FSN-011-01

2.4　非臨床試験の概括評価

富士製薬工業株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 6
2.4.4 毒性試験 6
2.4.5 総括及び結論 6
2.4.6 参考文献一覧 7

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ER	Estrogen Receptor	エストロゲン受容体
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
FGF	Fibroblast Growth Factor	線維芽細胞増殖因子
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
HRT	Hormone Replacement Therapy	ホルモン補充療法
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
P	Progesterone	プロゲステロン
PR	Progesterone Receptor	プロゲステロン受容体

2.4 非臨床試験の概括評価

ホルモン補充療法（以下、HRT）で使用される卵胞ホルモン剤は、子宮内膜上皮細胞に対して細胞増殖作用を有し、子宮内膜増殖症を発症させ、子宮内膜がんリスクを上昇させることが知られている[1)]。このため卵胞ホルモン剤による子宮内膜増殖症の発症を抑制するために黄体ホルモン剤が併用されている。日本産婦人科学会及び日本女性医学学会による「ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年版」には HRT のための黄体ホルモン剤としてメドロキシプロゲステロン酢酸エステル及びジドロゲステロンが記載されている[2)]。しかし、現在、いずれの黄体ホルモン剤も、本邦では卵胞ホルモン剤による子宮内膜増殖症又は HRT における卵胞ホルモン剤との併用に対する適応は承認されていない。

FSN-011-01（以下、本剤）は、有効成分としてプロゲステロン 100 mg を含有するカプセル剤である。プロゲステロンは、卵巣黄体より分泌される天然型黄体ホルモンであり、卵胞ホルモン剤の子宮内膜増殖作用に対して拮抗作用を示すと考えられる。そこで本剤は、HRT 下において子宮内膜増殖症の発症を抑制することを期待して開発された。

2.4.1 非臨床試験計画概略

本剤は、既承認のウトロゲスタン腟用カプセル 200 mg と同一の有効成分を含む。本剤の申請区分は新投与経路医薬品に該当するが、ウトロゲスタン腟用カプセル 200 mg の 2015 年 2 月 10 日医薬品製造販売承認申請（以下、初回申請）にて非臨床試験の成績は評価済であり、また、有効成分であるプロゲステロンについては多数の成書及び公表論文が報告されている。このことを踏まえ、本剤の非臨床試験を下記のごとく計画した。

プロゲステロンの薬理試験については、多数の成書及び公表論文が報告されていることから、公表論文の成績に基づいて効力を裏付ける試験を構成した。薬物動態試験については、ウトロゲスタン腟用カプセル 200 mg の初回申請において、臨床適用経路である経口投与による成績が既に評価されていることから、新たな薬物動態試験は実施しなかった。毒性試験については、プロゲステロンの毒性は公知であり、また、ウトロゲスタン腟用カプセル 200 mg の初回申請において、臨床適用経路である経口投与による単回及び反復投与毒性の成績が既に評価されていることから、新たな毒性試験は実施しなかった。また、本剤では新規添加剤としてヒマワリ油を用いている。ヒマワリ油の安全性に関しては公知であることから、新たな毒性試験を実施せず、公表文献等を用いて安全性を評価した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

プロゲステロンの子宮内膜増殖抑制作用に関して、下記の成績が示された。

- 卵巣摘出マウスにおいて、エストロゲンによって惹起された子宮内膜上皮細胞の増殖亢進を抑制した（2.6.2.2.1.1 及び 2.6.2.2.1.2）。ウサギにおいて、エストロゲンによって惹起された子宮腺上皮細胞の増殖亢進を抑制した（2.6.2.2.1.3）。
- 卵巣摘出マウスにおいて、エストロゲンによって惹起された子宮重量の増加及び子宮内膜上皮細胞の増殖亢進を抑制した（2.6.2.2.2.1）。ウサギにおいて、エストロゲンによって惹起された子宮内膜増殖症の発症を抑制した（2.6.2.2.2.2）。

- 3-メチルコラントレンを用いたマウス子宮内膜腺がんモデルにおいて、エストロゲンによって惹起された異型を伴う子宮内膜増殖症の発症を抑制した（2.6.2.2.3.1）。

卵巣摘出マウスは、更年期におけるエストロゲン欠乏状態を部分的に再現すると考えられる。本モデルにおいてプロゲステロンは、エストロゲンで惹起された子宮内膜上皮細胞の増殖亢進を抑制した（2.6.2.2.1.1 及び 2.6.2.2.1.2）。子宮内膜上皮は、子宮腔に面した子宮内膜上皮と子宮内膜に陥入した子宮腺上皮に分けられるが、プロゲステロンは、これら二種類の上皮細胞のいずれの細胞増殖も抑制した。また、卵巣摘出マウスにおいて、エストロゲンで惹起した子宮内膜症による細胞増殖及び子宮重量の増加を抑制した（2.6.2.2.2.1）。

正常ウサギにおいて、プロゲステロンは、エストロゲンによる子宮腺上皮細胞の増殖亢進を抑制した（2.6.2.2.1.3）。また、ウサギにおいてもエストロゲンの長期投与により子宮内膜増殖症が惹起されるが、プロゲステロンは、エストロゲンによる子宮内膜増殖症の発症を抑制した（2.6.2.2.2.2）。このとき惹起された子宮内膜増殖症は、ヒトの子宮内膜増殖症と同様に子宮腺上皮の細胞増殖によるものであった。このことから、プロゲステロンは、ウサギにおいて、エストロゲンによる子宮腺上皮細胞の増殖亢進を抑制することで、子宮内膜増殖症の発症を抑制したと考えられた。

卵巣摘出マウスに 17β-エストラジオールを持続的に投与し、その後に 3-メチルコラントレン処置することで惹起した子宮内膜腺がんモデルにおいて、プロゲステロンは、異型を伴う子宮内膜増殖症の発症を抑制した（2.6.2.2.3.1）。また、17β-エストラジオール及びプロゲステロンを併用投与した群では、子宮内膜腺がんの発症は認められなかった。臨床的には子宮内膜増殖症及び子宮内膜異型増殖症は、子宮内膜がんの前駆病変又は初期病変とされている [3)]。化学物質で惹起したマウス子宮内膜腺がんモデルにおいて、プロゲステロンは、エストロゲンによる異型を伴う子宮内膜増殖症の発症を抑制することで、子宮内膜腺がんの発症を抑制したと考えられた。本結果は、プロゲステロン投与により、ヒトにおける卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症及び子宮内膜異型増殖症の発症が抑制され、子宮内膜腺がんの発症抑制につながることを示唆した。

遺伝子組換えマウスを用いた研究などから、子宮内膜上皮細胞におけるエストロゲン作用に対するプロゲステロンの拮抗作用は、子宮内膜の二種類の細胞によって調節されていることが示唆されている（図 2.4.2-1）[4)]。一つは子宮腔及び子宮腺を形成する上皮細胞であり、もう一つは結合組織などからなる間質細胞である。これら双方の子宮内膜細胞にプロゲステロン受容体が発現しており、上皮細胞においてプロゲステロンは、エストロゲン受容体の遺伝子発現を抑制するなどエストロゲンに対して直接的な拮抗作用を示す。一方、間質細胞においては増殖因子の産生を抑制することで、傍分泌の経路を介して上皮細胞におけるエストロゲンの細胞内シグナルに対して拮抗作用を示す。これら二つの経路を介してプロゲステロンは、子宮内膜上皮細胞においてエストロゲン作用に対して拮抗作用を発現すると考えられた。

これらの成績から、プロゲステロンは、エストロゲン投与に伴う子宮内膜増殖症の発症を抑制すると考えられた。

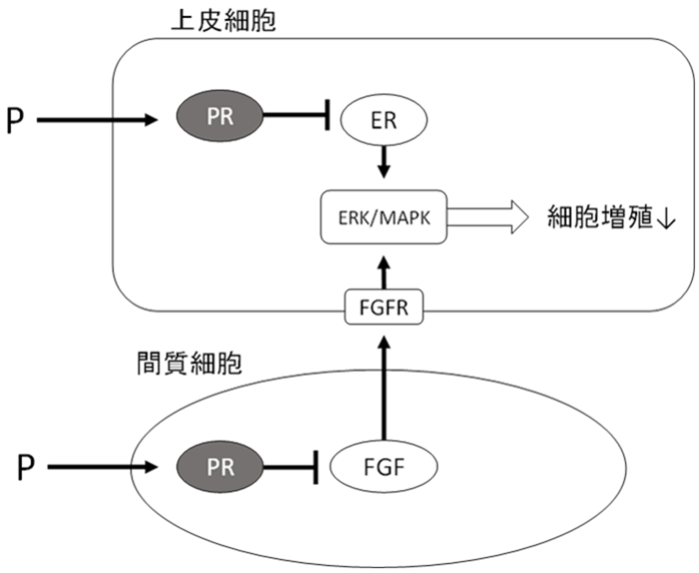


図 2.4.2-1 子宮内膜エストロゲン作用に対するプロゲステロンの拮抗作用（模式図）

ER: エストロゲン受容体、ERK/MAPK: 細胞外シグナル制御キナーゼ／分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ、FGF: 線維芽細胞増殖因子、FGFR: 線維芽細胞増殖因子受容体、P: プロゲステロン、PR: プロゲステロン受容体。Marquardt et al., 2019 を基に作成。

2.4.2.2 副次的薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.4.2.3 安全性薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

新たな試験は実施していない。

2.4.3 薬物動態試験

新たな試験は実施していない。

2.4.4 毒性試験

新たな試験は実施していない。

新規添加剤であるヒマワリ油の毒性については、一般毒性は低毒性であることが知られている[5)]。遺伝毒性では Ames 試験[6)] 及びマウスの小核試験[7)] で陰性であることが報告されている。生殖発生毒性試験でも母体や新生児に悪影響は報告されていない[8)]。

2.4.5 総括及び結論

効力を裏付ける試験では、マウス及びウサギにおいて、プロゲステロンは、エストロゲンによる子宮内膜上皮細胞の増殖亢進を抑制し、子宮内膜増殖症の発症を抑制した。また、化学物質で

惹起したマウス子宮内膜腺がんモデルにおいて、エストロゲンによる異型を伴う子宮内膜増殖症の発症を抑制した。

新規添加剤であるヒマワリ油の毒性については、一般毒性は低毒性であることが知られている。遺伝毒性では Ames 試験及びマウスの小核試験で陰性であることが報告されている。生殖発生毒性試験でも母体や新生児に悪影響は報告されていない。

以上を総合すると、プロゲステロンは、HRT 下の卵胞ホルモン剤による子宮内膜増殖作用に対して拮抗作用を示し、子宮内膜増殖症の発症抑制が期待できると考えた。

2.4.6 参考文献一覧

1） Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, et al. Management of endometrial precancers. Obstet Gynecol. 2012;120:1160-75. （4.3-01 参照）

2） 日本産科婦人科学会／日本女性医学学会編. ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年版. 東京:日本産科婦人科学会;2017. p. 76-81. （4.3-02 参照）

3） 日本産科婦人科学会／日本病理学会編. 子宮体癌取扱い規約 病理編 第 4 版. 東京:金原出版株式会社;2017. p. 25-6. （4.3-03 参照）

4） Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis? Int J Mol Sci. 2019;20:3822. （4.3-04 参照）

5） Blanc P, Revol A, Pacheco H. Chronical ingestion of oxidized oil in the rat: Effect on lipid composition and on cytidylyl transferase activity in various tissues. Nutrition research. 1992;12:833-44. （4.3-19 参照）

6） Oliveira NMS, Resende MR, Morales DA, Umbuzeiro GR, Boriollo MFG. In vitro mutagenicity assay (Ames test) and phytochemical characterization of seeds oil of Helianthus annuus Linné (sunflower). Toxicol Rep. 2016;3:733-9. （4.3-21 参照）
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5616081/pdf/main.pdf

7） Boriollo MF, Souza LS, Resende MR, Silva TA, Oliveira Nde M, Resck MC, et al. Nongenotoxic effects and a reduction of the DXR-induced genotoxic effects of Helianthus annuus Linné (sunflower) seeds revealed by micronucleus assays in mouse bone marrow. BMC Complement Altern Med. 2014;14:121. （4.3-22 参照）
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992159/pdf/1472-6882-14-121.pdf

8） Santillán ME, Vincenti LM, Martini AC, de Cuneo MF, Ruiz RD, Mangeaud A, Stutz G. Developmental and neurobehavioral effects of perinatal exposure to diets with different omega-6:omega-3 ratios in mice. Nutrition. 2010;26:423-31. （4.3-20 参照）