FSN-011-01

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

富士製薬工業株式会社

目次

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 4
2.6.1 緒言 4

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）
HRT	Hormone Replacement Therapy	ホルモン補充療法

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

2.6.1.1 医薬品の構造及び薬理的特性に関する簡潔な情報

【医薬品の構造】

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、卵巣黄体から分泌される天然型黄体ホルモンである（図 2.6.1-1）。

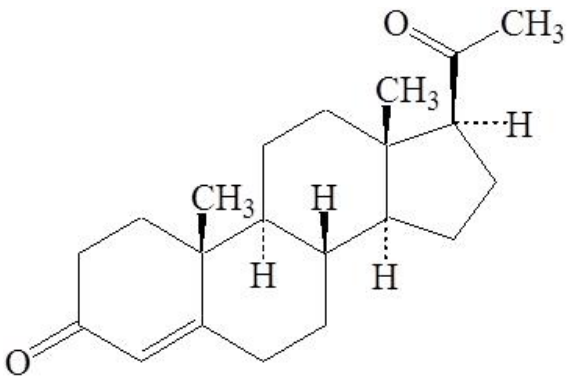


図 2.6.1-1 プロゲステロン構造式

【薬理学的特性】

ホルモン補充療法（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ることが知られている。本剤の有効成分であるプロゲステロンは、下記の非臨床薬理試験の成績に基づき HRT に伴う子宮内膜増殖症の発症を抑制できると考える。

- 卵巣摘出動物において、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た。
- 卵巣摘出動物において、エストロゲンによる子宮内膜増殖症の発症を抑制した。
- 子宮内膜腺がんモデル動物において、異型を伴う子宮内膜増殖症の発症を抑制した。

2.6.1.2 非臨床試験計画の概要

本剤は、既承認のウトロゲスタン膣用カプセル 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、ウトロゲスタン膣用カプセル 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、ウトロゲスタン膣用カプセル 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、ウトロゲスタン膣用カプセル 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。

2.6.1.3 申請する効能・効果、及び用法・用量に関する情報

効能・効果	更年期障害及び卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制
用法・用量	卵胞ホルモン剤との併用において、以下のいずれかを選択する。 ・ 卵胞ホルモン剤の投与開始日からプロゲステロンとして 100 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。 ・ 卵胞ホルモン剤の投与開始日を 1 日目として、卵胞ホルモン剤の投与 15 日目から 28 日目までプロゲステロンとして 200 mg を 1 日 1 回就寝前に経口投与する。これを 1 周期とし、以後この周期を繰り返す。

FSN-011-01

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2　薬理試験の概要文

富士製薬工業株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.1.2 副次的薬理試験 5
2.6.2.1.3 安全性薬理試験 5
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 6
2.6.2.2.1 子宮内膜細胞増殖に対する作用 6
2.6.2.2.2 子宮内膜増殖症に対する作用 11
2.6.2.2.3 子宮内膜腺がんに対する作用 13
2.6.2.3 副次的薬理試験 14
2.6.2.4 安全性薬理試験 14
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 14
2.6.2.6 考察及び結論 14
2.6.2.7 図表 15
2.6.2.8 参考文献一覧 16

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）
E	17α-Estradiol or 17β-Estradiol	17α-エストラジオール又は 17β-エストラジオール
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
MCA	3-Methylcholanthrene	3-メチルコラントレン
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
SD	Standard Deviation	標準偏差
SEM	Standard Error of the Mean	標準誤差

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

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、卵巣黄体から分泌される天然型黄体ホルモンである。

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る。卵胞ホルモン剤の長期投与は、子宮内膜上皮細胞において偶発的に発生した変異細胞にポジティブセレクションの機会を与えることで、子宮内膜がんリスクを上昇させる[1)]。本剤は、HRT 下の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し、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。

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（表 2.6.2-1）。

表 2.6.2-1 効力を裏付ける試験の概要

試験の種類	動物種	投与経路	投与量 a)	試験番号 b)
子宮内膜細胞増殖	マウス	皮下	E: 0～2.5 μg/マウス P: 0～1000 μg/マウス	Martin and Finn, 1968
子宮内膜細胞増殖	マウス	皮下	E: 0.1 μg/マウス P: 500 μg/マウス	Finn and Martin, 1973
子宮内膜細胞増殖	ウサギ	筋肉内	E: 1 mg/kg P: 2.5 mg/kg	Conti et al., 1981
子宮内膜増殖症モデル	マウス	皮下	E: 80 μg/kg P: 8000 μg/kg	Valéra et al., 2017
子宮内膜増殖症モデル	ウサギ	筋肉内	E: 1 mg/ウサギ P: 10～50 mg/ウサギ	Alvizouri, 1961
子宮内膜腺がんモデル	マウス	皮下	E: 0.03～0.39 μg/マウス P: 78～196 μg/マウス	土居, 1967

a) E 及び P 併用時の 1 日当たり投与量。E: 17α-エストラジオール又は 17β-エストラジオール、P: プロゲステロン。

b) 公表論文については、著者名及び刊行年を表示する。

2.6.2.1.1 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。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。
- 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。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。
- 3-メチルコラントレン（以下、MCA）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。

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。

2.6.2.1.2 副次的薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.6.2.1.4 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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 子宮内膜細胞増殖に対する作用

2.6.2.2.1.1 卵巣摘出マウス子宮内膜における細胞増殖（参考文献：4.3-05）

卵巣摘出マウスにおいて生理的な性周期及び妊娠初期を再現するために、エストロゲンをプライミング投与したのちに、プロゲステロンを投与する試験系が考案されている。プロゲステロン投与期間中にエストロゲンを単回投与することで、着床時のエストロゲンサージが再現される。本試験では、このエストロゲンサージによる子宮内膜細胞の増殖に対するプロゲステロンの作用を検討した[2)]。

（方法）雌性アルビノマウスに卵巣摘出術を施し、その 2 日後より全動物に 17β-エストラジオールを 0.1 μg/マウスの投与量で 3 日間反復皮下投与した。1 日の休薬の後、プロゲステロンを種々の投与量で 5 日間反復皮下投与し、投与開始後第 4 日目に 17β-エストラジオールを種々の投与量で単回皮下投与した。これら被験物質は、ラッカセイ油に溶解して投与した。プロゲステロン投与開始後第 5 日目に動物を屠殺し、子宮を採材した。子宮内膜を含む組織学的標本を作製し、子宮腔に面した子宮内膜上皮（子宮腔上皮）、子宮腺を形成する子宮内膜上皮（子宮腺上皮）及び間質それぞれの部位における有糸分裂細胞数を計測した。

（成績）プロゲステロン非投与群において、17β-エストラジオールは、子宮腔上皮及び子宮腺上皮における有糸分裂細胞数を増加させた（表 2.6.2-2）。これに対しプロゲステロンは、17β-エストラジオールによる有糸分裂細胞数の増加を投与量に応じて抑制した。一方、プロゲステロンは、17β-エストラジオールと併用することで間質における有糸分裂細胞数を増加させた。

以上のことより、プロゲステロンは、マウス妊娠初期モデルにおいてエストロゲンによって亢進した子宮内膜上皮細胞の増殖を抑制することが示された。なお、プロゲステロン及びエストロゲン併用による間質細胞増殖の増加は、妊娠を維持するための脱落膜形成作用に関連すると考えられた。

表 2.6.2-2 卵巣摘出マウス子宮内膜における有糸分裂細胞数

処置 a)		例数	有糸分裂細胞数 b)		
P（μg/動物/日）	E（μg/動物/日）		子宮腔上皮	子宮腺上皮	間質
0	0	5	0.6±0.6	4.0±1.5	0.2±0.2
	0.004	5	3.2±1.2	5.6±1.7	0.6±0.6
	0.020	5	26.4±5.2	15.6±9.6	2.6±0.8
	0.100	10	51.4±5.2	12.4±2.1	4.5±1.1
	0.500	5	47.2±7.2	4.6±1.4	2.6±1.2
	2.500	5	60.8±7.5	6.4±0.9	5.4±2.1
111	0	5	0.0	0.2±0.2	1.4±0.7
	0.004	5	0.2±0.2	1.0±1.0	3.0±1.2
	0.020	10	7.2±3.5	0.6±0.6	12.3±3.5
	0.100	10	64.9±14.4	3.4±1.7	9.2±1.9
	0.500	5	55.8±8.5	2.2±1.7	14.8±6.3
333	0	5	0.0	0.2±0.2	4.0±1.3
	0.004	5	0.0	0.5±0.5	9.5±2.9
	0.020	10	0.0	0.0	40.6±4.4
	0.100	10	9.9±2.3	0.2±0.2	57.4±5.1
	0.500	5	44.0±15.7	0.0	77.4±21.0
	2.500	5	35.4±10.2	0.0	52.4±8.4
1000	0	5	0.0	0.0	5.0±1.5
	0.004	5	0.0	0.0	9.5±2.0
	0.020	10	0.1±0.1	0.0	47.4±3.0
	0.100	10	4.9±1.9	0.1±0.1	67.8±4.2
	0.500	5	6.0±3.2	0.0	75.2±12.3
	2.500	5	18.4±3.7	0.0	70.0±21.1

a) P: プロゲステロン、E: 17β-エストラジオール。

b) 平均値±SEM（例数は表中に示す）。子宮腔上皮: 子宮腔に面した子宮内膜上皮、子宮腺上皮: 子宮腺を形成する子宮内膜上皮。結果は、組織切片当たりの有糸分裂細胞数を示す。

Martin and Finn, 1968 より引用。

2.6.2.2.1.2 卵巣摘出マウス子宮内膜上皮における細胞増殖（参考文献：4.3-06）

卵巣摘出マウスにおいて、プロゲステロン併用投与が、エストロゲンによって亢進した子宮内膜上皮細胞の増殖を抑制するか否かを検討した[3)]。

（方法）雌性アルビノマウスに卵巣摘出術を施した。実験群として17β-エストラジオール単独投与群（エストロゲン単独群）並びにプロゲステロン及び17β-エストラジオール併用投与群（プロゲステロン併用群）の2群を構成した。プロゲステロンは500 μg/マウスの投与量で、17β-エストラジオールは0.1 μg/マウスの投与量で同じタイミングで3日間反復皮下投与した。被験物質は、ラッカセイ油に溶解して投与した。最終投与の24時間後に動物を屠殺し、子宮を採材した。組織学的標本を作製し、子宮腔上皮及び子宮腺上皮における有糸分裂細胞数を計測した。

（成績）プロゲステロン併用群では、エストロゲン単独群と比較して子宮腺上皮の有糸分裂細胞数は低値であった（表 2.6.2-3）。同様に、プロゲステロン併用群では、エストロゲン単独群と比較して子宮腔上皮の有糸分裂細胞数も低値であった。

以上のことより、卵巣摘出マウスにおいてプロゲステロン併用による同時投与は、エストロゲンによって亢進した子宮内膜上皮細胞の増殖を抑制することが示された。

表 2.6.2-3 卵巣摘出マウス子宮内膜上皮における有糸分裂細胞数

処置 a)	有糸分裂細胞数 b)	
	子宮腔上皮	子宮腺上皮
E	45.8±12.3	43.0±9.7
E＋P	9.0±2.3	0.4±0.25

a) E: 17β-エストラジオール群、E＋P: 17β-エストラジオール及びプロゲステロン併用群。

b) 平均値±SEM（n＝5）。子宮腔上皮: 子宮腔に面した子宮内膜上皮、子宮腺上皮: 子宮腺を形成する子宮内膜上皮。結果は、組織切片当たりの有糸分裂細胞数を示す。

Finn and Martin, 1973 より引用。

2.6.2.2.1.3 正常ウサギ子宮内膜における細胞増殖（参考文献：4.3-07）

正常ウサギにおいて、子宮内膜細胞の増殖に対するプロゲステロン及びエストロゲンの作用を検討した[4)]。

（方法）雌性 NZW ウサギ（約 6 箇月齢、体重 3～4 kg）を使用した。実験群として媒体群、17β-エストラジオール群、プロゲステロン群、並びに 17β-エストラジオール及びプロゲステロン併用群の 4 群を構成した。プロゲステロンは 2.5 mg/kg の投与量で、17β-エストラジオールは 1 mg/kg の投与量で単回又は 2 日間反復筋肉内投与した。これら被験物質は、少量のエタノールで溶解したのちコーン油で希釈して投与した。投与開始 24 時間又は 48 時間後に動物を屠殺し、子宮角を採材後、厚さ 1～2 mm の小片に細断した。増殖中の細胞を標識するため、これら小片を[^{3}H-メチル] -チミジンを含んだ培地中で培養した後、組織薄切切片を作製した。オートラジオグラフィー法を用いて [^{3}H-メチル] -チミジンを取り込んだ細胞を可視化し、組織中の陽性細胞数を計測した。

（成績）17β-エストラジオールは、媒体群と比較して子宮腺上皮における[^{3}H-メチル] -チミジン取り込み細胞数を増加させた（図 2.6.2-1）。プロゲステロン単独では、媒体群と比較して子宮腔上皮及び子宮腺上皮における[^{3}H-メチル] -チミジン取り込み細胞数を増加させた。一方、子宮腺上皮においては、プロゲステロンは、17β-エストラジオールと併用することで投与開始 24 時間又は 48 時間後いずれにおいても 17β-エストラジオール群と比較して上皮組織中の[^{3}H-メチル] -チミジン取り込み細胞数を低下させた。

以上のことより、正常ウサギにおいてプロゲステロンは、エストロゲンによって亢進した子宮腺上皮細胞の増殖を抑制することが示された。

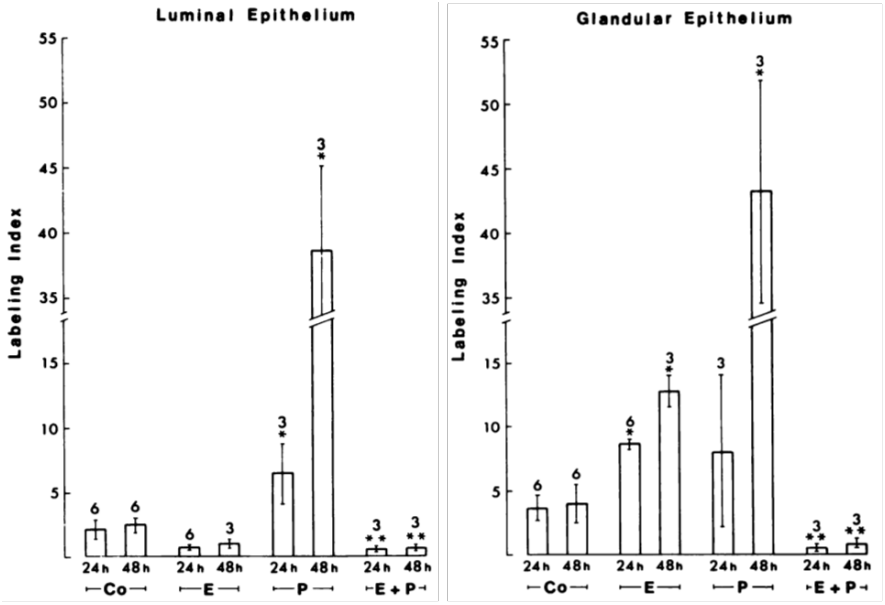


図 2.6.2-1 正常ウサギ子宮内膜における[^{3}H-メチル] -チミジン取り込み細胞数

各カラムは、子宮腔に面した子宮内膜上皮（子宮腔上皮、左図）、子宮腺を形成する子宮内膜上皮（子宮腺上皮、右図）におけるステロイドホルモン投与開始 24 時間後（24 h）又は 48 時間後（48 h）の[^{3}H-メチル] -チミジンを取り込んだ細胞の全上皮細胞に対する割合（%）を示す。

平均値±SD（例数は図中に示す）。Co: 媒体群、E: 17β-エストラジオール群、P: プロゲステロン群、E＋P: 17β-エストラジオール及びプロゲステロン併用群。

*P<0.05、**P<0.01 vs Co 群（Scheffé の多重比較検定）。

Conti et al., 1981 を改変して引用。

2.6.2.2.2 子宮内膜増殖症に対する作用

2.6.2.2.2.1 エストロゲンで惹起したマウス子宮内膜増殖症モデル（参考文献：4.3-08）

卵巣摘出マウスにエストロゲンを投与することで子宮内膜増殖症を惹起した。本モデルにおいて、子宮重量及び子宮内膜上皮細胞の増殖に対するプロゲステロンの作用を検討した[5)]。

（方法）雌性 C57BL/6J マウス（約 4 週齢）に卵巣摘出術を施した。実験群として卵巣摘出対照群、17α-エストラジオール群、プロゲステロン群、並びに 17α-エストラジオール及びプロゲステロン併用群の 4 群を構成した。薬剤持続放出ペレットを用いて、プロゲステロンは 8000 µg/kg/日の投与量で、17α-エストラジオールは 80 µg/kg/日の投与量で持続的に 3 週間皮下投与した。動物を屠殺し、子宮を採材し、器官重量を測定した。細胞増殖マーカーである Ki-67 を免疫組織学的に可視化し、子宮腔上皮における陽性細胞数を計測した。

（成績）17α-エストラジオールは子宮重量を増加させた（図 2.6.2-2）。プロゲステロン併用は、17α-エストラジオールによる子宮重量の増加を抑制した。同様に、プロゲステロン併用は、17α-エストラジオールによる子宮腔上皮における Ki-67 陽性細胞数の増加を抑制した

以上のことから、プロゲステロンは、エストロゲンで惹起したマウス子宮内膜増殖症の発症を抑制することが示された。

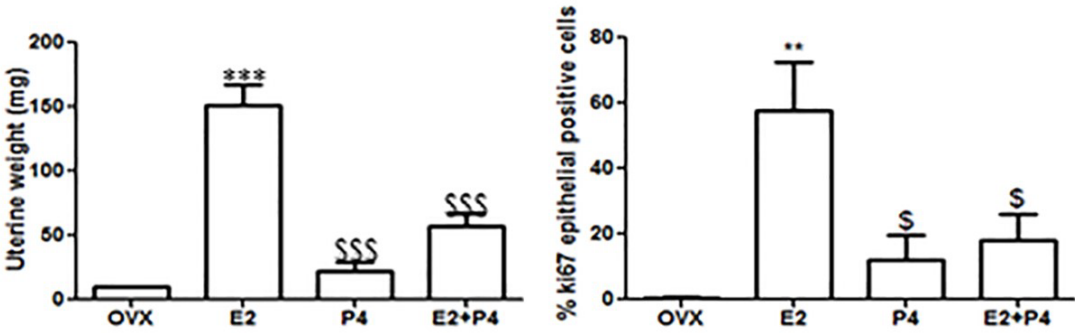


図 2.6.2-2 マウス子宮内膜増殖症モデルにおける子宮重量及び細胞増殖

子宮重量（左図）及び子宮腔に面した子宮内膜上皮（子宮腔上皮）中の Ki67 陽性上皮細胞の全細胞に対する割合を示す（右図）。平均値＋SD。OVX：卵巣摘出対照群（n＝9）、E2:：17α-エストラジオール群（n＝13）、P4：プロゲステロン群（n＝10）、E2＋P4：17α-エストラジオール及びプロゲステロン併用群（n＝16）。

**P<0.01、***P<0.001 vs OVX 群（Bonferroni の多重比較検定）。

$^{\$}$P<0.05、$^{\$\$\$}$P<0.01 vs E2 群（Bonferroni の多重比較検定）。

Valéra et al., 2017 を改変して引用。

2.6.2.2.2.2 エストロゲンで惹起したウサギ子宮内膜増殖症モデル（参考文献：4.3-09）

正常ウサギにエストロゲンを投与することで子宮内膜増殖症を惹起した。本モデルにおいて、子宮内膜増殖症の発症に対するプロゲステロンの作用を検討した[6)]。

（方法）雌性ウサギ（体重 2.2～2.8 kg）を使用し、全ウサギに 17β-エストラジオールを 1 mg/ウサギの投与量で 40 日間反復筋肉内投与した。実験群としてプロゲステロン 10 、25、35 及び 50 mg/ウサギ群の 4 群を構成した。プロゲステロンは、17β-エストラジオールと同タイミングで 40 日間反復筋肉内投与した。プロゲステロン投与期間の前後に子宮を生検し、病理組織学的に子宮内膜増殖症を診断した。

（成績）投与期間終了時点において子宮内膜増殖症は、プロゲステロン 10 mg/ウサギ群では全例（8 例中 8 例）で発症したが、25 mg/ウサギ群では 9 例中 2 例であり、35 mg/ウサギ群では発症を認めなかった（表 2.6.2-4）。さらに、50 mg/ウサギ群では、投与開始時点と比較して子宮組織の退縮を認めた。

以上のことより、プロゲステロンは、ウサギにおいてエストロゲンによって惹起される子宮内膜増殖症の発症を抑制することが示された。

表 2.6.2-4 ウサギ子宮内膜増殖症モデルにおける子宮内膜増殖症の症例数

E （mg/ウサギ）	P （mg/ウサギ）	ウサギ （例数）	子宮内膜増殖症 （例数）	備考
1	10	8	8	-
1	25	9	2	症状軽度
1	35	6	0	-
1	50	9	0	子宮組織の退縮

E: 17β-エストラジオール、P: プロゲステロン。

Alvizouri, 1961 を改変して引用。

2.6.2.2.3 子宮内膜腺がんに対する作用

2.6.2.2.3.1 化学物質で惹起した卵巣摘出マウス子宮内膜腺がんモデル（参考文献：4.3-10）

卵巣摘出マウス子宮内膜腺がんモデルにおいて、MCA で惹起した異型を伴う子宮内膜増殖症及び腺がんの発症に対するプロゲステロンの作用を検討した[7)]。子宮内膜腺がんは、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 MCA 処置することで発症させた。プロゲステロンは、17β-エストラジオールと併用投与する実験デザインとした。

（方法）雌性 NA2 マウス（10 週齢、18～20 g）に卵巣摘出術を施し、17β-エストラジオール（0.03～0.39 μg/マウス/日）又はプロゲステロン（78～196 μg/マウス/日）を含むペレットを背部皮下に移植した。17β-エストラジオールはコレステロールと混合することでペレットを作製した。対照群には、17β-エストラジオール及びプロゲステロンを処置しないか（未処置群）又はコレステロールのみを含むペレットを移植した（コレステロール対照群）。ペレット移植後 2 週間目に、MCA を塗布した綿糸を子宮腔内に挿入した。MCA 処置 10 週後に動物を屠殺した。子宮を採材し、組織学的評価を行った。

（成績）卵巣正常マウスでは 16.3%の動物に子宮内膜腺がんが発症したのに対し、卵巣摘出マウス（未処置群及びコレステロール対照群）では発症は認められなかった（表 2.6.2-5）。卵巣摘出マウスに 17β-エストラジオールを投与した群では、13.1%の動物に子宮内膜腺がんが発症した。また、17β-エストラジオール群では、異型を伴う子宮内膜増殖症の発症割合及び異型度は、卵巣摘出マウス（未処置群及びコレステロール対照群）と比較して高値であった[7)]。

卵巣摘出マウスに 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（表 2.6.2-5）。また、異型を伴う子宮内膜増殖症の発症割合及び異型度とも、プロゲステロン併用群では、17β-エストラジオール群と比較して低値であった[7)]。

以上の結果より、本モデルにおいて、プロゲステロンは、17β-エストラジオールで惹起した異型を伴う子宮内膜増殖症の発症を抑制することが示された。

表 2.6.2-5 MCA 惹起による卵巣摘出マウス子宮内膜腺がんモデル

分類	全例数又は発症例数（発症割合）					
	卵巣正常	卵巣摘出				
	未処置	未処置	C	E	P	E+P
	49	53	34	46	53	39
腺がん	8（16.3%）	0（0%）	0（0%）	6（13.1%）	1（1.9%）	0（0%）
その他の上皮性悪性腫瘍	1（2.0%）	5（9.4%）	2（5.9%）	13（28.3%）	1（1.9%）	3（7.7%）
合計	9（18.4%）	5（9.4%）	2（5.9%）	19（41.4%）	2（3.8%）	3（7.7%）

未処置：17β-エストラジオール・プロゲステロン未処置群、C：コレステロール対照群、E：17β-エストラジオール群、P：プロゲステロン群、E+P：17β-エストラジオール及びプロゲステロン併用群

土居（1967）を改変して引用

2.6.2.3 副次的薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.6.2.5 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。

2.6.2.6 考察及び結論

プロゲステロンの子宮内膜増殖抑制作用に関して、効力を裏付ける試験において下記の成績が示された。

- 卵巣摘出マウス及び正常ウサギにおいて、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た。
- 卵巣摘出マウス及び正常ウサギにおいて、エストロゲンによる子宮内膜増殖症の発症を抑制した。
- 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。

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増殖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、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 MCA 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 [8)]。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されている（図 2.6.2-3）[9)]。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。

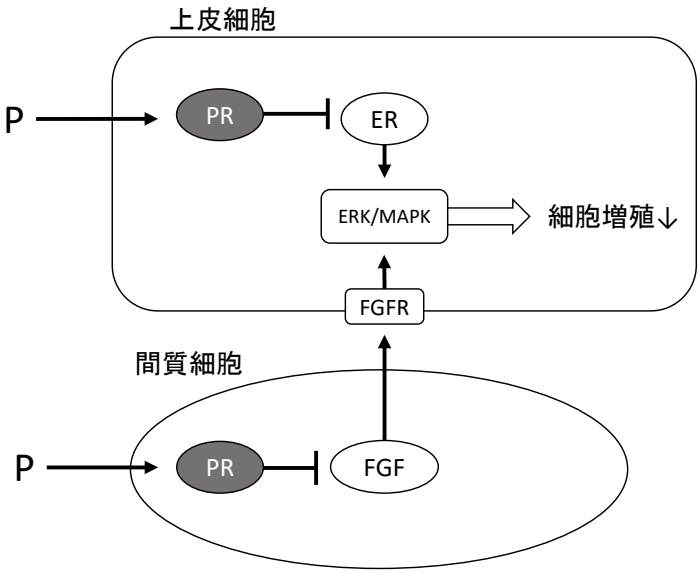


図 2.6.2-3 子宮内膜エストロゲン作用に対するプロゲステロンの拮抗作用（模式図）

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。

以上を総合すると、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。これらのことから、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。

2.6.2.7 図表

本文中の適切な場所に記載した。

2.6.2.8 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） Martin L, Finn CA. Hormonal regulation of cell division in epithelial and connective tissues of the mouse uterus. J Endocrinol. 1968;41:363-71. （4.3-05 参照）

3） Finn CA, Martin L. Endocrine control of gland proliferation in the mouse uterus. Biol Reprod. 1973;8:585-8. （4.3-06 参照）

4） Conti CJ, Gimenez-Conti IB, Zerbe GO, Gerschenson LE. Differential effects of estradiol-17 beta and progesterone on the proliferation of glandular and luminal cells of rabbit uterine epithelium. Biol Reprod. 1981;24:643-8. （4.3-07 参照）

5） Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Dupuis M, Buscato M, Vinel A, Guillaume M, et al. Effect of chronic estradiol plus progesterone treatment on experimental arterial and venous thrombosis in mouse. PLoS One. 2017;12:e0177043. （4.3-08 参照）

6） Alvizouri M. Effect of progesterone on experimental endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol. 1961;82:1224-7. （4.3-09 参照）

7） 土居剛. ホルモン変調下の実験的子宮体癌発生に関する形態学的研究. 産婦進歩. 1967;19:227-46. （4.3-10 参照）

8） 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）

9） 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）

FSN-011-01

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3　薬理試験概要表

富士製薬工業株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表 4
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3 副次的薬理試験 6
2.6.3.4 安全性薬理試験 6
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 6

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）
E	17α-Estradiol or 17β-Estradiol	17α-エストラジオール又は 17β-エストラジオール
P	Progesterone	プロゲステロン

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

一覧表

被験物質：プロゲステロン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号 a)	記載箇所	
					Vol.	Section
効力を裏付ける試験						
子宮内膜細胞増殖	マウス	皮下	Royal Veterinary College	Martin and Finn, 1968	4.3	4.3-05
子宮内膜細胞増殖	マウス	皮下	Royal Veterinary College	Finn and Martin, 1973	4.3	4.3-06
子宮内膜細胞増殖	ウサギ	筋肉内	University of Colorado Health Sciences Center	Conti et al., 1981	4.3	4.3-07
子宮内膜増殖症モデル	マウス	皮下	Université Toulouse	Valéra et al., 2017	4.3	4.3-08
子宮内膜増殖症モデル	ウサギ	筋肉内	Medical School of the Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo	Alvizouri, 1961	4.3	4.3-09
子宮内膜腺がんモデル	マウス	皮下	大阪大学医学部産科婦人科学教室	土居, 1967	4.3	4.3-10
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					

a) 公表論文については、著者名及び刊行年を表示する。

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：プロゲステロン

評価対象 となる組織	動物種	投与 方法	投与量 a)	動物数/群 b)	特記すべき所見	試験番号 c)
子宮内膜細胞増殖	マウス	皮下	E: 0～2.5 μg/マウス P: 0～1000 μg/マウス	5 又は 10/群	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た。	Martin and Finn, 1968
子宮内膜細胞増殖	マウス	皮下	E: 0.1 μg/マウス P: 500 μg/マウス	5 /群	エストロゲンによる子宮内膜上皮細胞の増殖亢進を同時投与で抑制した。	Finn and Martin, 1973
子宮内膜細胞増殖	ウサギ	筋肉内	E: 1 mg/kg P: 2.5 mg/kg	3 又は 6/群	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。	Conti et al., 1981
子宮内膜増殖症モデル	マウス	皮下	E: 80 μg/kg P: 8000 μg/kg	9~16/群	エストロゲンによる子宮重量の増加を抑制した。	Valéra et al., 2017
子宮内膜増殖症モデル	ウサギ	筋肉内	E: 1 mg/ウサギ P: 10～50 mg/ウサギ	6~9/群	エストロゲンによる子宮内膜増殖症の発症を抑制した。	Alvizouri, 1961
子宮内膜腺がんモデル	マウス	皮下	E: 0.03～0.39 μg/マウス P: 78～196 μg/マウス	34~53/群	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。	土居, 1967

a) E 及び P 併用時の一日当たり投与量を示す。E: 17α-エストラジオール又は 17β-エストラジオール、P: プロゲステロン。

b) 全試験とも雌性動物を使用した。

c) 公表論文については、著者名及び刊行年を表示する。

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。