起因した明らかな一般症状の変化は認められなかった。したがって、臨床使用上問題となるような有害事象はないと推察された。

5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし

6 考察及び結論

プロゲステロンは生体内では卵胞から卵が排出された後に形成される卵巣黄体から分泌される。プロゲステロンは卵胞ホルモンの作用により増殖した子宮内膜に作用し、内膜間質細胞が、グリコーゲン、タンパク質、脂質やその他胚の発育に必要な物質を含んだ細胞に転換する。胚が子宮内膜に着床すると、プロゲステロンは内膜細胞を更に膨大させ栄養豊富な脱落膜を形成させ、その後、出産まで妊娠を継続させる生体内ホルモンである。

プロゲステロンは本邦では「黄体機能不全による不妊症、無月経、月経困難症、機能性子宮出血、切迫流産、習慣性流産」を効能・効果として筋肉内投与製剤が承認されており、ARTについてもその有効性が確立されていることから[12]、新たに効力を裏付ける試験は実施せず、公表論文に基づき評価した。

Kumar らは雌ウサギにプロゲステロンを皮下投与し、子宮腺が発達することを報告している[2]。また、Van der Vies らはプロゲステロンをウサギの子宮内に投与することにより、子宮内膜に分泌期変化が誘発されることを報告している[13]。French はプロゲステロン抗体を産生させたウサギでは、交配後の子宮重量及び妊娠初期の G/M 比が対照群に比べ小さく、胚生存率及び胚径が低下することを報告している[5]。Kumar らは妊娠ラットの卵巣を切除した試験で、プロゲステロンを皮下投与することにより、妊娠が継続されることを示している[2]。また、Anderson らはプロゲステロンが子宮筋の自動収縮力を抑制することを報告している[4]。このように、プロゲステロンの ART における有用性が薬理試験からも示されている。

副次的薬理作用として、体温上昇、呼吸中枢の換気応答の増大、鎮静・催眠作用、更に糖代謝及び脂質代謝に対する作用を有しているが、身体徴候としての発現は認められず、重篤な副作用の発現に至るような可能性は低いと考えられ、ART において特に問題となる作用ではないと考えられる。

プロゲステロンの安全性薬理試験は実施していないが、ウサギ 14 日間反復腔内投与毒性試験 [添付資料 4.2.3.2-1] 及びウサギ 90 日間反復腔内投与毒性試験 [添付資料 4.2.3.2-2] では、投与期間を通してプロゲステロンに起因した明らかな一般症状の変化は認められなかった。

以上より、本剤は臨床使用上問題となるような有害事象はなく、ART における有用性の高い製剤と考えられる。

7 図表

本文中に記載する。

8 参考文献

- [1] Loose-Mitchell, D.S., Stancel, G.M. Estrogens and progestins. In “Goodman & Gilman’s the Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th Edition”, eds Hardman, J.G., Limbird, L.E. & Gilman, A.G.; Chapter 57, pp. 1541-71 (2006), McGraw-Hill; International Edition. [\[添付資料 4.2.1.1-1\]](#)
- [2] Kumar, N., Koide, S.S., Tsong, Y., Sundaram, K. Nestorone[®]: a progestin with a unique pharmacological profile. *Steroids*. 2000; 65: 629-36. [\[添付資料 4.2.1.1-2\]](#)
- [3] McPhail, M.K. The assay of progestin. *J Physiol*. 1934;83:145-56. [\[4.3-10\]](#)
- [4] Anderson, L., Martin, W., Higgins, C., Nelson, S.M., Norman, J.E. The effect of progesterone on myometrial contractility, potassium channels, and tocolytic efficacy. *Reprod Sci*. 2009; 16: 1052-61. [\[添付資料 4.2.1.1-3\]](#)
- [5] French, L.R. Effects of antibodies to progesterone on early pregnancy in rabbits. *Biol Reprod*. 1977; 16: 363-9. [\[添付資料 4.2.1.1-4\]](#)
- [6] Freeman, M.E., Crissman, J.K., Louw, G.N., Butcher, R.L., Inskeep, E.K. Thermogenic action of progesterone in the rat. *Endocrinology*. 1970; 86: 717-20. [\[4.3-5\]](#)
- [7] Hosenpud, J.D., Hart, M.V., Morton, M.J., Hohimer, A.R., Resko, J.A. Progesterone-induced hyperventilation in the guinea pig. *Res Physiol*. 1983; 52: 259-64. [\[4.3-7\]](#)
- [8] Bayliss, D.A., Millhorn, D.E., Gallman, E.A., Cidlowski, J.A. Progesterone stimulates respiration through a central nervous system steroid receptor-mediated mechanism in cat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84: 7788-92. [\[4.3-2\]](#)
- [9] Arafat, E.S., Hargrove, J.T., Maxson, W.S., Desiderio, D.M., Wentz, A.C., Andersen, R.N. Sedative and hypnotic effects of oral administration of micronized progesterone may be mediated through its metabolites. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159: 1203-9. [\[4.3-1\]](#)
- [10] Beck, P. Progestin enhancement of the plasma insulin response to glucose in rhesus monkeys. *Diabetes*. 1969; 18: 146-52. [\[4.3-3\]](#)
- [11] Kalkhoff, R.K. Metabolic effects of progesterone. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 15: 735-8. [\[4.3-9\]](#)
- [12] Nyboe Andersen, A., Popovic-Todorovic, B., Schmidt, K.T., Loft, A., Lindhard, A., Hojgaard, A., et al. Progesterone supplementation during early gestation after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2002; 17: 357-61. [\[4.3-12\]](#)
- [13] Van der Vies, J., de Visser, J. Endocrinological studies with desogestrel. *Arzneim-Forsch/Drug Res*. 1983; 33: 231-6. [\[4.3-14\]](#)

2.6.3 薬理試験概要表

目次

1 薬理試験：一覧表.....	2
2 効力を裏付ける試験.....	3
3 副次的薬理試験.....	4
4 安全性薬理試験.....	5
5 薬力学的薬物相互作用試験.....	6

1 薬理試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	性別及び動物数/群	実施場所	試験番号 ¹⁾	記載箇所
効力を裏付ける試験						
子宮腺発達作用	ウサギ	皮下	雌、4/群	実施場所の記載なし	Kumar <i>et al.</i> , 2000, Steroids	[2.6.2.2.1 項] [4.2.1.1-2]
妊娠継続作用	ラット	皮下	雌、5~6/群	実施場所の記載なし	Kumar <i>et al.</i> , 2000, Steroids	[2.6.2.2.2 項] [4.2.1.1-2]
子宮運動に対する作用	ヒト	<i>in vitro</i>	女性、≥5	Glasgow 大学 (英国) Edinburgh 大学 (英国)	Anderson <i>et al.</i> , 2009, Reprod Sci	[2.6.2.2.3 項] [4.2.1.1-3]
妊娠初期における作用	ウサギ	—	雌、5~10/群	Wisconsin 大学 (米国)	French, 1977, Biol Reprod	[2.6.2.2.4 項] [4.2.1.1-4]
副次的薬理試験	該当なし					
安全性薬理試験	該当なし					
薬力学的薬物相互作用試験	該当なし					

1) 試験番号の記載：公表論文として発表されているものについては著者名及び発行年を示した。

2 効力を裏付ける試験

試験項目	動物種	投与経路	投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	CTDにおける記載箇所
子宮腺発達作用	ウサギ	皮下	50~1000 µg/動物/日	雌、4/群	エストラジオール 5 µg/日を7日間皮下投与後、5日間プロゲステロンを皮下投与して子宮腺の発達の程度をMcPhail インデックスで評価した。プロゲステロンの子宮腺発達の ED ₅₀ 値は約 100 µg/日であった。	[2.6.2.2.1 項] [4.2.1.1-2]
妊娠継続作用	ラット	皮下	0、0.3、1.0、3.0、5.0 mg/日	雌、5~6/群	妊娠8日目に卵巣を切除し、その後妊娠21日目まで卵胞ホルモンを補充するため、エストロン 1 µg/日と共にプロゲステロンを皮下投与した。プロゲステロン 0、0.3、1.0、3.0 及び 5.0 mg/日での妊娠率はそれぞれ 0、0、40、60 及び 100%であった。このことより、プロゲステロンの妊娠維持作用の最小有効量は 5.0 mg/日であった。	[2.6.2.2.2 項] [4.2.1.1-2]
子宮運動に対する作用	ヒト	<i>in vitro</i>	0.01~100 µM	女性、≥5	プロゲステロンは濃度依存的に自動収縮力を抑制し 100 µM では 82%抑制した。一方、収縮頻度に対しては影響がなかった。	[2.6.2.2.3 項] [4.2.1.1-3]
妊娠初期における作用	ウサギ	—	—	雌、5~10/群	プロゲステロン-11αヘミコハク酸塩-ウシ血清アルブミン (P-BSA) で免疫し、プロゲステロン抗体産生ウサギを作製した。プロゲステロン抗体産生ウサギの妊娠30時間目、3、5及び6日目の子宮重量は対照群に比べ低値を示し、子宮全粘膜断面積 (M) に対する子宮腺部面積 (G) の G/M 比は妊娠3、5、6及び7日目で低かった。プロゲステロン抗体産生ウサギでは妊娠5、6、7及び12日目で胚の生存率が低下し、胚径も小さかった。これらのプロゲステロン抗体の影響はプロゲステロン MPA により完全又は部分的に抑制された。	[2.6.2.2.4 項] [4.2.1.1-4]

3 副次的薬理試験

該当なし

4 安全性薬理試験

該当なし

5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし