

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領(1998年9月)に準拠して作成

プロスタグランジンE₁誘導体制剤

劇薬

処方せん医薬品

プレグランディン[®] 膣坐剤 1mg

PREGLANDIN[®] Vaginal Suppositories 1mg

剤 形	膣坐剤
規 格 ・ 含 量	1個中 ゲメプロスト・1mg
一 般 名	和名：ゲメプロスト（JAN） 洋名：Gemeprost（JAN） gemeprost（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2008年10月6日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（販売名変更による） 発売年月日：2009年1月7日（販売名変更による）
開発・製造販売・ 発売・提携・販売会社名	製造販売：小野薬品工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

IF利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MRと略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
8. 混入する可能性のある夾雑物	7
9. 溶出試験	7
10. 生物学的試験法	8
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
12. 製剤中の有効成分の定量法	8
13. 力価	8
14. 容器の材質	8
15. 刺激性	8
16. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 吸収	14
4. 分布	14

5. 代謝	14
6. 排泄	15
7. 透析等による除去率	15
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
1. 警告内容とその理由	16
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	16
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	18
8. 副作用	18
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	21
15. その他の注意	21
16. その他	21
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 一般薬理	22
2. 毒性	22
X. 取扱い上の注意等に関する項目	
1. 有効期間又は使用期限	25
2. 貯法・保存条件	25
3. 薬剤取扱い上の注意点	25
4. 承認条件	25
5. 包装	25
6. 同一成分・同効薬	25
7. 国際誕生年月日	25
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
9. 薬価基準収載年月日	25
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	25
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
12. 再審査期間	26
13. 長期投与の可否	26
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	26
15. 保険給付上の注意	26
XI. 文献	
1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27
3. 問い合わせ窓口	28
XII. 参考資料	
主な外国での発売状況	29
XIII. 備考	
その他の関連資料	30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プレグランディン膣坐剤1mg（一般名：ゲメプロスト）は、子宮収縮作用及び頸管開大作用を有する生理活性物質プロスタグランジンE₁（PGE₁）を、後陰門蓋部からの局所投与を可能にしたPGE₁誘導体制剤である。

プロスタグランジン（PG）の研究は、1930年代Kurzrokらがヒト精液の子宮への作用、Goldblattらが精液中に降圧作用及び平滑筋収縮作用のある物質が存在するという報告に始まり、1960年以降BergströmやSjövallがPGE₂やPGF_{2α}の結晶化に成功し、1962年その構造を決定した。その後の研究により、PG類は生体のあらゆる組織に広く分布することが明らかになった。基礎的研究については、1963年にBergströmらによってPG類に生物活性のあることが報告されて以来、PG類の子宮平滑筋に対する研究が数多くなされ、PGE₂やPGF_{2α}はヒト摘出子宮筋を収縮し、妊娠子宮に対してはより感受性が高いことが判明した。さらに臨床的にも検討されその有効性が確認された。既に本邦では、産婦人科領域においてPGE₂やPGF_{2α}が陣痛・分娩の促進に使用されているが、特にPGF_{2α}は1976年に局所投与として子宮卵膜外投与による「治療的流産」が承認されている。

本剤は、子宮筋に特異的に作用し、子宮収縮作用及び頸管開大作用を有することから、局所投与可能な膣坐剤として小野薬品工業株式会社が開発したPGE₁誘導体制剤である。膣坐剤として後陰門蓋部から挿入することにより、妊娠中期において流産効果が認められ、1984年5月30日に「妊娠中期における治療的流産」の効能・効果で製造承認を得た。その後の市販後調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認められず、1991年12月12日に再審査を終了した。

なお、当初は「プレグランディン膣坐剤（1個中にゲメプロストを1mg含有する膣坐剤）」の販売名で承認を得ていたが、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日 医薬発第935号）の別添5「医療用医薬品の販売名の取扱い」で有効成分の含量を付した販売名が望ましいとされたことにより、2008年10月6日「プレグランディン膣坐剤1mg」と販売名の変更の承認を得た。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 生理活性物質プロスタグランジンE₁（PGE₁）を、後陰門蓋部からの局所投与を可能にしたPGE₁誘導体制剤である。
- (2) 子宮筋に特異的に作用し、子宮収縮作用及び頸管開大作用を有する。
- (3) 妊娠中期に後陰門蓋部からの挿入により、治療的流産に効果が認められる。
- (4) 承認時までの調査及び市販後調査において副作用集計の対象となった1,540例中384例（24.9%）について684件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは悪心100件（6.5%）、嘔吐120件（7.8%）、下痢114件（7.4%）、発熱165件（10.7%）等である。（再審査終了時）

なお、重大な副作用として、1) ショック、2) 子宮破裂、子宮頸管裂傷、子宮出血、3) 心筋梗塞が報告されている。

II. 名称に関する項目

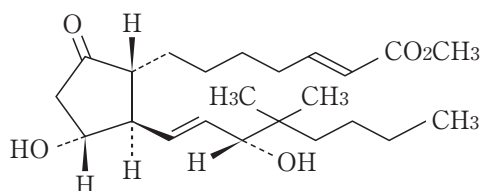
1. 販売名

- (1) 和名 プレグランディン膣坐剤1mg
(2) 洋名 PREGLANDIN Vaginal Suppositories 1mg
(3) 名称の由来 PregnancyとProstaglandinより命名

2. 一般名

- (1) 和名(命名法) ゲメプロスト (JAN)
(2) 洋名(命名法) Gemeprost (JAN)
gemeprost (INN)
(3) ステム プロスタグランジン類：-prost

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₃₈O₅

分子量：394.54

5. 化学名(命名法)

Methyl (*E*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(*E*)-(1*R*)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-1-octenyl]-5-oxocyclopentyl]-2-heptenoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：ONO-802

慣用名：16,16-Dimethyl-trans- Δ^2 -PGE₁ methyl ester

7. CAS登録番号

64318-79-2 (Gemeprost)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

毒薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色～微黄色の粘稠性のある液である。

(2) 溶解性

アセトニトリル、メタノール、エタノール（99.5）又はジエチルエーテルと混和し、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-37 \sim -47^\circ$ (0.1g、エタノール（99.5）、10mL、100mm)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

項目	条件 開始時	5℃	23℃	40℃	23℃	23℃	23℃	陽光ランプ	直射日光
		シリカゲル 窒素置換 遮光	シリカゲル 窒素置換 遮光	シリカゲル 窒素置換 遮光	54%RH 窒素置換 遮光	75%RH 窒素置換 遮光	93%RH 窒素置換 遮光	1800 lx シリカゲル 窒素置換	(4～5月) シリカゲル 窒素置換
期間		30カ月	8週間	2週間	8週間	8週間	8週間	8週間	2週間
外観	微黄色の 粘稠な液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	100	97.0	99.7	99.4	99.8	99.5	98.6	98.9	99.7

(定量値は開始時の量を100%として表した。)

(2) 強制分解による生成物

Ⅳ. 製剤に関する項目「8. 混入する可能性のある夾雑物」(P.7) 参照

4. 有効成分の確認試験法

局外規（2002年版）「ゲメプロスト」の確認試験法による

- (1) 本品5mgに硫酸2mLを加えて振り混ぜるとき、液はだいたい黄色を呈する。
- (2) 本品1mgをエタノール5mLに溶かし、m-ジニトロベンゼン試液3mLを加え、氷冷しながら水酸化カリウムのエタノール溶液（17→100）3mLを加えた後、氷冷して暗所に20分間放置するとき、液は紫色を呈する。
- (3) 本品のメタノール溶液（1→100000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長277～281nmに吸収の極大を示さない。また、この液10mLに水酸化カリウムのメタノール溶液（3→100）10mLを加え、15分間放置した液は波長277～281nmに吸収の極大を示す。
- (4) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の液膜法により測定するとき、波数3420 cm^{-1} 、1742 cm^{-1} 、1726 cm^{-1} 、1655 cm^{-1} 、1273 cm^{-1} 及び974 cm^{-1} 付近に吸収を認める。

5. 有効成分の定量法

局外規（2002年版）「ゲメプロスト」の定量法による

本品約0.1gを精密に量り、アセトニトリルに溶かして正確に50mLとする。この液5mLを正確に量り、内標準溶液5mLを正確に加え、試料溶液とする。別にゲメプロスト標準品を乾燥（シリカゲル、減圧、15時間）し、その約0.01gを精密に量り、アセトニトリル5mLに溶かし、内標準溶液5mLを正確に加え、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液2 μL につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するゲメプロストのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{ゲメプロスト (C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{) の量 (mg) = ゲメプロスト標準品の量 (mg) } \times \frac{Q_T}{Q_S} \times 10$$

内標準溶液 酢酸コルチコステロンのアセトニトリル溶液（1→500）

操作条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：215nm）

カラム：内径約5mm、長さ約15cmのステンレス管に5 μm の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25 $^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

移動相：メタノール／水／アセトニトリル混液（4：2：1）

流量：ゲメプロストの保持時間が約15分になるように調整する。

カラムの選定：ゲメプロスト標準品0.01g、8-*iso*ゲメプロスト、2-*cis*ゲメプロスト及び11-deoxy- Δ^{10} ゲメプロスト各標準品0.5mgずつをアセトニトリル5mLに溶かし、内標準溶液5mLを加えた液2 μL につき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、8-*iso*体、ゲメプロスト、2-*cis*体、11-deoxy- Δ^{10} 体の順に溶出し、それぞれのピークが完全に分離するものを用いる。

IV. 製剤に関する項目


1. 剤形

(1) 投与経路

経膣投与（後膣円蓋部へ挿入）

(2) 剤形の区別、規格及び性状

本品は定量するとき、表示量の90.0～110.0%に対応するゲメプロストを含む。

外形	長径 (mm)	最大胴径 (mm)	質量 (mg)	色調	識別コード
 (紡すい形の膣坐剤)	26	7.5	約800	白色～ 帯黄白色	0N0 802 (コンテナー)

(3) 製剤の物性

白色～帯黄白色の紡すい形の膣坐剤

溶融温度：32～36℃

(4) 識別コード

0N0 802 (コンテナー)

(5) 無菌の有無

該当しない

(6) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1個中 局外規 ゲメプロスト 1mg含有

(2) 添加物

日局 無水エタノール

ハードファット（基剤）

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

注)：保存温度が高い場合、有効成分は安定であっても、坐剤基剤の結晶形が変化し、溶融温度のバラツキが生じるため、5℃以下で保存すること。

(1) 長期保存試験

5℃、最終包装形態（コンテナ、シリカゲル入りアルミ袋、紙箱）

項目	期間	開始時	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月
外 観		帯黄白色の 紡すい形の坐剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)		100	97.7	95.0	94.6	92.9	90.6

(2) 温度安定性

1) 40℃、遮光、無包装状態（シリカゲル入りデシケーター）

項目	期間	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
外 観		帯黄白色の 紡すい形の坐剤	淡黄色の 粘稠な液	淡黄色の 粘稠な液	淡黄色の 粘稠な液	淡黄色の 粘稠な液
定量 (%)		100	95.5	91.6	90.6	87.1

2) 23℃、遮光、無包装状態（シリカゲル入りデシケーター）

項目	期間	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
外 観		帯黄白色の 紡すい形の坐剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)		100	97.7	96.1	93.7	92.0

(3) 湿度安定性

1) 23℃、54%RH、遮光、無包装状態（開放ガラス瓶）

項目	期間	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
外 観		帯黄白色の 紡すい形の坐剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)		100	97.0	94.5	93.5	89.1

2) 23℃、75%RH、遮光、無包装状態（開放ガラス瓶）

項目	期間	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
外 観		帯黄白色の 紡すい形の坐剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)		100	98.0	94.7	92.2	88.0

3) 23℃、93%RH、遮光、無包装状態（開放ガラス瓶）

項目	期間	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
外 観		帯黄白色の 紡すい形の坐剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)		100	96.7	93.4	90.2	85.6

(4) 光安定性

1) 直射日光 (4~7月)、無包装状態 (シリカゲル入りガラス瓶)

項目 \ 期間	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外 観	帯黄白色の 紡すい形の坐剤	淡黄色の 粘稠な液	淡黄色の 粘稠な液	微黄色の 粘稠な液
定量 (%)	100	83.2	63.8	51.6

2) 1800 lx (D125 陽光ランプ)、無包装状態 (シリカゲル入りガラス瓶)

項目 \ 期間	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
外 観	帯黄白色の 紡すい形の坐剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
定量 (%)	100	95.0	88.1	83.8	76.3

(定量値は開始時の量を100%として表した。)

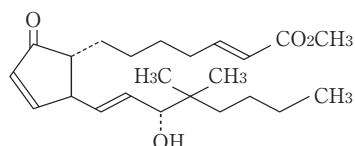
6. 溶解後の安定性

該当しない

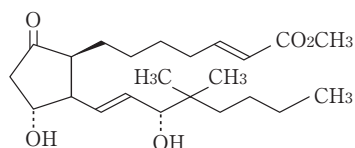
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

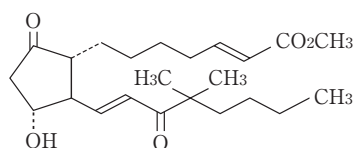
8. 混入する可能性のある夾雑物



16,16-Dimethyl-trans- Δ^2 -PGA₁ methyl ester



16,16-Dimethyl-trans- Δ^2 -8-iso-PGE₁ methyl ester



16,16-Dimethyl-trans- Δ^2 -15-dehydro-PGE₁ methyl ester

9. 溶出試験

[方法] 日局 溶出試験法 (パドル法) により試験を行う。

[条件] 回転数: 150回転/分

試験液: α -シクロデキストリンの0.05mol/L酢酸緩衝液 (pH5.5) 溶液 (1→100) 600mL

[溶出規格] 本品の60分間の溶出率30%以上。

10. 生物学的試験法

微生物試験

- (1) 細菌：本品1g中1000個以下
大腸菌群、緑膿菌及び黄色ブドウ球菌のいずれも検出しない
- (2) 真菌：本品1g中100個以下

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 硫酸中での呈色反応：硫酸と反応させるとだいたい黄色を呈する。
- (2) 活性メチレンの呈色反応（Zimmerman反応）
- (3) 紫外可視吸光度測定法：波長277～281nmに吸収の極大を示す。
- (4) 薄層クロマトグラフィー：ゲメプロスト標準品のスポットのRf値と一致する。

12. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

- 検出器：紫外吸光光度計（測定波長：215nm）
充填剤：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル
移動相：メタノール／水／アセトニトリル混液（32：15：8）

13. 力価

本剤の有効成分含量は、化学物質全体（ゲメプロスト）量と同一である。

14. 容器の材質

- コンテナ：ポリ塩化ビニル、ポリエチレン
袋：アルミ、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート

15. 刺激性

ラットにゲメプロスト0.125%、0.25%及び0.5%含有腔坐剤を腔内投与した腔粘膜刺激性試験¹⁾、ウサギにゲメプロスト0.5mg含有腔坐剤を塗布する皮膚一次刺激性試験²⁾、ウサギにゲメプロスト0.01、0.05、0.1、1、10、50及び100 μ gを滴下投与する眼粘膜刺激性試験³⁾において重篤な刺激性は認められなかった（P.24参照）。

16. その他

規制区分：劇薬、処方せん医薬品

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

妊娠中期における治療的流産

注：開発時～承認時～市販後の使用成績調査までは、現在とは異なり、妊娠中期とは「おおむね妊娠12週から同24週未満までをいう」と定義されていた（P.26参照）。

2. 用法及び用量

- (1) 通常1回ゲメプロストとして1mg（1個）を3時間毎に後陰門蓋部へ挿入する。
なお、1日最大投与量は5mg（5個）までとする。
- (2) 1日総量ゲメプロストとして5mg（5個）を投与し、効果の認められない場合は本剤の投与を中止し、翌日あるいは以降に投与を再開するか、あるいは他の方法に切り替える。
- (3) 本剤の投与開始後、有効陣痛が発来し、子宮内容物の排出が認められたとき、本剤の投与を中止する。
- (4) 症状及び経過に応じて適宜増減。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

- 1) 妊娠中期における治療的流産を目的として、本剤（ゲメプロスト1mg含有）を3時間毎に5回まで後陰門蓋部に挿入する二重盲検比較試験を行い、本剤の有用性が認められている。⁴⁾
- 2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、240例中215例（89.6%）に流産効果が報告されている。

〈臨床試験別有効率〉

	有効	無効	脱落	合計	有効率 (%)
二重盲検比較試験 ⁴⁾	51	8	0	59	86.4%
一般臨床試験 ^{5～12)}	164	14	3	181	90.6%
合計	215	22	3	240	89.6%

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験（第Ⅰ相試験）

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験（第Ⅱ相試験）

①前期第Ⅱ相非盲検試験

妊娠中期の人工妊娠中絶を行う妊婦を対象に、本剤100 μ g、250 μ g、500 μ g、1mgを3時間毎に5回投与した。治療的流産の成功率は100 μ g群0%（0/10例）、250 μ g群0%（0/7例）、500 μ g群52.5%（21/40例）、1mg群91.2%（31/34例）であり、1mg群以外は満足できるものではなかった。一方、副作用は100 μ g群0%（0/10例）、250 μ g群0%（0/7例）、500 μ g群22.5%（9/40例）、1mg群47.1%（16/34例）に認められたが、いずれも一過性で重篤なものではなかった。さらに1mgを1～2時間毎に5回投与を検討したところ、治療的流産の成功率は87.5%（7/8例）であったが、8例全例に下痢が発現し、また、悪心、嘔吐、発熱が各4例に、その他頭痛3例、腰痛2例、顔面紅潮1例が認められた。以上より、本剤の投与間隔を3時間とし、1回1mgを妊婦への負担も考慮し5回まで投与することが適切であると判断された。

注）本剤の用法・用量は、「通常1回ゲメプロストとして1mg（1個）を3時間毎に後陰門蓋部へ挿入する。なお、1日最大投与量は5mg（5個）までとする。」である。

②後期第Ⅱ相非盲検試験

治療的流産を必要とする妊娠中期の患者を対象に、本剤1mgを3時間毎に1日5回まで投与する多施設非盲検試験を実施した。治療的流産の成功率は、8例の翌日投与例も含み90.6% (164/181例)であった。一方、84例123件に副作用が認められ、副作用発現率は46.4%であった。主なものは下痢、嘔吐、悪心、発熱等で、いずれも一過性で重篤なものはなかった。^{5~12)}

高木 繁夫ほか：産婦人科の世界，33(8)：981，1981 他7論文

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験（第Ⅲ相比較試験）

治療的流産を必要とする妊娠中期の患者を対象に、本剤及びプラセボを3時間毎に5回まで後膣門蓋部に挿入する二重盲検比較試験を実施した。治療的流産の成功率は本剤群がプラセボ群より有意に高く、また、本剤群はプラセボ群に比し有意な頸管拡張作用が認められた。本剤群の副作用発現率は58.7% (37/63例)で、主なものは下腹痛、下痢、悪心、嘔吐、発熱等であり、発熱を認めた3例が投与を中止したが、いずれも一過性で重篤なものはなかった。また、次回月経発来についてはプラセボ群と差が無く、次回月経発来の遅延は認められなかった。⁴⁾

(注：本剤群には24週0日以上4例を含む)

〈総合効果〉

	著効 (完全排出)	有効 (子宮内容物 一部遺残)	無効	合計	有効率 (%)	検定	
						U	χ^2
本剤群	45	10	8	63	87.3	***	***
プラセボ群	1	0	61	62	1.6		

〈頸管拡張作用〉

	有	無	脱落	合計	有効率 (%)	検定	
						U	χ^2
本剤群	58	4	1	63	92.1	***	***
プラセボ群	6	55	1	62	9.7		

〈次回月経発来時期〉

	症例数	46日以内	47～60日以内	61日以上	不明	平均日数
本剤群	63	47 (74.6%)	10 (15.9%)	4 (6.3%)	2 (3.2%)	41.2日 (30～77日)
プラセボ群	62	46 (74.2%)	10 (16.1%)	6 (9.7%)	0 (0%)	45.3日 (24～147日)

***：p < 0.001

坂元 正一ほか：産科と婦人科，48(10)：1681，1981

3) 安全性試験

- ① 治療的流産を必要とする妊娠中期の患者42例に、本剤を後陰門蓋部に3時間毎に5回まで投与した。本剤の総投与量は2～3個の症例が多かったが、5個全量を用いた14症例について投与15時間までの脈拍、血圧、体温の変動を観察した。脈拍の平均値は投与前に比しわずかに下降を認めたが有意差はなかった。同様に血圧は収縮期圧、拡張期圧ともわずかに下降を認めたが、著明なものではなかった。体温は投与前 $36.5 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ から投与3時間後には $0.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、6時間後 $0.3 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ 、9時間後 $0.3 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ 、12時間後 $0.2 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ の上昇を示した。¹⁰⁾

浜田 悌二ほか：産婦人科の世界，**32**(7)：713，1980

- ② 治療的流産を必要とする妊娠中期の患者23例に、本剤を後陰門蓋部に1～2時間毎に投与し、本剤の使用前と使用後の臨床検査値を比較した。血液一般検査では12例で比較ができ、白血球数、赤血球数、Hb量、血小板数、出血時間、凝固時間とも異常が認められなかった。また、肝・腎機能検査は6例で比較ができ、AST (GOT)、ALT (GPT)、黄疸指数、BUN、ALP、LDHとも異常が認められなかった。¹³⁾

山本 政太郎ほか：日産婦関東連合会報，**32**：38，1980

注) 本剤の用法・用量は、「通常1回ゲメプロストとして1mg (1個) を3時間毎に後陰門蓋部へ挿入する。なお、1日最大投与量は5mg (5個) までとする。」である。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 治療的使用 (再審査結果)

○使用成績調査

全国の医療機関318施設より1,227例の症例を収集し、改善率は著効54.4% (667/1,227例)、有効以上91.4% (1,122/1,227例)であった。本剤の総投与量は1個 (1mg) 174例 (14.2%)、3個 (3mg) 以下793例 (64.6%)、5個 (5mg) 以下1,123例 (91.5%)であり、使用日数は1日1,067例 (87.0%)、2日146例 (11.9%)、3日以上14例 (1.1%)であった。一方、242例403件に副作用が認められ、副作用発現率は19.7%であった。主な副作用は発熱130例 (10.6%)、下腹部痛22例 (1.8%)の他、悪心26例、嘔気34例、嘔吐70例、下痢55例等の消化器障害136例 (11.1%)等であり、承認時までに認められていた副作用と同様であった。

●再審査結果

1990年8月に再審査申請を行った結果、1991年12月に『薬事法第14条第2項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ジノプロスト

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ゲメプロストは腔坐剤として後腔円蓋部に挿入することにより、子宮収縮作用と子宮頸管開大作用を示し、妊娠中期において治療的流産効果をあらわす。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 子宮平滑筋に対する作用

①ゲメプロストは子宮収縮作用を有し、妊娠20日目のラットにおける作用閾値量は腔内投与で10 μ g/kg、静脈内投与で0.2 μ g/kgである。また腔内投与における子宮収縮は徐々に発現し、その後規則的な収縮に移行する。¹⁴⁾

②ゲメプロストは妊娠50～120日目のニホンザルに対して、腔内に20 μ g/kg、静脈内に0.1～0.2 μ g/kg投与したとき子宮収縮作用を示す。¹⁵⁾

③ゲメプロストの子宮収縮作用（1 μ g/kg静脈内投与：ラット）はindomethacin、atropine、phentolamine、methysergideの前処置によって影響を受けず、papaverine、dibutyryl cyclicAMP、salbutamol及びverapamilにより抑制される。¹⁴⁾

2) 流産作用

①ウサギの妊娠初期（8及び9日目）にゲメプロスト0.5～1.0mg/kg、中期（15及び16日目）又は後期（24及び25日目）に0.05～1.0mg/kgを1日2回腹腔内投与したとき流産作用を示す。¹⁶⁾

②妊娠90～130日目のニホンザルにゲメプロスト1.0mgを坐剤として3時間間隔で2～6回腔内投与したとき流産作用を示す。¹⁷⁾

3) 子宮頸管開大作用

妊娠90～145日目のニホンザルにゲメプロスト1.0mgを坐剤として、また20 μ g/kgを溶液として3時間間隔で2～6回腔内投与したとき顕著な子宮頸管開大作用を示す。¹⁷⁾

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

治療的流産を必要とする妊婦に本剤を3時間間隔で連続投与し、血漿中濃度をガスクロマトグラフィー・質量分析（GC-MS）法で測定した。¹⁸⁾

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

治療的流産を必要とする妊婦6例に本剤を3時間間隔で連続投与した場合の最高血中濃度到達時間は1時間であった。¹⁸⁾

(3) 通常用量での血中濃度

治療的流産を必要とする妊婦6例に本剤を3時間間隔で連続投与すると、初回投与後の血中濃度は投与1時間後6ng/mLで最高を示し、3時間後では約1/3に減少する。2回投与後も、ほぼ同様の推移を示す。¹⁸⁾

〈参考〉

[5,6-³H] ゲメプロストを雌ラットに100 μ g/kg及び雌サルに200 μ g/kg皮下投与すると、ゲメプロスト（ONO-802）と活性代謝物ONO-781（P.15参照）の総和は、投与30分後に最高濃度に達し、また、半減期はそれぞれ49分と60分であった。

	Tmax (分)	Cmax (ng/ mL)	T _{1/2} (分)
ラット (100 μ g/kg) ¹⁹⁾	30	6.7 \pm 0.9	49
サル (200 μ g/kg) ²⁰⁾	30	64.7 \pm 22.3	60

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

〈参考〉

雌ラットに [5,6-³H] ゲメプロスト100 μ g/kgを皮下投与した場合の活性代謝物ONO-781（P.15参照）の吸収速度定数は3.9hr⁻¹であった。¹⁹⁾

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

〈参考〉

雌ラットに [5,6-³H] ゲメプロスト100 μ g/kgを皮下投与した場合の活性代謝物ONO-781（P.15参照）の消失速度定数は0.97hr⁻¹であった。¹⁹⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

- (1) 血液—脳関門通過性
該当資料なし

- (2) 胎児への移行性
該当資料なし

〈参考〉

妊娠（20日目）ラットに〔5,6-³H〕ゲメプロストを経膈投与した24時間後に、胎児消化管と肝臓に極微量の放射能を認めた。

- (3) 乳汁中への移行性
該当資料なし

- (4) 髄液への移行性
該当資料なし

- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし

〈参考〉

雌ラットに〔5,6-³H〕ゲメプロスト100 μ g/kgを静脈内投与した場合、投与1時間後の臓器分布は小腸（37.0%）、皮膚（22.9%）、肝臓（6.5%）、大腸（1.7%）、胃（1.7%）、腎臓（1.6%）であり、その他の臓器は1%以下であった。²¹⁾

また、雌ラットに〔5,6-³H〕ゲメプロストを経膈投与した場合においても同様の傾向を示した。²²⁾

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路

雌ラットに〔5,6-³H〕ゲメプロストを皮下投与した場合、本剤の胆汁中主要代謝物は16,16-Dimethyl-trans- Δ^2 -PGB₁であった。一方、尿及び糞中主要代謝物は16,16-Dimethyl-trans-2,3-dinor-PGF_{1 β} であるので、本剤は主に肝臓で β 酸化を受けて α 側鎖が短縮されるとともに、五員環の異性化、C-9位のカルボニル基の還元等を受けて代謝されると推察される。²³⁾

- (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

本剤は主に肝臓で一般の脂肪酸同様 β 酸化を受けて α 側鎖が短縮されるとともに、 ω 鎖末端の酸化、五員環の異性化、C-9位のカルボニル基の還元等を受けて代謝されるが、15位の水酸基を酸化しケト基とする prostaglandin 15-hydroxy dehydrogenase と13位の二重結合を還元する prostaglandin- Δ^{13} -reductase の作用は受けない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

妊娠（20日目）ラットの子宮収縮作用で比較すると、本剤の主要血中代謝物であるONO-781（16,16-Dimethyl-trans- Δ^2 -PGE₁：ゲメプロストのメチル エステルのないフリー体）は、ゲメプロストと同程度又はやや強い作用を有している。一方、尿及び糞中主要代謝物である16,16-Dimethyl-trans-2,3-dinor-PGF_{1 β} の活性は1／1,000～2,000以下であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「2. 薬物速度論的パラメータ」の項（P.13）参照

6. 排泄

(1) 排泄部位

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

〈参考〉

雌ラットに〔5,6-³H〕ゲメプロスト100 μ g/kgを静脈内投与した場合、投与24時間後までに尿中に14.4%、糞中に36.6%が排泄された。残りの放射能はゲメプロストの β 酸化のとき生成されるトリチウム水として検出されたので、本剤は速やかに体外に排出されると推察された。²¹⁾

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

子宮破裂、子宮頸管裂傷が発現することがあるので、用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。

(解説)

妊娠中期における治療的流産においては子宮破裂、頸管裂傷、異常出血等が併発しやすいといわれているが、本剤の使用時にも11年間で7例の同様な報告がなされ、1995年12月に重大な副作用に「子宮破裂、子宮頸管裂傷」を記載し、慎重投与の項(3)、重要な基本的注意の項(5)を追記した。しかし、その後2例の報告があり、なお一層の注意を喚起するため1996年12月に「警告」の新設、重要な基本的注意の項(2)及び(6)の追記、「相互作用」の新設とともに、緊急安全性情報の配布を実施した。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (1) 前置胎盤、子宮外妊娠等で操作により出血の危険性のある患者〔経膈分娩ができず、大量出血のおそれがある。〕
- (2) 骨盤内感染による発熱のある患者〔炎症、感染を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- (1) 経膈分娩が不可能で、大量出血により生命の危険にさらされる可能性があるため禁忌と設定した。
- (2) 本剤の用法である「経膈投与（後膈円蓋部へ挿入）」の手技が、炎症、感染を増悪させるおそれがあるため設定した。
- (3) 本剤は生体内の生理活性物質プロスタグランジンの誘導体ではあるが、ショックや過敏症の副作用報告があり、薬剤を使用する上での一般的注意として設定した。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

記載なし

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

記載なし

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 緑内障、眼圧亢進のある患者〔類似化合物のプロスタグランジンE₁で眼圧を上昇させる作用が報告されている。²⁴⁾〕
- (2) 頸管炎、膣炎のある患者〔炎症、感染を増悪させるおそれがある。〕
- (3) 帝王切開又は子宮切開等の既往歴のある患者〔子宮が脆弱になっていることがあり、過度の子宮収縮による破裂の危険がある。〕
- (4) 多胎妊娠、経産婦の患者〔子宮が脆弱になっていることがあり、過度の子宮収縮による破裂の危険がある。〕

(解説)

- (1) 現時点で眼圧亢進に関する副作用の報告はないが、動物実験において本剤の類似化合物のプロスタグランジンE₁を0.79 μ g/分でウサギ耳静脈より持続静注すると、眼圧は投与開始後上昇し始め、投与終了後は速やかに回復したという報告があるため設定した。
- (2) 本剤の用法である「経膣投与（後膣円蓋部へ挿入）」の手技が、炎症、感染を増悪させるおそれがあるため設定した。
- (3)～(4) 本剤の有効性、安全性は感受性に個人差があり、妊娠ステージ、頸管の成熟度等によっても異なる。従って、患者の状況を十分に観察し、有益性と危険性を考慮した上で、慎重に適応を選択して使用すること。多胎妊娠や経産婦、帝王切開又は子宮切開既往歴のある患者のように子宮筋層に脆弱部位があったり、頸管の伸展が不良な場合には、子宮破裂や頸管裂傷の発現する可能性が高くなることから設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は母体保護法指定医師が投与すること。
- (2) 本剤の投与（挿入）は、入院のうえ救急処置のとれる準備を行い、厳重な監視のもとで行うこと。
- (3) 本剤は生児を出産する際の分娩誘発には使用しないこと。
- (4) 本剤投与により子宮内容物の排出が認められた後、器械的子宮内容清掃術を必要とする場合があることに留意すること。
- (5) 中期中絶時に併発しやすい諸異常（子宮破裂、頸管裂傷、異常出血等）を予測し、本剤挿入のたびに子宮収縮の状態と子宮頸部の軟化度、頸管の開大度、血性分泌物の量、子宮内容物の排出の程度を注意深く観察すること。また、場合によってはラミナリア杆等を挿入し、頸管を開大させた後、本剤を投与すること。
- (6) 子宮内容物排出後は慎重に内診を行い、子宮破裂、頸管裂傷のないことを確認すること。

(解説)

- (1) 本剤の適応は「妊娠中期における治療的流産」に限定されていることから設定した。さらに本剤は「医薬品製造業者→卸売業者→指定医師又は指定医師のいる医療機関のルートのみを通じて販売されるものである。」、「薬局での販売等を行われない」等とされている（1984年5月30日付 衛発第371号・薬発第376号、1996年9月25日付 薬発第874号・児発第831号）。
- (2)、(5)、(6) 子宮破裂、子宮頸管裂傷等の発現はまれではあるが、ひとたび発現すると重篤な経過をたどることが多いため、発生の予防、又は発生時の早期発見・適切な処置に特に留意する必要があるため設定した。
- (3) 本剤の臨床試験は、治療的流産を必要とする妊娠中期の患者のみを対象に実施されており、胎児への影響は全く検討されていないことから設定した。

- (4) 本剤の第Ⅲ相二重盲検比較試験において、63例中55例（87.3%）と高い治療的流産の成功率を示したが、胎児・胎盤の完全排出45例、子宮内容物一部遺残10例であり、個々の症例においては器械的子宮内容清掃術を必要とする場合があることから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

記載なし

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン ジノプロスト (PGF _{2α})	子宮収縮が異常に強くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を使用することにより作用を増強する。

(解説)

類似の作用を持つオキシトシン、ジノプロストとの併用は、子宮収縮が相乗効果により異常に強くなる可能性があるため設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの調査及び市販後調査において副作用集計の対象となった1,540例中384例（24.9%）について684件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは悪心100件（6.5%）、嘔吐120件（7.8%）、下痢114件（7.4%）、発熱165件（10.7%）等であった。（再審査終了時）

1) 重大な副作用

- ①ショック（頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ②まれに（0.1%未満）子宮破裂、子宮頸管裂傷、子宮出血があらわれることがある。
- ③外国で本剤により心筋梗塞（頻度不明※）があらわれたとの報告がある。

2) その他の副作用

	5～15%未満	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		血圧上昇、血圧降下、心悸亢進	
過敏症		発疹、かゆみ等	
消化器	嘔吐、下痢、悪心		
その他	発熱	頭痛、下腹部痛、腰痛、めまい、顔面潮紅、悪寒	のぼせ感

※：頻度不明は自発報告又は海外での報告による。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(注) J-ART (医薬品副作用用語集) で作成。各副作用名は基本語で示した。

	承認時までの調査	承認時以降の調査	合計
調査症例数	313例	1227例	1540例
副作用発現症例数(%)	142例(45.37)	242例(19.72)	384例(24.94)
副作用発現件数	281件	403件	684件
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	1例(0.32)	4例(0.33)	5例(0.32)
かゆみ	1件(0.32)	1件(0.08)	2件(0.13)
陰部癢痒症	—	1件(0.08)	1件(0.06)
発疹	—	2件(0.16)	2件(0.13)
中枢・末梢神経系障害	2例(0.64)	2例(0.16)	4例(0.26)
めまい	2件(0.64)	1件(0.08)	3件(0.19)
眩暈	—	1件(0.08)	1件(0.06)
自律神経系障害	—	1例(0.08)	1例(0.06)
発汗	—	1件(0.08)	1件(0.06)
精神障害	1例(0.32)	—	1例(0.06)
興奮性	1件(0.32)	—	1件(0.06)
消化管障害	99例(31.63)	136例(11.08)	235例(15.26)
悪心	40件(12.78)	26件(2.12)	66件(4.29)
嘔気	—	34件(2.77)	34件(2.21)
嘔吐	50件(15.97)	70件(5.70)	120件(7.79)
下痢	59件(18.85)	55件(4.48)	114件(7.40)
食欲不振	—	1件(0.08)	1件(0.06)
口渇	—	1件(0.08)	1件(0.06)
心・血管障害(一般)	6例(1.92)	11例(0.90)	17例(1.10)
血圧上昇	3件(0.96)	5件(0.41)	8件(0.52)
高血圧	—	1件(0.08)	1件(0.06)
血圧低下	—	2件(0.16)	2件(0.13)
血圧降下	3件(0.96)	3件(0.24)	6件(0.39)
心拍数・心リズム障害	3例(0.96)	1例(0.08)	4例(0.26)
心悸亢進	3件(0.96)	—	3件(0.19)
脈拍数増加	—	1件(0.08)	1件(0.06)
呼吸器系障害	—	1例(0.08)	1例(0.06)
呼吸困難	—	1件(0.08)	1件(0.06)
泌尿器系障害	—	2例(0.16)	2例(0.13)
頻尿	—	2件(0.16)	2件(0.13)
女性生殖(器)障害	—	1例(0.08)	1例(0.06)
子宮頸管裂傷	—	1件(0.08)	1件(0.06)
一般的全身障害	78例(24.92)	169例(13.77)	247例(16.04)
悪寒	—	10件(0.81)	10件(0.65)
頭痛	22件(7.03)	4件(0.33)	26件(1.69)
頭重(感)	—	2件(0.16)	2件(0.13)
低体温	—	1件(0.08)	1件(0.06)
大腿痛	—	1件(0.08)	1件(0.06)
腰痛	7件(2.24)	6件(0.49)	13件(0.84)
発熱	35件(11.18)	130件(10.59)	165件(10.71)
微熱	—	2件(0.16)	2件(0.13)
全身倦怠(感)	—	1件(0.08)	1件(0.06)
腹痛	—	2件(0.16)	2件(0.13)
下腹部痛	32件(10.22)	22件(1.79)	54件(3.51)
顔面潮紅	22件(7.03)	11件(0.90)	33件(2.14)
全身熱感	—	1件(0.08)	1件(0.06)
のぼせ感	1件(0.32)	—	1件(0.06)

(再審査終了時の集計)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

市販後の使用成績調査1,227例における背景別副作用発現率は次の通りである。

		症例数	副作用発現 症 例 数	副作用 発現率	χ^2 検定	
総 計		1227	242	19.7%	—	
年 齢	15歳未満	1	0	0.0%	N.S.	
	15～19歳	116	31	26.7%		
	20～24歳	274	61	22.3%		
	25～29歳	318	59	18.6%		
	30～34歳	236	47	19.9%		
	35～39歳	192	29	15.1%		
	40歳以上	90	15	16.7%		
使用期間 (累積)	1日	1227	223	18.2%]*	
	2日	160	16	10.0%		
	3日以上	14	3	21.4%		
一日平均 投 与 量	1mg以下	176	15	8.5%]***	
	1.1～3mg以下	701	127	18.1%		
	3.1mg以上	350	100	28.6%		
妊娠週数	12～16週未満	399	81	20.3%	N.S.	
	16～20週未満	470	86	18.3%		
	20～24週未満	358	75	20.9%		
帝王切開 の 既 往	無	1161	227	19.6%	N.S.	
	有	52	10	19.2%		
	不明・未記載	14	5	36.7%	—	
合併症	無	855	164	19.2%	N.S.	
	有	372	78	21.0%		
	内 訳	心疾患	34	7	20.6%	—
		腎疾患	45	12	26.7%	
		肝疾患	10	1	10.0%	
		高血圧疾患	25	4	16.0%	
		糖尿病	11	2	18.2%	
		精神病	35	9	25.7%	
		感染症	56	9	16.1%	
		血液疾患	30	12	40.0%	
その他	169	33	19.5%			
経産回数	0回	554	124	22.4%	N.S.	
	1回	242	45	18.6%		
	2回	265	46	17.4%		
	3回	115	19	16.5%		
	4回	25	3	12.0%		
	5回以上	11	1	9.1%		
	不明	15	4	26.7%	—	
経妊回数	0回	338	73	18.8%	N.S.	
	1回	249	56	22.5%		
	2回	240	46	19.2%		
	3回	171	34	19.9%		
	4回	81	15	18.5%		
	5回以上	78	12	15.4%		
	不明	20	6	30.0%	—	

* : P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001、N.S. : 有意差なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤は生体内の生理活性物質プロスタグランジンの誘導体であり、また、動物での抗原性試験で特異抗体の産生も認められていないが、ショックや過敏症の副作用報告があり薬剤アレルギーの可能性も否定できない。本剤の投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。十分な問診と救急処置のとれる準備を行い、また、過去に本剤に対する過敏症歴を有する患者には絶対に投与しないこと。

9. 高齢者への投与

記載なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

記載なし

11. 小児等への投与

記載なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

記載なし

13. 過量投与

記載なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

記載なし

15. その他の注意

記載なし

16. その他

記載なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理²⁵⁾

マウス、ラット、モルモット、ウサギを用いて一般症状、中枢神経系、消化器系、摘出平滑筋、泌尿器系、血液凝固・線溶系に対する作用を検討したが、子宮平滑筋に作用を及ぼす量では、特に問題となるような著明な作用は認められなかった。

(1) 一般症状に対する作用

マウス、ラット及びウサギにおける静脈内、皮下又は経腔投与で軟便、下痢、四肢や耳介の紅潮、呼吸促進又は抑制、自発運動の減少等の諸症状を示した。

(2) 中枢神経系に対する作用

マウスにおけるtail pinch法による鎮痛作用及び抗薬物痙攣作用は認められなかったが、ラットの200 μ g/kg以上の皮下投与でpentobarbital Naの睡眠時間延長作用、マウスの10～100 μ g/kg皮下投与で酢酸stretching抑制作用、ラットの100～500 μ g/kg皮下投与で体温下降作用及びラットの100 μ g/kg以上の皮下投与でtraction testによる筋弛緩作用を示した。

(3) 消化器系に対する作用

ラットの1～10 μ g/kg静脈内投与によるpentagastrin刺激胃酸分泌の抑制作用、10～100 μ g/kg皮下投与による下痢作用及び10 μ g/kg以上の皮下投与や500 μ g/kg以上の経腔投与で腸管輸送能亢進作用を示した。下痢作用と腸管輸送能亢進作用はloperamideによって抑制された。

(4) 摘出平滑筋に対する作用

モルモットの摘出平滑筋に対しては、胃、回腸及び結腸縦走筋で収縮作用、気管筋に対しては弛緩作用を示した。消化管平滑筋に対するゲメプロストとatropine、diphenhydramine、methysergideとの併用試験では、回腸のみatropineで有意の抑制を受けた。また、気管筋における作用はpropranololの影響を受けなかった。

(5) 泌尿器系に対する作用

ラットの泌尿器系に対しては、3～1,000 μ g/kg皮下投与6時間の排尿量に影響を示さなかった。

(6) 血液凝固・線溶系に対する作用

ラットとウサギを用いた*in vitro*試験系における総プラスミン活性、活性部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間に無影響であったが、血漿濃度として1 μ g/mL以上で血漿カルシウム再加時間の延長とフィブリン塊退縮の阻害、0.001と0.01 μ g/mLでADPによる血小板凝集促進、0.1 μ g/mL以上で凝集阻害作用が認められた。*ex vivo*試験系においてはADPによる血小板凝集能にのみ作用を示し、10 μ g/kg皮下投与群に促進作用、1,000 μ g/kg投与群に阻害作用が認められた。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性試験 (LD₅₀、mg/kg)²⁶⁾

経路	動物		マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
経口	59.0	62.5	56.5	60.0		
皮下	36.7	32.5	22.6	24.3		
静脈内	30.8	29.5	28.6	28.6		
腔内	—	36.0	—	32.5		

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

ラットにゲメプロスト0.5、4、32、250及び2,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を30日間皮下投与、10、50、250、1,250及び6,250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を30日間腔内投与した試験で、共に高用量投与の2群において自発運動の減少、四肢・耳介・口腔周囲の紅潮、軟便又は下痢が認められたが、低用量投与群では異常は認められていない。また、腔内投与では最大投与群で外部生殖器の腫脹、脾臓における髓外造血、血小板減少を認めたが、その他の著変は認められなかった。²⁶⁾

2) 慢性毒性試験

ラットにゲメプロスト20、100、250及び1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を26週間皮下投与した試験で、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群で末梢血管の拡張、下痢、多尿、筋弛緩が、1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群ではさらに正向反射の減弱、鎮静が認められた。また100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群に副腎・肝臓・肺臓重量の増加が、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群ではさらに卵巣・甲状腺重量の増加が認められたが、剖検、病理組織所見とも薬剤投与による異常は認められなかった。²⁷⁾

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠初期投与試験

ラットの妊娠初期（妊娠0～7日目）に31.25、62.5、125、500、1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を腔内投与した試験で、1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群においてのみ母体の体重増加の抑制、摂餌量減少、摂水量増加、自発運動低下、軟便あるいは下痢等が認められたが死亡例はなかった。また、着床阻害作用によると考えられる妊娠不成立数の増加を認めた。胎児に対する影響は、着床数の減少が認められたが、催奇形作用、発育抑制作用は認めなかった。²⁸⁾

2) 器官形成期投与試験

- ①ラットの器官形成期（妊娠6～15日目）に125、500及び1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を腔内投与した試験で、500及び1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群において母体の体重増加の抑制が認められたが、胎児所見に異常は認められず、出生児（F₁）の発育や生殖能力等にも影響は認められなかった。²⁹⁾
- ②ウサギの器官形成期（妊娠6～18日目）に12.5、62.5及び250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を腔内投与した試験で、母体の体重増加の抑制、母体の死亡率の増加、流産率の増加が認められた。胎児に対する影響は、胎児死亡率の増加が認められたが、催奇形作用は認められなかった。³⁰⁾

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットの周産期及び授乳期（妊娠17日目～出産後20日目）に20、100、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を腔内投与した試験で、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群において母体の体重増加の抑制、死産児数の増加が認められたが、本剤投与による流産作用は認められなかった。出生児（F₁）に対する影響は、出産後4日目までの児の死亡率の増加と哺育率の低下が認められたが、離乳時まで生存した児はそれ以降死亡しなかった。出生児（F₁）の生殖機能及び胎児（F₂）には影響は認められなかった。³¹⁾

以上、本剤の母体に対する体重増加の抑制、本剤の有効性と関連すると考えられる着床阻害、妊娠持続に対する阻害、死産児数の増加、哺育率の低下が認められたが、いずれの試験も催奇形作用は認められず、出生児の発育や生殖能力にも影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性試験

赤毛ザルを用いた自発的摂取誘発による依存性試験において、ゲメプロスト0.01、0.04、0.64及び2.56 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与で依存性は認められなかった。³²⁾

2) 抗原性試験

ウサギへの感作後の血液又は血清を用い、histamine遊離試験、沈降反応、寒天ゲル内沈降反応、受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応を行ったが、いずれも特異抗体を認めなかった。²⁵⁾

3) 変異原性試験

枯草菌を用いたRec Assay³³⁾ 及びサルモネラ菌と大腸菌を用いたAmes test³⁴⁾ のいずれにおいても変異原性は認められなかった。

4) がん原性試験

本剤は臨床的に長期間投与されることはなく、変異原性試験の結果が陰性であったことから実施しなかった。

5) 局所刺激性試験

① 腔粘膜刺激性

ラットを用いてゲメプロスト0.125%、0.25%及び0.5%含有腔坐剤を、3時間間隔で5回腔内投与した試験で、腔粘膜に対する重篤な刺激性は認められなかった。¹⁾

② 皮膚一次刺激性

ウサギ背部の有傷及び無傷の皮膚にゲメプロスト0.5mg含有腔坐剤を塗布する試験で、重篤な刺激性は認められなかった。²⁾

③ 眼粘膜刺激性

ウサギを用いてゲメプロスト0.01、0.05、0.1、1、10、50及び100 μg を滴下投与した試験で、重篤な刺激性は認められなかった。³⁾

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示（2年）。（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

シリカゲル入りの遮光した気密容器

冷所（5℃以下）保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

劇薬

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

本剤は母体保護法指定医師のみが使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

プレグランディン膣坐剤1mg：5個

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ジノプロスト、オキシトシン、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩

7. 国際誕生年月日

1984年5月30日「国内開発」

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

（旧販売名）プレグランディン膣坐剤

製造承認年月日：1984年5月30日（販売名変更に伴い2009年9月承認を整理）

承認番号：15900AMZ00445000

プレグランディン膣坐剤1mg

製造販売承認年月日：2008年10月6日（販売名変更による）

承認番号：22000AMX02176000

9. 薬価基準収載年月日

プレグランディン膣坐剤1mg：2008年12月19日（販売名変更の薬価基準収載）

（旧販売名）プレグランディン膣坐剤：1984年5月30日（2009年8月31日経過措置期間終了）

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1991年12月12日

『薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない』との再審査結果を得た。

12. 再審査期間

6年：1984年5月30日～1990年5月29日（再審査終了）

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
プレグランディン膣坐剤 1mg	105556601	2499700H1036	620009053

15. 保険給付上の注意

プレグランディン膣坐剤の薬価基準収載に伴う取扱いについて

ゲメプロスト製剤（プレグランディン膣坐剤）

- (1) 本製剤は、優生保護法*¹第14条の規定により優生保護法*¹指定医が、妊娠中期*²の治療的流産を行う場合に投薬するものであり、手術料の算定はできないこと。
- (2) 本製剤の投与により子宮内容物の排出が認められた場合は、分娩監視料を算定することができること。ただし、本製剤投与により子宮内容物の排出が認められた後、器械的子宮内容清掃術を必要としてこれを行った場合には、子宮内容清掃術の点数を算定して差し支えないこと。
- (3) 本製剤の使用に当たっては、あらかじめ頸管拡張を行った場合であっても、これを別個に算定することはできないこと。
- (4) 本製剤については、公衆衛生局長及び薬務局長並びに関係団体から管理取扱い上の注意事項が示されているので、これに十分留意すること。

昭和59年5月30日 保発第52号 厚生省保険局長通知

*1：優生保護法について

「優生保護法」は1996年9月26日より「母体保護法」に改正、施行されました。

*2：妊娠中期とは

本剤の承認時においては「おおむね妊娠12週から同24週未満までをいう」（1984年5月30日付衛発第371号・薬発第376号 厚生省公衆衛生局長・薬務局長連名通知）となっていました。その後、医療水準の向上にともない、「人工妊娠中絶を実施する時期を1991年1月1日より妊娠22週未満に変更する」との厚生事務次官通知（1990年3月20日付 厚生省発健医第55号）が発出され、本剤についても「おおむね妊娠12週から同22週未満までをいう」（1996年9月25日付薬発第874号・児発第831号 厚生省薬務局長・児童家庭局長連名通知）に変更されました。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 藤田 常夫 ほか：小野薬品工業社内資料-1 (ラット腔粘膜刺激性試験)
- 2) Sanyer J. L. et al.：小野薬品工業社内資料-2 (ウサギ皮膚一次刺激性試験)
- 3) 小出 達司 ほか：小野薬品工業社内資料-3 (ウサギ眼粘膜刺激性試験)
- 4) 坂元 正一 ほか：産科と婦人科, **48** (10)：1681, 1981
- 5) 高木 繁夫 ほか：産婦人科の世界, **33** (8)：981, 1981
- 6) 右田 満明 ほか：産婦人科の世界, **32** (9)：961, 1980
- 7) 佐藤 章 ほか：産婦人科の世界, **33** (2)：165, 1981
- 8) 佐藤 芳昭 ほか：現代医療, **13**：1215, 1981
- 9) 富永 好之 ほか：産婦人科の世界, **30** (4)：409, 1978
- 10) 浜田 悌二 ほか：産婦人科の世界, **32** (7)：713, 1980
- 11) 内田 智 ほか：産婦人科治療, **43** (3)：358, 1981
- 12) 大川 玲子 ほか：現代医療, **13**：149, 1981
- 13) 山本 政太郎 ほか：日産婦関東連合会報, **32**：38, 1980
- 14) 松本 公一郎 ほか：日薬理誌, **78**：231, 1981
- 15) 大島 清 ほか：Prostaglandins, **15** (3)：473, 1978
- 16) 松本 公一郎 ほか：日薬理誌, **79**：15, 1982
- 17) 大島 清 ほか：日産婦誌, **32** (8)：1038, 1980
- 18) 稲川 寿夫 ほか：小野薬品工業社内資料-4 (ヒト (妊婦) 血中濃度)
- 19) Withnall M. T. et al.：小野薬品工業社内資料-5 (ラット血中濃度)
- 20) Withnall M. T. et al.：小野薬品工業社内資料-6 (サル血中濃度)
- 21) Smith G. E. et al.：小野薬品工業社内資料-7 (ラット静注後の体内分布)
- 22) Smith G. E. et al.：小野薬品工業社内資料-8 (ラット経腔投与後の体内分布)
- 23) 稲川 寿夫 ほか：小野薬品工業社内資料-9 (ラット代謝)
- 24) Chiang T. S. et al.：Arch.Ophthalm., **88**：418, 1972
- 25) 松本 公一郎 ほか：現代医療, **13**：1036, 1981
- 26) 松岡 康夫 ほか：現代医療, **14**：188, 1982
- 27) Tilson R. M. et al.：小野薬品工業社内資料-10 (ラット慢性毒性試験)
- 28) 市川 祐三 ほか：現代医療, **14**：809, 1982
- 29) Petreere J. A. et al.：小野薬品工業社内資料-11 (ラット器官形成期試験)
- 30) Sakowski R. et al.：小野薬品工業社内資料-12 (ウサギ器官形成期試験)
- 31) 市川 祐三 ほか：現代医療, **14**：593, 1982
- 32) Harrigan S. et al.：小野薬品工業社内資料-13 (サル依存性試験)
- 33) 鈴木 靖幸：小野薬品工業社内資料-14 (変異原性試験)
- 34) 鈴木 裕 ほか：小野薬品工業社内資料-15 (変異原性試験)

2. その他の参考文献

3. 問い合わせ窓口

小野薬品工業株式会社 医薬情報部

〒541-8564 大阪府中央区久太郎町1丁目8番2号

電話 0120-626-190 FAX 06-6263-2969

受付時間 9:00～17:00（土日・祝日・会社休日を除く）

医療関係者向けホームページ

URL <http://www.ono.co.jp/>

XII. 参考資料

主な外国での発売状況（2009年5月末現在）

承認された効能・効果

A：妊娠中期における「治療的流産」

A-1：妊娠中期の子宮内胎児死亡*における「人工流産」

B：妊娠初期における「治療的流産」

B-1：妊娠初期における「子宮頸管の軟化・開大」

B-2：非妊婦又は妊娠初期の妊婦における子宮内容物排出のための「子宮頸管の軟化・開大」

B-3：婦人科及び産科における「子宮頸管の軟化・開大」

国名	販売名	効能・効果	承認年月	発売年月
参考 日本	プレグランディン膣坐剤	A	1984年 5月	1984年 8月
	プレグランディン膣坐剤 1mg	(販売名変更)	2008年10月	2009年 1月
フランス (Sanofi-Aventis社)	Cervageme	A, A-1, B, B-2	1984年 7月	1986年 3月
英国 (Sanofi-Aventis社)	Gemeprost	B-1	1985年 1月	1985年 6月
		A	1988年 7月	—
		A-1	1990年 2月	—
スウェーデン (Sanofi-Aventis社)	Cervagem	B-1	1985年10月	1986年 3月
		A	1990年10月	—
オーストラリア (Sanofi-Aventis社)	Cervagem	B-1	1986年 8月	1987年 1月
		A	1990年 6月	—
マレーシア (Sanofi-Aventis社)	Cervagem	B-1, A	1987年 2月	1985年 6月
シンガポール (Sanofi-Aventis社)	Cervagem	B-1, A	1989年 7月	1985年 6月
		A-1	1990年11月	—
ドイツ (Essex Pharma GmbH社)	Cergem	B-2	1985年11月	1985年11月
		A	1995年10月	—
イタリア (Merck Serono社)	Cervidil	B-3	1987年 7月	1987年11月

*：妊娠中期の子宮内胎児死亡（IUFD：intrauterine fetal death）について

本邦では、承認時には本剤の適応とは認められていなかったが、「1987年1月1日より妊娠中期の子宮内胎児死亡への本剤の使用を認める」との日本母性保護医協会（現 日本産婦人科医会）の見解（1986年12月15日付 日母発第310号）が出された。

XIII. 備考

その他の関連資料

特になし