

プロゲステロン膣坐剤の有効性と 日内変動を考慮した投与設計

中山アヤコ^{*1}, 富田史子¹, 齋木このみ¹, 近藤東臣²

砂田久一³, 岡本浩一³

星ヶ丘マタニティ病院薬局¹

星ヶ丘マタニティ病院産婦人科²

名城大学薬学部³

Clinical Efficacy of Progesterone Vaginal Suppository and Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Consideration of Circadian Rhythm

Ayako Nakayama^{*1}, Fumiko Tomita¹, Konomi Saiki¹, Haruomi Kondo²,

Hisakazu Sunada³ and Hirokazu Okamoto³

Department of Pharmacy, Hoshigaoka maternity Hospital¹

Department of Obstetrics and Gynecology, Hoshigaoka Maternity Hospital²

Faculty of Pharmacy, Meijo University³

[Received September 28, 2005]
[Accepted February 6, 2006]

We examined various pharmacokinetic parameters of progesterone (P) after its administration in a vaginal suppository to healthy females and compared these parameters with those after injection of P at different sites, in order to evaluate the effectiveness of the P vaginal suppository. The increase in the blood P concentration after administering it in the vaginal suppository was similar to that for injecting P (25 mg) into the gluteal region. Since the P vaginal suppository is a useful P preparation and can be readily used, it can be the dosage form of first choice in P replacement therapy. In addition, since our basic experiment suggested that there was a circadian rhythm in the blood P concentration, it may be possible to determine the optimum administration time for maintaining the blood P concentration based on this rhythm.

Key words — circadian rhythm, progesterone, pharmacokinetics, dosage form, vaginal suppository

緒 言

黄体ホルモンであるプロゲステロン(P)は妊娠の成立維持に重要なホルモンであり、黄体機能不全に伴う不妊症への投与は重要な薬物治療法のひとつである。特に体外受精時の黄体賦活法としてのゴナドトロピン注に続く黄体補充療法として、P投与はきわめて有用である。

現在、市販の剤形として使用されているのは、プレグナン系の合成P経口剤と天然Pの注射剤である。しかし、経口剤は肝臓での代謝により個体差が生じやすく、また、代謝物が高濃度となると、それらが血中のP値に影響を及ぼすため血中濃度と子宮内膜の増殖期から分泌期への変換が、必ずしも相関しない。一方、筋肉内注

射での投与も、血中のP値が非妊娠時黄体期の正常値(1.7~27ng/mL)を超える値になることが多いこと、連日投与による不便さや疼痛、神経障害・筋短縮症の危険を伴うなど、問題点が多い^{1,2)}。

そのため、臨床においては、経膣投与を試みるケースが増えている。経膣投与は血中濃度が概ね正常値範囲内に保たれること、また、比較的血中濃度が低くても子宮内膜の分泌期への変換を起こすといわれ、これは経膣投与が全身循環に到達する前に、子宮内膜に到達するためであるとの報告がある^{1,2)}。

P膣坐剤(P坐剤)は医薬品という剤形では市販されていないため、各施設での院内製剤となるが、特に、中小病院レベルでは技術的な問題もあり、製剤の十分な評価を行うことは難しい。前報³⁾にて著者らは院内製剤とし

* 愛知県名古屋市千種区井上町27; 27, Inoue-cho, Chikusa-ku, Nagoya-shi, Aichi, 464-0026 Japan

でのP坐剤の基礎的評価を行い、臨床に十分適用できることを確認した。

今回は、健常成人女性における各種体内動態を調べ、注射剤の投与部位別の比較とともにP坐剤の有効性を検討した。さらに、本研究中に生体Pの日内変動の存在を確認したため、それに合わせたP坐剤の投与計画も検討したので報告する。

実験方法

1. 試薬

主薬には、プロゲステロン(並木薬品(株))を使用した。基剤は、ホスコS-55[®](丸石製薬(株))を用いた。

注射剤は、プロゲホルモン25mg[®](持田製薬(株))、プロゲストン注50[®](富士製薬工業(株))を使用した。

2. 坐剤の調製

坐剤1本あたりの主薬含有量が189mg³⁾になるように主薬と基剤を混合して熔融したのち、澄明になるまで攪拌溶解する。これを1.35mLのコンテナ(丸石製薬(株))に注入し、放冷固化後冷暗所(約4℃)にて保存し1～3カ月のものを使用した。

3. 対象

ボランティアとして採用した健常成人女性(20代～40代)1～5名を被試験者とした。また、被試験者の基礎的・産婦人科的背景をTable 1に示す。なお、本研究にあたり当院倫理委員会に申請書を提出し、審議の結果承認を受けた。また、協力者全例に対し、本試験の意義および方法を十分説明の上、同意書に基づく同意を得て実施した。

4. 測定方法

以下の各試験項目において、経時的に肘静脈より血液1mLを採取し、3000rpm、5分間遠心分離し、血漿を分取した。血漿中のP値をエクレーシスプロゲステロンII(ロシュダイアグノスティックス)を用い⁴⁾、RIA法⁵⁾にて測定した。

5. 統計解析および薬物動態解析

測定結果の有意差検定は、統計処理ソフトJSTAT(株ベクター)を用い、T検定で行った。

薬物動態はモーメント解析法に基づいた薬物動態解析プログラム[®]を用いて算出した。

6. 測定項目

1) 黄体期における周期内変動と日内変動

周期内変動は被試験者2名において周期内で経日的に1日1回同時刻P値を測定した。

日内変動は被試験者5名11周期において黄体期中の1日(黄体期7日目前後)を選び、経時的に1日7～10回P値の測定を行った。

2) P坐剤の黄体期における体内動態

被試験者2名3周期において挿入直前を含め経時的に1日8回P値を測定した。測定は黄体期7日目前後に行った。

3) P注の投与部位と用量別体内動態

注射剤の投与部位の違いと用量の違いによる体内動態を確認するために、卵胞期において被試験者5名16周期に、25mgと50mgのP注を上腕部と臀部に筋肉内投与し、投与直前を含めて経時的に1日6～11回P値を測定した。

4) 坐剤と注射剤の比較

各種体内動態より坐剤と注射剤の比較を行った上で坐剤の有効性を検討した。

5) 日内変動を考慮した投与時間設計

被試験者1名に、上記データよりシミュレーションした投与時間で投与し、経時的に1日9回P値を測定した。

6) 当院での臨床データの解析

当院で黄体機能不全の治療および不妊治療を行った65症例における投与剤形別の各種データを抽出し検討した。

結果および考察

1. 黄体期における周期内変動と日内変動

黄体期におけるP値の周期内変動をFig. 1に、日内

Table 1. 被試験者の基礎的・産婦人科的背景

	年齢	既婚・未婚	妊娠回数 (回)	出産回数 (回)	生理周期 (日)	ホルモン 治療歴
A	47	既婚	2	2	28	—
B	27	未婚	0	0	28	—
C	24	既婚	0	0	35	—
D	48	既婚	2	2	30	—
E	28	既婚	2	2	28	—

変動を Fig. 2 に示す。周期内変動はほぼ文献値⁷⁾と一致し 7～9 日目にピークを示した。一般に、ホルモンは日内変動のあるものが多いが、P 値に関してそれを検討している文献は少ない。日内変動の存在は認めるも、特定のパターンは示さないといったもの⁸⁾や、非妊娠成人女性において日内変動はみられないとしている報告⁷⁾もあって明確ではない。

今回の測定においては、昼間から夕方あたりに P 値の低下が観察された。P 値は個人差が大きいため、Fig. 2 の各データについて、各時間毎の平均値を求めた

ところ、14時が最低に、20時が最高となったため、その2点において t 検定を行い、有意差が認められた ($P < 0.05$) ため、日内変動のあることが予想された。

日内変動の高低差は、 $9.6 \pm 6.1 \text{ ng/mL}$ (AV. $\pm$ S.D.) であり、予想以上に日内の血中濃度の幅を示した。P の非妊娠時黄体期の正常値は $1.7 \sim 27 \text{ ng/mL}$ といわれ、同一周期内でもかなりの幅を持つが、さらに今回、日内での変動の大きさが想定されたので、黄体補充療法の判定においては周期内の採血時期だけでなく採血日における時間の変動を考慮し、正確な評価のためにはより同条件下

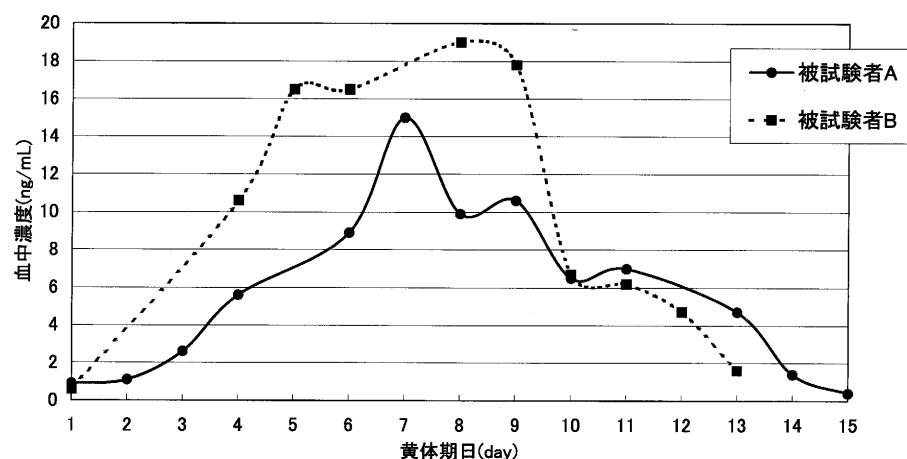


Fig. 1. 血中プロゲステロン濃度周期内変動

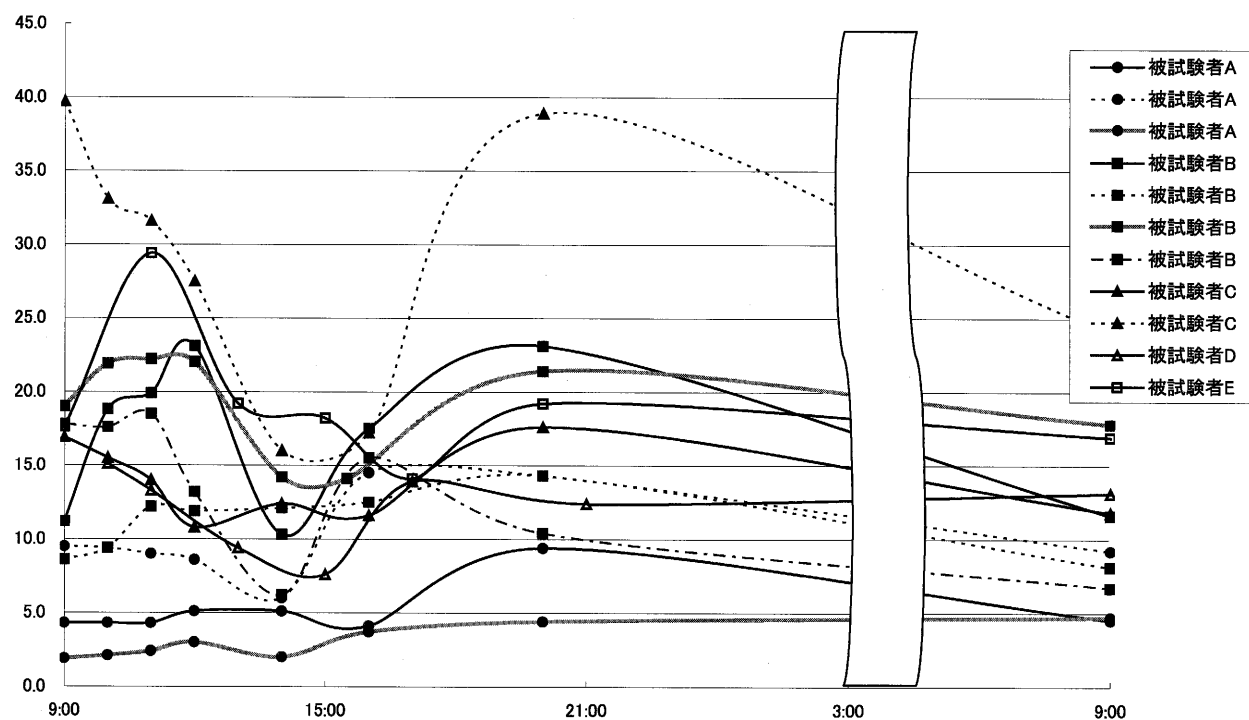


Fig. 2. プロゲステロン血中濃度上昇値日内変動

での採血を心がける必要がある。

2. P 坐剤の黄体期における体内動態

黄体期におけるP坐剤投与後のP値の推移をFig. 3に示す。自己P分泌と重なるために個体差および変動が認められる。Fig. 4はP坐剤投与の有効性をみるため、前日の非投与時におけるP値との比較を行ったものである。黄体期においては、1日毎に基礎値が大きく変化するため正確な評価は難しい。

被試験者Aの2例は、ともに自己Pの低い黄体期での投与であり、被試験者Bの1例は十分な自己Pの存在下での投与である。自己P値とP坐剤投与時のPの上昇値をFig. 5に示す。症例数が少ないため判断は難しいが、グラフから自己P値と上昇値の間に相関関係があると予想されたので、回帰直線を求めて相関関係の検定を行ったところ、有意な相関関係が示唆された(回帰直線： $y = -0.51x + 12.66$, 相関係数： -0.51 , $P < 0.05$)。

すなわち自己P値の低い場合(黄体機能不全時)には、正常に分泌されている時に比べて、P坐剤投与によりP値の上昇は大きくなると推測される。また、上昇の低い被試験者Bについても、卵胞期投与(自己Pがほとんどない周期)においては、十分な上昇をみているため、黄体期でのP坐剤によるP値の上昇値が、個体間の薬物吸収性の差ではなく、基礎P値の値に依存していると推察された。すなわち自己Pの十分な存在があると生体の恒常性が働き、生理学値の逸脱を抑えようするのではないかとと思われるが、今後の追加調査が必要である。

3. P 注の投与部位と用量別体内動態

P坐剤と注射剤との比較を行うため、当院における注射剤の投与量と投与部位での違いによる体内動態の差について検討した。Fig. 6は用量・投与部位別の体内動態を比較したものである。注射剤の問題点の一つに血中P値が正常値(1.7~27ng/mL)を大幅に超える値になることがあるが、今回の研究でも25mg投与の場合でさえ上腕部位では高値を示し、1例においては50ng/mLを超える値となった。しかし、臀部投与では上腕投与に比べて立ち上がりが遅く、最高値も低く、全体になだらかで安定した傾向がみられた。上腕と臀部では C_{max} の差が、25mg投与で27.5ng/mL、50mg投与で13.6ng/mLと予想以上の相違を生じた(25mg投与 $P < 0.01$, 50mg投与 $P < 0.05$)。T_{1/2}においても上腕投与の場合が7~8hrであるのに対して臀部投与では11~14hrとなっており、投与部位による体内動態の違いがみられた。これは血管分布の差による吸収への影響が考えられるため、今後の臨床使用では投与部位の検討が必要である。

次に同一投与部位での25mgと50mgの比較は、上腕部位で C_{max} の差が14.0ng/mL、臀部投与で27.9ng/mLとなり、いずれも用量依存的に有意な差がみられたが、臀部投与の方がより大きな差(上腕投与 $P < 0.05$, 臀部投与 $P < 0.01$)を示した。

以上の結果より、注射剤投与では、臀部投与がより安定な体内動態を示し、用量依存性においても上腕部投与より大きな差があり、P値の血中濃度維持を考えるならば、25mg臀部投与は有用と考える。しかし、筋肉注射の特に臀部への投与は坐骨神経の障害や大臀筋短縮症など問題点が多く残されており是非が問われる。

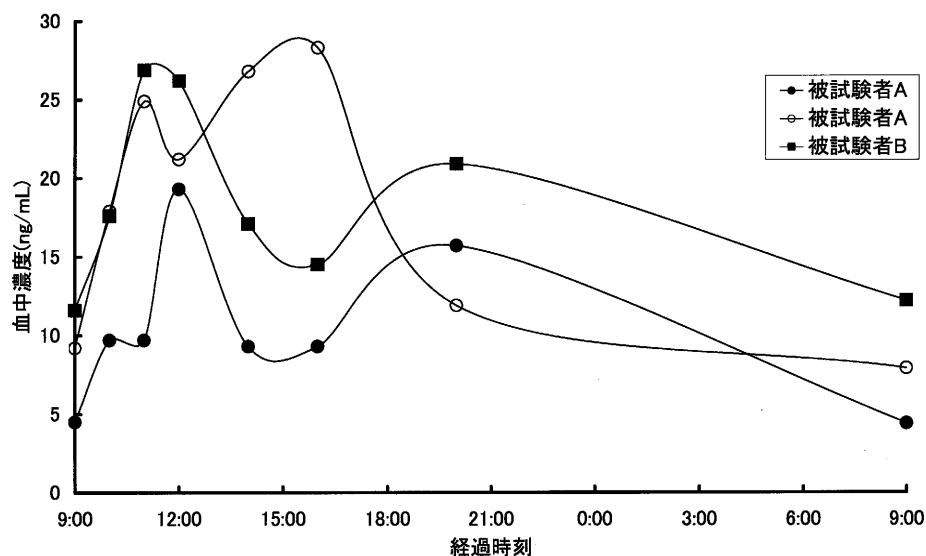


Fig. 3. 黄体期におけるプロゲステロン膣坐剤投与後のP値推移

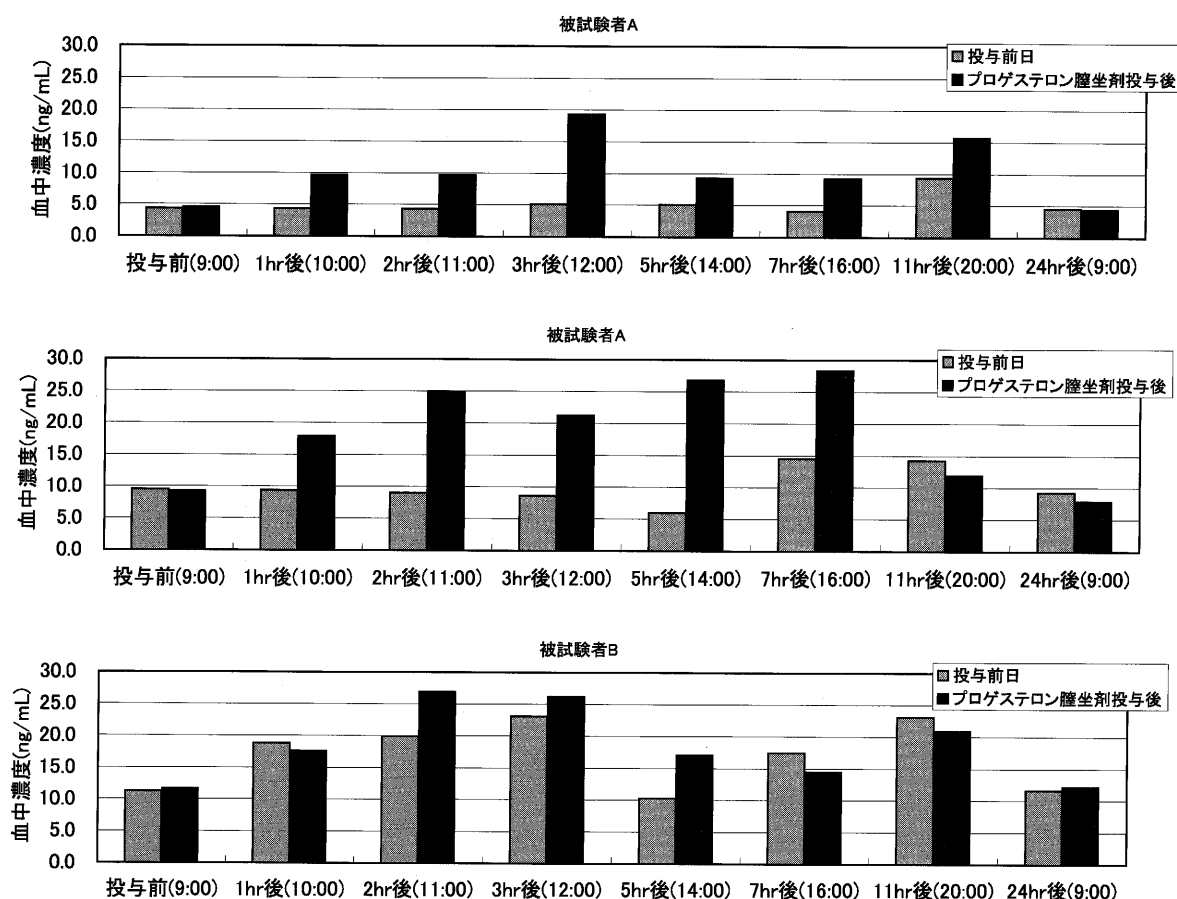


Fig. 4. 非投与時との比較

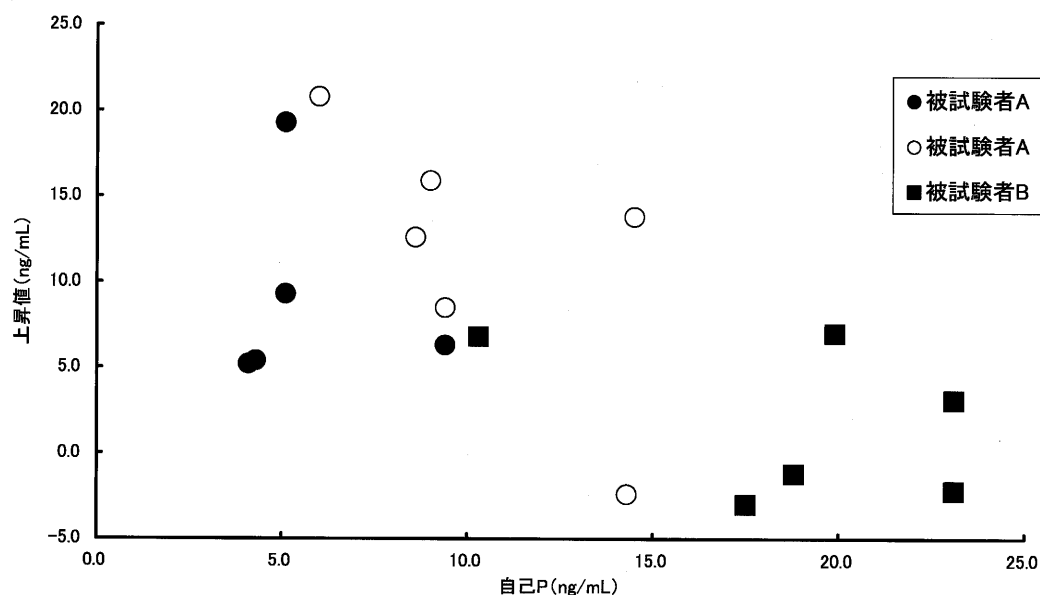


Fig. 5. 黄体期における自己PとP坐剤投与時のP上昇値

4. 坐剤と注射剤との体内動態の比較

各種条件下における体内動態のパラメータ比較を

Table 2 に示す. 卵胞期における坐剤の体内動態³⁾は注射剤上腕投与(Fig. 6)に類似するが, 有効濃度範囲で上腕

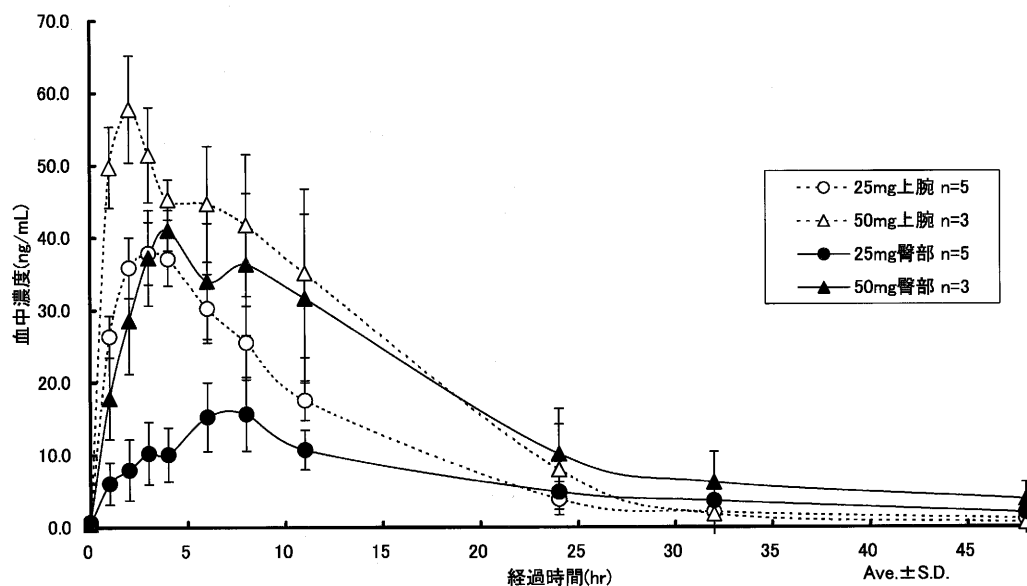


Fig. 6. 用量・部位別注射剤比較

Table 2. 坐剤・注射剤 体内動態パラメータの比較

	坐剤(189mg)	25mg注射剤 臀部投与	50mg注射剤 臀部投与	25mg注射剤 上腕投与	50mg注射剤 上腕投与
最高血中濃度到達時間 (T _{max})	2.8±0.5	7.6±0.9	5.7±2.5	3.2±1.9	2.3±0.6
最高血中濃度 (C _{max}) (ng/mL)	18.2±6.9	16.7±4.4	44.5±1.9	44.1±6.7	58.1±9.7
半減期 (T _{1/2}) (hr)	5.4±0.4	13.9±4.9	11.4±5.4	8.3±0.7	7.6±2.2
AUC (ng/mL・hr)	164.9±57.8	339.3±71.9	844.2±251.1	514.5±46.0	845.5±85.0

Ave.±S.D.

部ほど差がなく安定し、臀部投与と近い上昇率を示した。

すなわち、P 坐剤は注射剤の臀部投与に近い上昇率 (C_{max}) を持ち、注射剤のように通院することなく自己投与可能で、疼痛や前述のような危険性などもなく有用で使いやすい剤形であると考えられる。また、注射剤のデメリットを考える時、坐剤は膣への直接作用により血中濃度以上の効果が期待できるといわれており²⁾、十分に注射剤の代替え方法となる。今後は黄体補充療法の第一選択薬としても十分使用できると思われる。

5. 日内変動を考慮した投与時間設計

これまで理想的な黄体補充療法は、薬物投与により生理学的 P 値のレベルをできるだけ一定に保つことと考えられてきた^{1,9,10)}。海外では徐放性の膣ゼリーが発表されており、われわれも前報³⁾で血中濃度維持のための膣坐剤の徐放化製剤への方向性を報告したが、薬剤側での徐放化は未だ確立していない。そのため現状においては、1 日 2 回の使用を余儀なくされ、患者の負担は大き

く、正確な用法遵守は難しい。そこで今回は日内変動に合わせた投与時間設計を行った。

Fig. 7 は被試験者 B の自己 P 値が最低値を示す 14 時に坐剤の T_{max} がくるよう、午前 11 時に坐剤を投与した時のシミュレーションと実際に投与したときの推移である。これより有効濃度以上で安定した血中濃度の維持が可能となることが推測された。

シミュレーションと実測値のずれは、周期内の変動もあるが、前述したような生体内恒常性が働いているものと考えられる。

また一方、今回の研究で、これまで明確でなかった P の日内変動の存在が明らかになった。P 値自体に日内変動があるとするならば、P 値を一定に保つのではなく、ステロイドや甲状腺ホルモンのように生体リズムにそった分泌パターンとなるような投与方法が有効であるのかもしれない。また、今回の研究においては非妊娠時の体内動態であり、妊娠時における P 値の日内変動については調べていないため、同様の薬物動態を示すかどうか

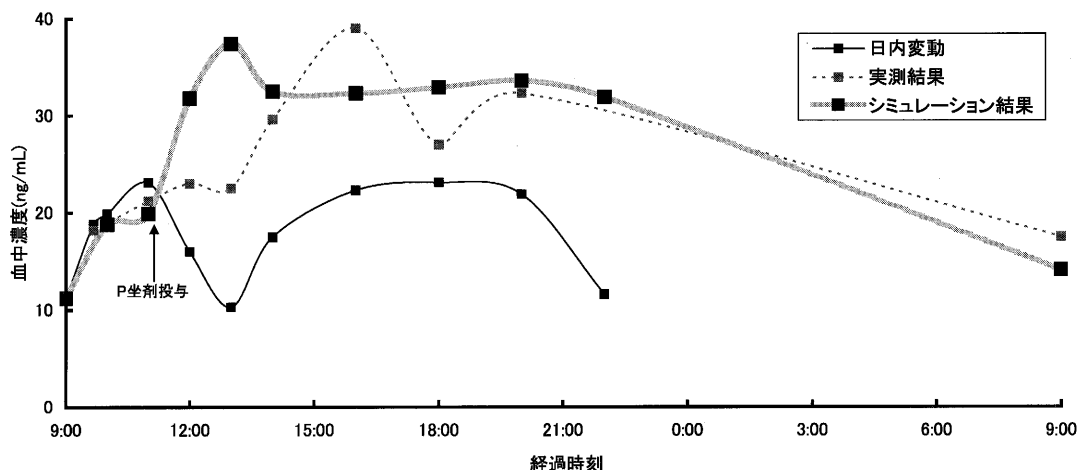


Fig. 7. 投薬シミュレーション

Table 3. 剤形別血中 P 値比較

薬剤	用法	症例数	平均値(ng/mL) ± S.D.		
			基礎値	薬剤使用時	上がり幅
膣坐剤	1本/1×1	47例	7.7 ± 5.4	17.4 ± 7.1	10.3 ± 7.5
注射 25mg	1A/1×1	11例	11.1 ± 8.4	20.1 ± 12.6	10.0 ± 8.9
注射 50mg	1A/1×1	7例	7.2 ± 4.6	19.0 ± 10.8	11.8 ± 7.9

は不明である。黄体機能不全や卵巣機能不全などの治療には健康成人女性の生体内リズムに合わせた薬剤の投与をすることで、より自然の周期が得られるのではないかと考える。一方、着床後における P 値は妊娠維持という機能上、やはりできるだけ一定に保つ投与設計が必要であるのかもしれない。患者の状態によってどちらがより臨床的効果を持つかということは今後の検討課題である。

これまで臨床投与において日内変動を念頭に置くことはなかったが、患者ごとの日内変動を確認した上で投与時間設計を行えば、より個々の生体内リズムに合わせた治療が可能となるであろう。しかし、臨床の場合において個々の日内変動を確認することは難しいため、今後は本研究で示された日内変動の結果を参考に P 値の落ち込みが昼から夕にあると想定し、投与時間を調整していきたいと考える。

なお、局所の副作用などで坐剤投与が難しい症例では、注射剤においても同様のシミュレーションが可能となる。

6. 当院での臨床データ解析

臨床研究でのデータを認識しつつこれまで当院で得られた臨床での薬物血中濃度の変化を調査した。Table 3 は当院外来における不妊症例の各剤形別の結果である。剤形間には差はみられなかったが、各剤形とも十分な上

昇を示している(各剤形とも $P < 0.01$)。今回の研究からもわかるように、P 値は自然周期内での変動が大きく正確な評価のためには、より同条件下での採血を心がける必要がある。そのため、これらのデータから剤形間の有意差についての正確な判定は難しいと思われる。

少子化の進む中、現在、不妊治療を受けている患者は年々増加しており、精神的にも経済的にも多くの負担を強いられている。また、不妊治療自体も多くの問題を抱えている。その中で治療の過程における薬物療法を、少しでも簡便に無理のない方法で提供していくことはわれわれ薬剤師の重要な使命である。

院内製剤の持つ問題点を考える時、製剤メーカーによる前向きな P 坐剤の開発を心から望みたい。

前報³⁾に続く今回の研究で、院内製剤としてのプロゲステロン膣坐剤の基礎的、臨床の有効性を確認し黄体補充療法の再評価ができたことは、中小病院の薬局にとって価値のあることだと認識している。これらの結果をもとに、今後より臨床に適した院内製剤の開発に努めたい。

謝辞 本研究にあたり多大なご協力をいただいた、名古屋市立大学大学院医学研究科先天異常・新生児・小児医学分野水野晴夫氏、当院看護師阪田真澄、永川清美両氏ならびにファルコバイオシステムズの川村淳一氏に深謝いたします。

引用文献

- 1) 岩田政則, 小宮幸子, 中村宏司, 木内雅和, 米谷芳枝, 安藤紀子, 平原史樹, 高山幸三, 徐放性プロゲステロン坐剤の物性と薬物吸収に対するカプリン酸ナトリウムの添加効果, 医療薬学, **27**, 137-142 (2001).
- 2) 神谷博文, 森若治, 東口篤司, 高階俊充, 芦原康氏, 田中恵美, 凍結受精卵移植時の内膜調整法, 臨婦産, **51**, 60-65 (1997).
- 3) 中山アヤコ, 愛知史子, 近藤東臣, 砂田久一, 米澤頼信, 島田泰拓, 中小病院における院内製剤の品質評価—プロゲステロン膣坐剤—, 医療薬学, **31**, 802-807 (2005).
- 4) 近藤雅彦, 丸本なぎさ, 佛原康典, 荒木年夫, 全自動電気化学発光免疫測定装置「ECLusys 2010」を用いたエストラジオール・プロゲステロン・テストステロンの基礎的検討, 医学と薬学, **44**, 365-372 (2000).
- 5) 金井泉, 金井正光, “臨床検査法提要”, 金原出版, 1996.
- 6) 田端健司, 山岡清, 貝原徳紀, 鈴木眞吾, 寺川雅人, 秦武久, Microsoft Excel®で利用可能なモーメント解析プログラム MOMENT (EXCEL), 薬物動態, **14**, 286-293 (1999).
- 7) 小松崎一則, 矢内原功, “臨床検査ガイド'93”, 文光堂, 1993, pp. 577-578.
- 8) 玉手健一, 高岡康男, 千石一雄, 石川睦男, 唾液中プロゲステロン測定の意義, 産婦人科の実際, **45**, 1279-1285 (1996).
- 9) 桑原惣隆, 黄体機能不全の診断と治療, 産婦人科治療, **69**, 162-167 (1994).
- 10) 岩田政則, 城武昇一, 平原史樹, 水口弘司, 町田良治, 永井恒司, プロゲステロン坐剤の臨床効果と徐放性二相坐剤の開発, 薬剤学, **53**, 148-154 (1993).