

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018 に準拠して作成

子宮頸管熟化剤(プロスタグランジンE₂製剤)**プロウペス[®] 腔用剤10mg**
Propress[®]. DINOPROSTONE ジノプロストン腔内留置用製剤

剤形	腔用剤（腔内留置用製剤）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1個中、ジノプロストン10mg含有
一般名	和名：ジノプロストン（JAN） 洋名：Dinoprostone（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年1月23日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2020年4月
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：フェリング・ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室 TEL：0120-093-168 FAX：03-3596-1107 受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.ferring.co.jp/

本IFは2020年1月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法) 又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	14

5. 臨床成績	16
VI. 薬効薬理に関する項目	51
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	51
2. 薬理作用	51
VII. 薬物動態に関する項目	56
1. 血中濃度の推移	56
2. 薬物速度論的パラメータ	58
3. 母集団（ポピュレーション）解析	58
4. 吸収	58
5. 分布	59
6. 代謝	61
7. 排泄	61
8. トランスポーターに関する情報	61
9. 透析等による除去率	61
10. 特定の背景を有する患者	62
11. その他	62
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	63
1. 警告内容とその理由	63
2. 禁忌内容とその理由	64
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	65
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	65
5. 重要な基本的注意とその理由	66
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	66
7. 相互作用	68
8. 副作用	69
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	73
10. 過量投与	73
11. 適用上の注意	73
12. その他の注意	74
IX. 非臨床試験に関する項目	75
1. 薬理試験	75
2. 毒性試験	76
X. 管理的事項に関する項目	81
1. 規制区分	81
2. 有効期間	81
3. 包装状態での貯法	81
4. 取扱い上の注意	81
5. 患者向け資材	81
6. 同一成分・同効薬	81
7. 国際誕生年月日	81

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	82
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	82
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	82
11. 再審査期間	82
12. 投薬期間制限に関する情報	82
13. 各種コード	82
14. 保険給付上の注意	82
X I . 文献	83
1. 引用文献	83
2. その他の参考文献	85
X II . 参考資料	86
1. 主な外国での発売状況	86
2. 海外における臨床支援情報	90
X III . 備考	91
その他の関連資料	91
1. 子宮頸管熟化の評価方法	91
2. 海外ガイドライン	91
3. 医療従事者向け資材	92
4. 患者向け資材	92

略語表

略語	英語表記	略語内容
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists	米国産科婦人科学会
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve from dosing to infinity	薬剤投与から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	肥満指数
BS	Bishop score	ビショップスコア
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
C _{max}	Maximum blood/plasma concentration	最高血液/血漿中濃度
CTG	Cardiotocography	分娩監視装置・胎児心拍陣痛図
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	播種性血管内凝固症候群
DMDI	Dicyclohexylmethane-4,4'-Diisocyanate	ジシクロヘキシルメタン-4,4'-ジイソシアネート
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HT	1,2,6-Hexanetriol	1,2,6-ヘキサントリオール
IL	Interleukin	インターロイキン
λ_z	First-order rate constant associated with the terminal (log-linear) portion of the concentration-time curve	時間-対数濃度直線回帰により推定した血漿中濃度時間曲線の消失相(対数線形)部分に関連した一次速度定数
mBS	Modified Bishop Score	改訂ビショップスコア
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MMP-1	Matrix metalloproteinase-1	マトリックスメタロプロテアーゼ-1
MRC-5	Medical Research Council cell strain 5	正常二倍体線維芽細胞、胎児肺由来
MVI	Misoprostol Vaginal Insert	ミソプロストール膣内留置用製剤(日本未承認)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
NICU	Neonatal Intensive Care Unit	新生児集中治療室
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
PGA ₂	Prostaglandin A ₂	プロスタグランジン A ₂
PGA _m	Prostaglandin A _m (13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin A ₂)	プロスタグランジン A ₂ 代謝物 (13, 14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン A ₂)
PGE ₂	Prostaglandin E ₂	プロスタグランジン E ₂
PGE _m	Prostaglandin E ₂ metabolite (13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin E ₂)	プロスタグランジン E ₂ 代謝物 (13, 14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン E ₂)
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}	プロスタグランジン F _{2α}
PGI ₂	Prostaglandin I ₂	プロスタグランジン I ₂

PhEur	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した解析対象集団
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
$t_{1/2}$	Elimination half-life (Terminal elimination half-life)	消失半減期 (半減期)
t_{max}	Time to peak blood/plasma concentration [Time of maximum observed concentration (C_{max})]	最高血液/血漿中濃度到達時間
USP	United States Pharmacopoeia	米国薬局方

※ 海外文献/データの和訳に際して、hyperstimulation(子宮過緊張)は過強陣痛に、胎児仮死、胎児ジストレスは胎児機能不全とした。

※ 連続モニタリング：当該資料では、トイレ歩行時等、医師が必要と認めた場合に一時的に分娩監視装置を外すことを除き分娩監視装置を用いて連続的にモニタリングを行うことを指す。産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017 で用いられている用語である。

※ 分娩誘発：子宮頸管熟化処置又は、子宮収縮薬の投与等により、人工的に分娩を誘発もしくは促進することを指す。当該資料では、「分娩誘発」「分娩促進」「陣痛誘発」「陣痛促進」を合わせて「分娩誘発」と記載している。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

自然分娩開始前に子宮頸管熟化や子宮収縮を促し速やかに経膈分娩に至ることを目的に「分娩誘発」が行われる。一般的に分娩誘発は、自然分娩や帝王切開を行う場合に比べて、分娩誘発を行うことで母体や胎児の健康と安全が向上すると予測される妊婦に用いられる。分娩誘発には子宮頸管熟化作用や子宮収縮作用をもつ薬剤が使用されるが、子宮頸管が熟化していない場合には原則として子宮収縮薬は用いず、まず子宮頸管の熟化を行う必要があるため、子宮頸管の熟化が分娩誘発の成功に不可欠である。そのため、海外ガイドライン^{1,2)}では、プロスタグランジン(PG)の経膈投与が子宮頸管熟化促進の標準的な方法となっている。

一方、国内ではPG経膈剤は無く、子宮頸管熟化促進には器械的な子宮頸管熟化処置、又は、プラステロン硫酸エステルナトリウム静脈注射用製剤(以下、プラステロン)が用いられており、器械的な子宮頸管熟化処置は挿入に痛みを伴うこと³⁾、臍帯脱出や感染症のリスクがあること⁴⁾、設置技術が必要なこと⁵⁾、静脈注射用製剤は投与期間が長く投与回数も多いことから、海外で標準的な子宮頸管熟化促進の方法であるジノプロストン〔プロスタグランジンE₂(PGE₂)〕経膈製剤の開発が求められていた。PGE₂は、体内の多くの組織で産生される生体分子であり、多くの生物学的機能を持つ。妊娠末期においては、頸管熟化に関連した一連の生化学的、構造的変化を担うため、子宮頸管熟化及び子宮収縮において重要な役割を果たしている。

プロウペス®腔用剤10mg(ジノプロストン腔内留置用製剤:以下、プロウペス)は妊娠末期の子宮頸管熟化不全における熟化促進剤である。プロウペスは有効成分のジノプロストン10mgを含む親水性ポリマーと、これを包含する取り出し用紐で構成され、標的部位である子宮頸部に貼りつくように挿入(後膈円蓋に留置)し持続的にジノプロストンを放出することで、子宮頸管を中心に効果を発揮する。また、副作用等が生じた場合には容易かつ迅速に腔から取り出すことが可能であり、経口剤や注射剤と比較し体内に有効成分が残存しつづけることはない。1995年に米国で承認(販売名CERVIDIL®)されて以降、子宮頸管熟化を促進する薬剤として71の国と地域で承認されている(2019年9月現在)。

国内では、フェリング・ファーマ株式会社が臨床試験を実施し、日本人及び非日本人女性を対象にした第I相試験(228試験)⁶⁾において薬物動態、安全性及び忍容性が評価され、その後、妊娠37週0日以上40週6日以下(以下、妊娠37週から41週未満)でビショップスコア4点以下の妊婦を対象にした多施設共同非盲検第III相試験(261試験)⁷⁾、並びに、妊娠41週0日以上41週6日以下(以下、妊娠41週)でビショップスコア4点以下の妊婦を対象にした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験(262試験)⁸⁾において有効性及び安全性が評価され、2020年1月に「妊娠37週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進」を効能又は効果として承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. ジノプロストン（プロスタグランジン E₂）により、妊娠 37 週以降の妊婦の子宮頸管の熟化を促進する。（12 頁参照）
2. 子宮頸管熟化作用に加えて子宮収縮作用が認められる場合があるため、本剤使用中は分娩監視装置を用いて連続モニタリングを行い、妊婦と胎児の状態を継続的に監視する。（66 頁参照）
3. オキシトシン等の子宮収縮薬や子宮頸管熟化処置とは併用禁忌である。（68 頁参照）
4. 妊娠 37 週から 41 週未満でビショップスコア 4 点以下の妊婦を対象にした国内多施設共同非盲検第Ⅲ相試験（261 試験）⁷⁾において、主要評価項目である子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合（95%信頼区間）は 57.4%（44.8-69.3）であった。（18～25 頁参照）
妊娠 41 週でビショップスコア 4 点以下の妊婦を対象にした国内多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（262 試験）⁸⁾において、主要評価項目である子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合（95%信頼区間）は、本剤が 47.4%（34.0-61.0）、プラセボが 14.3%（6.4-26.2）であり、本剤はプラセボより有意に高かった（ $p=0.0002^b$ ）。（26～34 頁参照）
a：投与後 12 時間以内にビショップスコアが 7 点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合と定義
b：Fisher の正確検定
5. 重大な副作用として、過強陣痛（頻度不明）及び胎児機能不全（0.8%）があらわれることがある。主な副作用として発熱（1～5%未満）、血圧上昇、悪心（各 1%未満）が報告されている。（69～73 頁参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. 低用量のジノプロストン（約 0.3mg/h）を 12 時間にわたって持続的に放出するように開発されたジノプロストン腔内留置用製剤であり、ジノプロストンを含有する親水性ポリマーと取り出し用紐と一体となったネットで構成されている。（7、8 頁参照）
2. 本剤 1 個を後膈円蓋に挿入し、最長 12 時間腔内に留置することで、熟化が必要な子宮頸管を中心に効果を発揮する。（12～15、51 頁参照）
3. 子宮収縮や有害事象が発現した場合など必要に応じて、取り出し用紐を引いて容易かつ迅速に腔から取り出すことができる。（14～15 頁参照）
4. 冷凍保存である。（9、81 頁参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有/無	タイトル（参照先）
医薬品リスク管理計画書（RMP）	有	（「I. 概要に関する項目 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料「適正使用ガイド」 患者向け資料「プロウペスを使用する際にご本人に理解していただきたいこと」
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

添付文書において流通制限の記載はない。

ただし、添付文書の警告欄の記載内容を踏まえ、適当な施設や医師等にて本剤を使用することを初回納入前に確認する。なお、初回納入に必要な施設要件、医師要件、分娩監視者の要件、初回納入フローについては、資材「プロウペス流通管理説明書：納入管理へのご協力お願い」にて提示する。

1. 警告（抜粋）

1.1 過強陣痛やそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがある。また、過強陣痛を伴わない胎児機能不全が起こることもある。これらが生じた結果、母体や児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。[11.1.1、11.1.2 参照]

1.1.1 本剤は、分娩監視装置を用いて母体及び胎児の状態を連続モニタリングできる設備を有する医療施設において、分娩の管理についての十分な知識・経験及び本剤の安全性についての十分な知識を持つ医師のもとで使用すること。本剤の使用に先立ち、患者に本剤を用いた頸管熟化の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから使用を開始すること。

1.1.4 本剤投与中は、トイレ歩行時等、医師が必要と認めた場合に一時的に分娩監視装置を外すことを除き分娩監視装置を用いて連続的にモニタリングを行い、異常が認められた場合には、本剤を速やかに除去し、適切な処置を行うこと。[8. 参照]

「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」の項を参照のこと。

6. RMP の概要

現在、RMP 策定中である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

プロウペス[®]膣用剤 10mg

(2) 洋名

PROPESS[®] vaginal inserts

(3) 名称の由来

プロスタグランジン (Prostaglandin : 有効成分) + ペッサリー (pessary : 膣坐薬)

なお、英語読みでは本来プロペスとなるが、医薬品関連事故防止の観点 (頭文字 3 文字が一致する既存薬の存在) から、プロウペスとした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ジノプロストン (JAN)

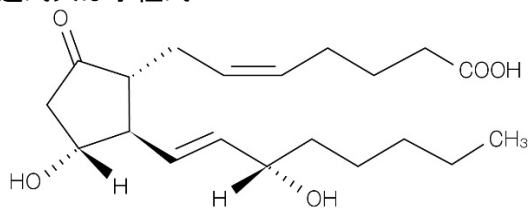
(2) 洋名 (命名法)

Dinoprostone (JAN, 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 : C₂₀H₃₂O₅

分子量 : 352.47

5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名 : (Z)-7-[(1R,2R,3R)-3-Hydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxy-1-octenyl]-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名（略号）：プロスタグランジン E₂ (PGE₂)

治験成分記号：FE999901

慣用名：DVI (Dinoprostone Vaginal Insert)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～ほとんど白色の結晶性の粉末、又は無色の結晶である。

(2) 溶解性

溶媒	1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
メタノール エタノール (95) 酢酸エチル	1 以上 10 未満	溶けやすい
ジエチルエーテル	10 以上 30 未満	やや溶けやすい
水	1,000 以上 10,000 未満	極めて溶けにくい
ヘキサン	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：64～68℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.70

(6) 分配係数

データなし

(7) その他の主な示性値

旋光度：-82～-90°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

データなし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル

本品のスペクトルと標準物質のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

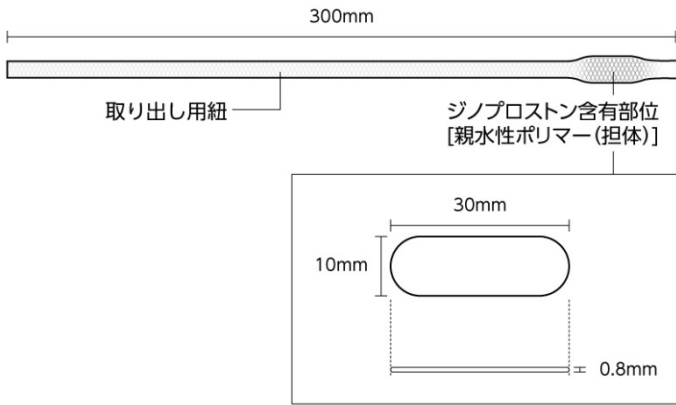
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

外用剤（腔用剤：腔内留置用製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

性状	有効成分を含有する平板状の親水性ポリマー（担体）。この親水性ポリマー1個は取り出し用紐と一体となったネットに入っている。
外観 (外形・大きさ)	<ul style="list-style-type: none">・取り出し用紐を含む全体：300mm・親水性ポリマー：10mm×30mm×0.8mm 

なお、本剤投与後は子宮頸部の水分を吸収し、親水性ポリマーのサイズは約1.5倍、質量は約3倍となる。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

<参考>

本剤は、腔内投与製剤であるため、日本薬局方参考情報に示されている「非無菌医薬品の微生物学的品質に対する許容基準値」に従い、微生物限度試験法を設定した。生菌数試験はメンブランフィルター法を採用し、その規格は、「本剤1g及び取り出し紐それぞれにつき総好気性微生物数の許容基準は 10^2 CFU、総真菌数の許容基準は 10^1 CFUである。」とした。また、同様に特定微生物試験の規格は、「非無菌医薬品の微生物学的品質に対する許容基準値」の菌種に大腸菌を加え、「大腸菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌及びカンジダ・アルビカンスを認めない。ただし、試験量は1gとする。」とした。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

担体	有効成分	1個中、ジノプロストン 10mg 含有
	添加剤	親水性ポリマー： マクロゴール 8000 と 1, 2, 6-ヘキサントリオールとジシクロヘキシルメタン-4, 4'-ジイソシアネートの重合体 [<i>net</i> -ポリ[(1, 2, 6-ヘキサントリオール) - <i>alt</i> - (メチレンビスシクロヘキシル-4, 4'-ジイルジイソシアナート) - <i>block</i> - (ポリエチレングリコール)] (吸収されない)
<参考> 取り出し用紐		ポリエステル (吸収されない)

<参考>

本剤は投与後、親水性ポリマーに分散されているジノプロストンを約0.3mg/hの速度で12時間にわたって継続的に放出する⁹⁾。なお、この親水性ポリマーは溶解せず、体内へ吸収されない。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質は内因性代謝物であり、プロスタグランジン A₂ (PGA₂)、8-iso-PGE₂、15-keto-PGE₂ である。認められた類縁物質はいずれも原薬由来であり、製剤に特有の類縁物質は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は投与直前に冷凍庫から取り出すこと。

表 プロウペス[®]腔用剤 10mg の各種条件下における安定性¹⁰⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 ^{※1}	-25~-10℃	アルミラミネット袋	36 ヶ月	規格内
光安定性試験 ^{※2}	25℃、120 万 Lx・h、200W・h/m ²	アルミラミネット袋	—	含量低下及び類縁物質の増加、性状の不適合
		アルミラミネット袋からの取り出し		
	25℃、10,000Lx	アルミラミネット袋	24 時間	規格内
		アルミラミネット袋からの取り出し		
冷所保存試験 ^{※3}	2 ~ 8℃	アルミラミネット袋	9 ヶ月 (1, 2, 3, 6, 9 ヶ月時点で測定)	含量は規格内であったが、一部の類縁物質及び類縁物質総量が 6 ヶ月時点で規格外。合わせて白色又は微黄色の親水性ポリマーの性状が、類縁物質の増加に伴い黄色に変化。
温度サイクル試験 ^{※3}	- 10 ~ -25℃ (6 日) → [温度サイクル開始] 25℃ (16 時間) → -10 ~ -25℃ (72 時間) → -80℃ (24 時間) → -90℃ (20 日) → -10 ~ -25℃ (24 時間) → 5℃ (24 時間) → -10 ~ -25℃ (24 時間) → 5℃ (24 時間) → -10 ~ -25℃ (72 時間) → 25℃ (8 時間) → 5℃ (28 日) [温度サイクル終了] → -10 ~ -25℃ (36 ヶ月)	アルミラミネット袋	約 36 ヶ月 (製造時、温度サイクル前、温度サイクル後、3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヶ月時点で測定)	規格内

※1 測定項目：性状、純度試験、含量、微生物限度試験（開始時及び 36 ヶ月時のみ実施）、放出性、乾燥減量

※2 測定項目：性状、純度試験、含量

※3 測定項目：性状、純度試験、含量、微生物限度試験（サイクル試験では製造時と 36 ヶ月時点のみ実施）、放出性、乾燥減量〔サイクル試験では 25℃（16 時間）から 5℃（28 日）の間は実施せず〕

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

<参考>

本剤は、製剤から有効成分が放出する製剤であることから、主薬成分の放出性を担保するための製剤試験として、経口固形製剤で汎用されているパドル法による溶出試験法を準用し、放出性試験法¹⁰⁾を設定した。

試験液に 37℃に加熱した水 500mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行ったところ、放出試験開始から 0.5、1 及び 4 時間後における平均溶出率は、それぞれ 17～22%、34～38% 及び 83～94%であった。また、取り出し用紐が放出性に及ぼす影響を検討したところ、取り出し用紐の有無で平均溶出率は同程度であった。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

アルミラミネート袋から本剤を取り出す際は、取り出し用紐・ネットの損傷を避けるため、はさみ等の鋭利なものは使用せず、手で破ること。

親水性ポリマー（担体）は絶対にネットから取り出さないこと。



※右側もしくは左側のいずれか1か所に開け口が存在する。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項を参照のこと。

(2) 包装

プロウペス[®]腔用剤 10mg : 1 個×5

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミニウムラミネートフィルム : ポリエチレン/アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

妊娠 37 週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進

【解説】

妊娠末期において、プロスタグランジン E₂ (PGE₂) は子宮頸管熟化に関連した一連の生化学的、構造的変化を担い、頸管熟化及び子宮収縮において重要な役割を果たすことから、海外では、PGE₂ 腔用剤が子宮頸管熟化剤として長年使用されている。本剤はその代表的な薬剤の 1 つである。

国内では、子宮頸管熟化が必要な日本人妊婦を対象に、本剤を最長 12 時間投与した多施設共同非盲検第Ⅲ相試験 [261 試験⁷⁾: 妊娠 37 週以上 41 週未満、ビショップスコア 4 点以下の妊婦を対象] 及び多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 [262 試験⁸⁾: 妊娠 41 週、ビショップスコア 4 点以下の妊婦を対象] を実施したところ、主要評価項目である「投与後 12 時間以内の子宮頸管熟化成功^{a)}した妊婦の割合 (95%信頼区間)」は、261 試験では 57.4% (44.8-69.3)、262 試験では本剤群 47.4% (34.0-61.0)、プラセボ群 14.3% (6.4-26.2) であり、プラセボ群との投与群間差は 33.1% (15.6-50.0) であった (p=0.0002^{b)})。

国内では妊娠 37 週未満への妊婦への有用性は検討しておらず、海外臨床試験^{11, 12)}において妊娠 37 週未満の妊婦に本剤が使用されたが症例数が少なく有用性が十分に確認できなかったことから、本剤の効能又は効果を「妊娠 37 週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進」と設定した。

a: 投与後 12 時間以内にビショップスコアが 7 点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合と定義

b: Fisher の正確検定

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

子宮頸管熟化の状態を診断して、慎重に適応を判断すること。

【解説】

同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

なお、産婦人科診療ガイドライン産科編 2017 にも記載されている通り、子宮頸管熟化不全に統一基準はなく、ビショップスコア 6 点以下^{13, 14)}をそのように取り扱うことがあるが、内診所見に基づく主観的な方法であるため、適応の判断は施設の判断基準に従うこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

本剤 1 個を後膈円蓋に挿入し、最長 12 時間腔内に留置する。

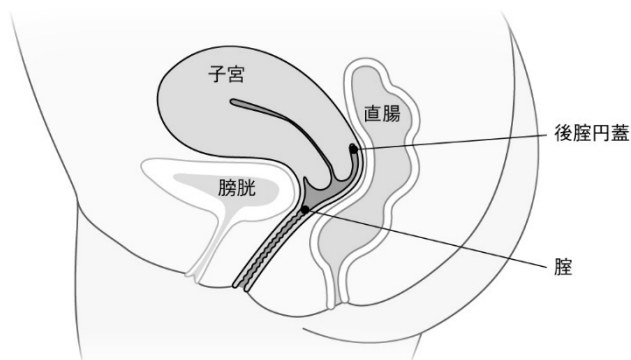
【解説】

本剤 1 個中には、ジノプロストン 10mg を含有している。

ジノプロストンの放出速度は約 0.3mg/h であり、本剤の投与量は腔内滞留時間によって決まることから、腔内滞留時間が 12 時間の場合、その投与量は約 3.6mg となる。

後膈円蓋 (以下、図参照) は標的部位である子宮頸管に近く、また深く窪んでいるため、本剤が収まりやすく自然脱落のリスクの軽減が期待できる。

子宮と膣



本剤の投与方法は次の通りである。

<p>投与前</p>	<p>分娩監視装置を用いた連続モニタリングを開始する。 <参考：国内臨床試験では本剤投与 20 分前に開始> 投与直前に冷凍庫から取り出し、未開封のまま使用場所に運び、開封する。</p> <p>アルミラミネート袋から本剤を取り出す際は、取り出し用紐・ネットの損傷を避けるため、はさみ等の鋭利なものは使用せず、手で破る。 ※ 有効成分を含有する親水性ポリマー（担体）は絶対にネットから取り出して膣内に挿入しない。</p>	
<p>投与①</p>	<p>医療用手袋をはめ、本剤を第二指と第三指の間でしっかり保持し、後膣円蓋に挿入し、膣内に留置する。子宮頸管内には挿入しない。 必要に応じてクスコ等を用いる。 ※ 本剤投与前の膣内洗浄は必要ない。膣内洗浄により膣内の pH が上昇し、ジノプロストンの放出速度が高まり過強陣痛の発現リスクが高まったとの海外報告¹⁵⁾がある。</p>	
<p>投与②</p>	<p>取り出し用紐は引き抜く部分を膣外に出し、本剤を速やかに除去できるようにする。取り出し用紐の残りは膣内に入れ込む。長い場合には、必要に応じて、はさみでカットする。 ※ 挿入に際して、膣から指を引き抜く際には、あやまって取り出し用紐を引っ張らないよう注意する。 ※ 妊婦がトイレにいった際にあやまって取り出し用紐に触っても本剤が後膣円蓋から動かないよう、取り出し用紐は余裕をもって膣内に入れ込む。</p>	
<p>投与中</p>	<p>本剤投与開始直後は分娩監視装置の装着状況を再度確認し、分娩監視装置が正常に作動していることを確認する。妊婦は横になった状態で、少なくとも 30 分間安静にさせる。 ※ 留置された本剤は膣内の水分によって膨潤し、厚みが増すとともに柔軟性をもち、後膣円蓋に収まりやすくなることで自然脱落のリスクの軽減が期待できる。</p>	

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ジノプロストン含有量 5mg 製剤（開発製品のみ）と 10mg 製剤をそれぞれ初産婦、経産婦に 12 時間投与した海外臨床試験¹⁶⁾では両剤共に頸管の熟化は認められたが、12 時間程度の継続的な放出は 5mg 製剤では期待できないことから含有量 10mg 製剤を候補とした。また、放出速度が約 0.3mg/h の製剤（本剤）とそれより約 0.06mg/h 遅い製剤（海外での発売中止品）とで有用性を検討した海外臨床試験（L004ZPI/0001 試験¹⁷⁾において、本剤の方が陣痛や娩出までの時間が短く経産婦では有意な差（ $p=0.05$ 、共分散分析）が認められ、安全性は同程度であった。合わせて、本剤のジノプロストン総投与量（総放出量）はすでに使用されていた他の経膈製剤（ジノプロストン膈用ゲル剤：日本未承認）の投与量を参考に同程度とし、放出速度約 0.3mg/h では最長 12 時間の留置が総投与量として適当であると判断した。よって、本剤はジノプロストン含有量 10mg、放出速度約 0.3mg/h、最長 12 時間の留置時間に設定し、多くの国での実臨床において有用性が確認されていることから、日本でも同様の用法及び用量とした。

健康な非妊婦を対象とした国内臨床薬理試験（国内第 I 相試験：228 試験⁶⁾）（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験」及び「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。）、多施設共同非盲検第 III 相試験 [261 試験⁷⁾] 及び多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験 [262 試験⁸⁾] を実施し、本剤の有用性が確認された。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項を参照のこと。）

以上より、妊娠 37 週以降の子宮頸管熟化が必要な妊婦に対する本剤の用法及び用量を「本剤 1 個を後膈円蓋に挿入し、最長 12 時間留置する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は図のように、後膈円蓋に膈軸に対して本剤の長軸が垂直方向になるように挿入する。

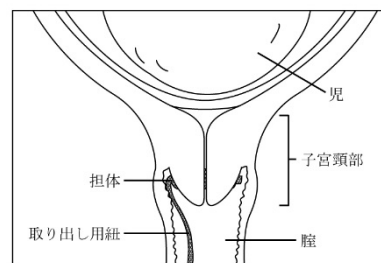
7.2 本剤投与開始後に以下のいずれかに該当する場合は、本剤を速やかに除去すること。

- (1) 30 分間にわたり規則的で明らかな痛みを伴う 3 分間隔の子宮収縮
- (2) 新たな破水
- (3) 人工破膜を行うとき
- (4) 過強陣痛やその徴候の発現 [11. 1. 1 参照]
- (5) 胎児機能不全やその徴候の発現 [11. 1. 2 参照]
- (6) 悪心、嘔吐、低血圧等の全身性の副作用の発現

7.3 本剤投与開始 12 時間以降もジノプロストンが持続的に放出されるため、本剤投与開始から 12 時間後には、子宮頸管熟化の有無にかかわらず除去すること。

7.4 本剤除去後にオキシトシン又はプロスタグランジン製剤あるいは吸湿性頸管拡張材、メトロイリントール又はプラステロン硫酸エステルナトリウムを使用する場合は、少なくとも 1 時間以上間隔をあけること。[1. 1. 3、2. 8、2. 9、10. 1 参照]

7.5 1 回の分娩において、本剤を 2 個以上使用しないこと。



【解説】

7.1 本剤を正しい位置に留置することによって、自然脱落防止や本剤の十分な効果の発揮が可能となり、図を用いて説明することで、本剤の挿入方法が明確になるため設定した。

- 7.2 (1) 30 分間にわたり規則的で明らかな痛みを伴う 3 分間隔の子宮収縮が観察された場合は分娩の過程が急速に進むおそれがあり、過強陣痛やそれによる胎児機能不全へのリスクを懸念して除去する必要があると考え設定した。
- (2) 及び (3) 本剤投与中に新たな破水が発生又は人工破膜を実施した場合、破水後には陣痛が開始されやすい¹⁸⁾ とともに、腔内が羊水に曝されるため、腔内の pH が上昇し、本剤からのジノプロストンの放出速度が上昇するおそれがあるため設定した。
- 「VII. 薬物動態に関する項目 11. その他 破水による影響 (外国人データ)」の項を参照のこと。
- (4) 過強陣痛に伴い、胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等があらわれることがあるため設定した。過強陣痛やその徴候である子宮頻収縮があらわれた場合には、本剤を速やかに除去する。なお、子宮頻収縮は子宮収縮回数が 10 分間に 5 回を超える場合を指す。
- (5) 胎児アシドーシス、胎児心拍異常、子宮内胎児低酸素症等を含む胎児機能不全があらわれることがある。また、胎児機能不全に伴い、羊水中胎便、代謝性アシドーシス、アプガースコア低値等があらわれることがあるため設定した。分娩監視装置から胎児機能不全やその徴候を確認した場合は、本剤を速やかに除去する。
- (6) 一般的な分娩時に見られる事象とは異なり、全身性の副作用と考えられるこれら事象が発現する妊婦は何らかの理由で本剤由来のジノプロストンの曝露量又は反応性が異常に高くなっている可能性が懸念されるため、本剤除去の基準とした。
- 7.3 本剤からは約 0.3mg/h の放出速度でジノプロストンが放出され、12 時間を最長投与時間としている (12 時間で約 3.6mg が放出される)。本剤は 10mg のジノプロストンを含含有しており、投与 12 時間後も本剤にはジノプロストンが残存しており、12 時間を超えて投与し続けた場合には、ジノプロストンを放出し続ける。国内臨床試験^{7, 8)}において投与時間は最長 12 時間としているため、12 時間以降投与し続けた場合の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、たとえ子宮頸管が熟化不良であったとしても、12 時間投与した後は本剤を除去する必要がある。
- 7.4 産婦人科診療ガイドライン産科編 2017¹⁹⁾ではプロスタグランジン E₂ 錠に引き続いて他の子宮収縮薬を用いる場合、又は子宮収縮薬投与後にプロスタグランジン E₂ 錠を用いる場合は、非投与期間 (最終投与から他の薬剤開始までの時間) を 1 時間以上設けるとなっており、国内第Ⅲ相試験のプロトコールでも同様とした。したがって、活性成分が同一の本剤の投与に関してもガイドライン等に準じて、オキシトシン又はプロスタグランジン製剤あるいは吸湿性頸管拡張材、メトロイリントル又はプラステロンを使用する場合は少なくとも 1 時間あけることを設定した。
- 「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項を参照のこと。
- 7.5 本剤は上記「(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」で示した通り、ジノプロストン含有量 10mg、放出速度約 0.3mg/h、最長 12 時間の留置時間に設定しており、国内第Ⅲ相試験にて使用経験がないことから、2 個以上を使用することはできない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号	phase	主要目的	試験デザイン	試験薬 ^a [最大投与時間]	対象：例数
評価資料：国内臨床試験					
228	I	薬理	非盲検	本剤 [12 時間]	20～40 歳、非妊婦：20 例
261	III	有効性 安全性	非盲検	本剤 [12 時間]	20 歳以上、妊娠 37 週以上 41 週未満、BS≤4：68 例
262	III	有効性 安全性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検	本剤 プラセボ [12 時間]	20 歳以上、妊娠 41 週、BS≤4：113 例
参考資料：国内臨床試験					
63-PG-CP-01	II	薬理	非盲検	本剤 ^b [12 時間]	20～40 歳、妊娠 37 週以上、BS≤4：9 例
63-PG-CP-02	II	薬理	非盲検	本剤 ^b [12 時間]	20～40 歳、妊娠 37 週以上、BS≤4：30 例
参考資料：海外臨床試験					
101-201	II	薬理	非盲検	本剤（ネットなし） [8 時間]	18～40 歳、妊娠 38 週以上、BS≥5：24 例
101-601	II	薬理	非盲検	本剤（ネットなし） [12 時間]	18～40 歳、妊娠 38 週以上、BS≤4：31 例
101-701	II	薬理	非盲検	本剤（ネットあり/なし） [12 時間]	18～40 歳、妊娠 38 週以上、BS≤4：63 例
PRO-001	IIb	薬理	非盲検	本剤 [24 時間]	18 歳以上、妊娠 37 週以上、BS≤6：68 例
L004ZPI/ 0001 ¹⁷⁾	IV	薬理	非盲検	本剤 (0.8mm/1.1mm) [24 時間]	16 歳以上、妊娠 37 週以上、BS≤6：184 例
MISO-OBS-004 ²⁰⁾	III	MVI の 有効性 安全性	無作為化 実薬対照 二重盲検	本剤 MVI 100/50μg [24 時間]	18 歳以上、妊娠 36 週以上、mBS≤4：1,308 例
MISO-OBS-303 ^{11、12)}	III	MVI の 有効性 安全性	無作為化 実薬対照 二重盲検	本剤 MVI 200μg [24 時間]	18 歳以上、妊娠 36 週以上、mBS≤4：1,358 例
101-003 ²¹⁾	III	有効性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検	本剤（ネットなし） プラセボ [12 時間]	18 歳以上、妊娠 37 週以上、BS≤4：371 例
クロス オーバー相 ²¹⁾			非盲検	本剤（ネットなし） [12 時間]	101-003 試験のプラセボ群 における治療不成功例：142 例
101-103	III	有効性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検	本剤（ネットなし） プラセボ [12 時間]	18 歳以上、妊娠 37 週以上、BS≤4：81 例
101-801 ²²⁾	III	有効性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検	本剤 プラセボ [12 時間]	15 歳以上、妊娠 37 週以上、BS≤4：206 例
PRO- 002/003/004/005	III/IV	有効性	非盲検	本剤 PGE ₂ 含有ゲル製剤 0.5/ 1/2mg [24 時間]	18 歳以上、妊娠 37 週以上、BS≤4：476 例

試験番号	phase	主要目的	試験デザイン	試験薬 ^a [最大投与時間]	対象：例数
101-109 ^e	II	安全性	非盲検	本剤 (1.1mm、ネットなし) 本剤の反復投与 本剤除去後オキシトシン 投与 [24 時間] ^d	16~40 歳、妊娠 38 週以上、 BS≤6：27 例
101-100 ^e	前期 II	安全性	非盲検	本剤 (1.1mm、ネットなし) PGE ₂ 5/10mg ウィテップゾール PGE ₂ 腔ペッサリー PGE ₂ 2.5/5mg [分娩第 I 期ま で]	妊娠 38 週以上、 BS 4~8：195 例
101-100 ^e 小児調査	前期 II	安全性	レトロスペク ティブ	— [—]	101-100 試験の出生児：31 例
101-003 非盲検相	III	有効性	非盲検	本剤 (ネットなし) [12 時間]	18 歳以上、妊娠 37 週以上、 BS 5~6：67 例
101-105	前期 II	有効性 安全性	非盲検	本剤 (ネットなし) [8 時間]	18~40 歳、妊娠 38 週以上、 BS≤4：6 例
101-113	III	有効性	非盲検	本剤 (ネットなし) [12 時間]	18 歳以上、妊娠 37 週以上、 BS≤4：67 例
101-101 ^e	II	安全性	非盲検	本剤 (1.1mm、ネットなし) [8 時間]	16~40 歳、妊娠 37 週以上、 BS≤4：33 例
101-104 ^e	I	安全性	非盲検	プラセボ (1.1mm、取り 出し紐付 ^e) [8 時間]	18~40 歳：5 例
101-401 ^e	II	安全性	非盲検	本剤 (1.1mm) [8 時間]	18~40 歳、妊娠 38 週以上、 BS≤6：27 例
101-501 ^e	II	安全性	非盲検	本剤 (1.1mm、ネットなし) [8 時間]	18~40 歳、妊娠 38 週以上、 BS≤6：24 例
101-550 ^{e(23)}	III	安全性	非盲検	本剤 (1.1mm) [12 時間]	18 歳以上、BS≤6：111 例
101-107 ^f	前期 II	安全性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検	本剤 (ネットなし) プラセボ [12 時間]	18 歳以上、妊娠 6~12 週： 21 例
FE 999901CS01 ^f	IV	有効性 安全性	非盲検	本剤 オキシトシン [24 時間]	18 歳以上、妊娠 38 週以上： 168 例
UK/89/ PRO-01 ^e	IV	安全性	市販後調査	本剤 (1.1mm、ネットあ り/なし) [12 時間]	18 歳以上、妊娠 37 週以上、 BS≤4：201 例
PRO-95-001 ^e	IV	安全性	市販後調査	本剤 (1.1mm) Prostineゲル/錠剤 Prepidil 人工破膜及び オキシトシン [—]	2,399 例

BS：ビショップスコア、mBS：改訂ビショップスコア、MVI：ミソプロストール腔内留置用製剤（日本未承認）、PGE₂：ジノプロストン
a：本剤とは、原則「ジノプロストン腔内留置用製剤」、「親水性ポリマーの厚さ 0.8mm」、「ネットあり」の製剤であり、一部規格が異なる場合は（ ）内に記載した。なお、1.1mm 製剤は本剤 0.8mm 製剤と含有量は同じであるが、放出速度は 0.8mm 製剤で約 0.3mg/h なのに対し、1.1mm 製剤は 0.8mm 製剤より約 0.06mg/h 遅い

b：試験実施当時の開発権保有企業によるジノプロストン腔内留置用製剤が使用されているが、本剤と同一のシステムである

c：国内で承認された製剤と特性の異なるシステムを使用しているため、安全性の結果のみを参考とした

d：本剤投与後 12 時間に治療不成功例(ビショップスコア≤8)を、さらに本剤反復又はオキシトシン投与に無作為割付した

e：国内で承認された製剤とは、取り出し用紐が異なる

f：国内で承認された 効能又は効果と試験の目的及び対象が異なるため、安全性の結果のみを参考とした

(2) 臨床薬理試験

国内第 I 相試験 (228 試験) (外国人データを含む)⁶⁾

非妊婦で健康な閉経前の日本人及び非日本人女性各 10 例 (22~36 歳) を対象に、本剤 1 個 [ジノプロストン 10mg 含有] を後腔円蓋に最長 12 時間留置した。その結果、本試験では、死亡を含め、有害事象は認められなかった。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

<参考>

子宮頸管熟化不全の妊婦を対象とした国内臨床薬理試験 2 試験 (63-PG-CP-01 及び 63-PG-CP-02)²⁴⁾ における本剤のジノプロストン放出速度は、海外の臨床試験の結果と同程度であることが確認された。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内多施設共同非盲検第 III 相試験 (261 試験)⁷⁾

子宮頸管熟化が必要な妊娠 37 週以上 41 週未満の妊婦を対象に、本剤を最長 12 時間投与したときの子宮頸管熟化促進における有効性及び安全性について評価した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	子宮頸管熟化が必要なビショップスコア 4 点以下、妊娠 37 週 0 日以上 41 週 0 日未満の妊婦 ・最大の解析対象集団 (FAS) ^{a)} : 68 例 ・安全性解析対象集団 ^{b)} : 68 例 a: 無作為化された全ての妊婦のうち、本剤を腔に挿入後、少なくとも 1 回のビショップスコア評価が得られている又は本剤挿入後 12 時間以内に経腔分娩に至った妊婦 b: 本剤の投与を受けた全ての妊婦
登録基準	1. ベースライン時に妊娠 37 週 0 日以上 41 週 0 日未満の妊婦 2. スクリーニング時の年齢が 20 歳以上の妊婦 3. 分娩誘発が必要な妊婦 4. 単胎頭位児 5. ベースライン時の ビショップスコア が 4 点以下の妊婦 6. 出産歴が 3 回以下の妊婦 (出産歴は妊娠 22 週 0 日以上の単胎又は多胎児の出産又は死産とする) 他、文書による治験参加の同意を得た妊婦
除外基準	1. 陣痛が既に開始している妊婦 2. 子宮並びに子宮頸管に癒痕 (過去に帝王切開や子宮頸管の円錐切除をした場合の癒痕を含む) がある妊婦 3. 子宮形態異常 (例: 双角子宮) である妊婦 4. 本剤挿入 7 日前までに、オキシトシン、子宮頸管熟化剤、分娩誘発剤 (器械的子宮頸管熟化処置を含む) 又は子宮収縮抑制薬を使用した妊婦。ただし、妊娠高血圧腎症あるいは妊娠高血圧の治療を目的とした硫酸マグネシウムの使用は除く

除外基準	<p>5. 下記の状態/症状を認める妊婦</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 収縮期血圧が >160mmHg 又は拡張期血圧が >110mmHg ・ 血小板が <100,000/μL ・ 肝機能検査値の上昇（正常値上限の2倍以上） ・ 重篤かつ持続的な右上腹部痛/心窩部痛 ・ 進行性の腎機能不全 ・ クレアチニンが >1.1mg/dL ・ 他の腎疾患がなく、クレアチニン値が基準値上限の2倍 ・ 肺水腫 ・ 新規発症の脳や視覚障害 <p>6. 児頭骨盤不適合又は胎位異常の疑い又は診断された妊婦</p> <p>7. 胎児に先天性異常があると診断された妊婦。ただし、多指症は除く</p> <p>8. 子宮内胎児発育遅延の疑い又は診断〔妊娠週数における推定児体重が標準体重の平均の-1.5標準偏差以下〕された妊婦</p> <p>9. ベースライン時に胎児の障害となる徴候が認められた妊婦〔例：胎児機能不全（本妊娠期間中に認められたものを含む）、羊水混濁、臍帯動脈のドプラ波形異常〕</p> <p>10. ベースライン時に非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）を使用した妊婦</p> <p>11. 本剤投与の48時間以上前に破水した妊婦</p> <p>12. 臨床的絨毛膜羊膜炎の疑いがある妊婦</p> <p>13. 骨盤内炎症性疾患を有する妊婦。ただし、適切な前治療が行われている場合は除く</p> <p>14. ベースライン時に発熱（腋窩温が38.0℃以上）を認める妊婦</p> <p>15. 経膈分娩が禁忌となる妊婦（例：前置胎盤又は24週0日以降の未診断の不正性器出血）</p> <p>16. ジノプロストン、その他のプロスタグランジン剤、又は本剤添加物の過敏症の既往歴又はその疑いがある妊婦</p> <p>17. 緊急を要する分娩の必要がある妊婦</p> <p>18. 喘息又は緑内障の既往歴がある妊婦</p> <p style="text-align: center;">他、治験内容順守が困難な妊婦、医師が適切でないと判断した合併症を持つ妊婦、90日以内に他の治験に参加した妊婦</p>
試験方法	<p>本剤1個を後膈円蓋の高い位置に横向きになるように挿入し、挿入後少なくとも30分間は臥位で安静にさせ、最長12時間まで留置した。投与後3、6、9、12時間にビショップスコアを評価し、投与後12時間で本剤を除去した。分娩データ、新生児所見、出産データを記録し、胎児娩出後から退院するまで安全性について経過観察を行った。</p> <p>なお、子宮収縮抑制薬及び羊水補充療法は、本剤投与中は実施せず、人工破膜は子宮口の全開大まで実施せず、行う際には本剤を除去した。</p>
主要評価項目	<p>■投与後12時間以内に子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合</p> <p>a：投与後12時間以内にビショップスコアが7点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合と定義</p>
副次評価項目	<p>〈有効性〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ■投与後12時間以内に子宮頸管熟化成功^aした初産婦及び経産婦の割合 ■投与後12時間以内及び初回入院期間中に経膈分娩に至った妊婦の割合 ■投与後12時間時点におけるビショップスコアがベースラインから3点以上増加した妊婦の割合 ■初回入院期間中に帝王切開を行った妊婦の割合 ■本剤除去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した妊婦の割合とその投与量 ■本剤除去後に器械的頸管熟化処置を実施した妊婦の割合とその処置時間

副次評価項目	<p>■本剤投与中に陣痛発来した妊婦において、陣痛発来時にビショップスコアが7点以上であった妊婦の割合</p> <p>■初回入院期間中の本剤投与からアクティブな分娩^b開始までの時間</p> <p>■初回入院期間中の本剤投与から経膈分娩、帝王切開及びあらゆる分娩様式での分娩までの時間</p> <p>〈安全性〉</p> <p>■本剤の投与時間</p> <p>■投与期間の有害事象の種類、頻度、重篤度</p> <p>■分娩前、分娩後及び新生児の有害事象の種類、頻度、重篤度</p> <p>■陣痛発来から本剤除去までの分娩前の有害事象の種類、頻度、重篤度</p> <p>■出産後5分時におけるアプガースコアが7点未満の新生児の割合</p> <p>■24時間以上新生児集中治療室(NICU)で治療を受けた新生児の割合</p> <p>■投与中に他の薬剤が併用された妊婦の割合</p> <p>■ベースラインからのバイタルサイン(血圧、心拍数、体温)、血液学的検査、生化学的検査及び尿検査項目の変化</p> <p>a: 投与後12時間以内にビショップスコアが7点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合と定義</p> <p>b: 子宮頸管の熟化にかかわらず、30分間にわたり規則的で明らかな痛みを伴う3分間隔の子宮収縮がある場合と定義</p>
探索的有効性評価項目	<p>以下の有効性評価項目について、投与後3、6、9及び12時間時点の妊婦の割合について探索的に評価した。</p> <p>■子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合</p> <p>a: 投与後12時間以内にビショップスコアが7点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合と定義</p>
解析方法	<p>全ての有効性評価項目の統計解析に両側95%信頼区間(CI)を使用し、最大の解析対象集団(FAS)に基づいて行った。事前に本試験の対象に仮にプラセボを12時間投与した場合の子宮頸管熟化成功割合を20%と設定し、この成功割合を本剤投与時の95%CIの下限が上回った場合に試験の成功と定義した。主要評価項目及び副次評価項目(投与後12時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦及び経産婦の割合、投与後12時間以内に経膈分娩に至った妊婦の割合、投与後12時間時点におけるビショップスコアがベースラインから3点以上増加した妊婦の割合)は、正確法による解析を行った。上記以外の副次評価項目は有効割合を要約し、正規近似に基づき95%CIを算出した。また、一部の副次評価項目(初回入院期間中の投与からアクティブな分娩開始までの時間、初回入院期間中の投与から経膈分娩、帝王切開及びあらゆる分娩様式での分娩までの時間、本剤除去後に器械的頸管熟化処置を実施した妊婦における処置時間)は記述的に示した。</p> <p>全ての安全性及び忍容性評価は安全性解析対象集団に対して、以下の期間で評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与前の有害事象: 投与前に発現した有害事象 ・投与期間中の有害事象: 投与から除去後30分までに発現した有害事象 ・除去後分娩前の有害事象: 除去後30分から胎児娩出までに発現した有害事象 ・分娩後の有害事象: 胎児娩出から試験終了時まで発現した有害事象 ・新生児の有害事象: 試験終了時までの新生児に発現した有害事象 ・全ての有害事象: 全試験期間で発現した有害事象(上記の有害事象の合計) <p>なお、胎児の安全性評価は出産前の母体の安全性評価に含めた。</p>

結果

〈患者背景〉

		例数 (%) ^a (n=68)
年齢 (歳)、平均値±標準偏差		33.0±5.52
BMI (kg/m ²)、平均値±標準偏差		27.12±4.934
初産婦		46 (67.6)
経産婦		22 (32.4)
出産回数	1回/2回	18/4
分娩誘発の主な理由	妊娠糖尿病	10 (14.7)
	妊娠高血圧	9 (13.2)
	巨大児	6 (8.8)
	妊娠の継続が母体の危険を招く恐れがある	29 (42.6)
	過期産予防	4 (5.9)
	妊娠中の顕性糖尿病	1 (1.5)
	前期破水	7 (10.3)
	墜落分娩予防	2 (2.9)
	推定在胎期間 (日)、平均値±標準偏差	
初回入院期間の卵膜の状態	本剤投与前に破膜	8 (11.8)
	本剤投与後に破膜	57 (83.8)
	人工破膜/自然破膜	19/38
	欠測 ^b	3 (4.4)
ビショップスコア合計スコア	0~2	32 (47.1)
	3~4	36 (52.9)
子宮口開大度	0 cm	21 (30.9)
	1~2 cm	47 (69.1)
頸管展退度	0~30%	37 (54.4)
	40~50%	31 (45.6)
児頭の位置	-3	44 (64.7)
	-2	24 (35.3)
子宮頸部の硬度	硬	23 (33.8)
	中	45 (66.2)
子宮口の位置	後方	56 (82.4)
	中央	12 (17.6)

a : 年齢、BMI、推定在胎期間を除く

b : 初回入院期間中に産まなかった妊婦又は破水前に帝王切開で産まされた妊婦

〈有効性〉

主要評価項目 (FAS) :

■投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合 (FAS)

投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功^aした妊婦は 68 例中 39 例であり、その割合 (95%CI) は 57.4% (44.8-69.3) で、95%CI の下限は症例数の設定において試験成功の基準の閾値として用いた 20%を超えていることが確認された。

	例数	割合 (95%CI)
投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功 ^a した患者	39/68	57.4 (44.8-69.3)

a : 投与後 12 時間以内にビショップスコアが 7 点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合と定義

結果

副次評価項目 (FAS) :

■副次評価項目の解析 (FAS)

副次評価項目	例数	割合(95%CI)
投与後12時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦の割合	46	50.0 (34.9-65.1)
投与後12時間以内に子宮頸管熟化成功した経産婦の割合	22	72.7 (49.8-89.3)
投与後12時間以内に経膈分娩に至った妊婦の割合	68	26.5 (16.5-38.6)
初回入院期間中に経膈分娩に至った妊婦の割合	68	88.2 (80.4-96.1)
投与後12時間時点におけるビショッブスコアがベースラインから3点以上増加した妊婦の割合	68	79.4 (67.9-88.3)
初回入院期間中に帝王切開を行った妊婦の割合	68	7.4 (1.0-13.7)
本剤除去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した妊婦の割合	68	63.2 (51.5-75.0)
本剤除去後に器械的頸管熟化処置を実施した妊婦の割合	68	16.2 (7.2-25.2)
投与中に陣痛発来した妊婦において、陣痛発来時にビショッブスコアが7点以上であった妊婦の割合	48	33.3 (19.8-46.9)

■本剤除去後から胎児娩出までに使用された子宮収縮薬の投与量 (FAS)

オキシトシンは 42 例に使用され投与量は 5.47U [95%CI (4.09-6.85)]、PGE₂ は 3 例に使用され投与量は 1.33mg [95%CI (0.00-3.23)]、PGF_{2α} は 7 例に使用され投与量は 5.94mg [95%CI (4.62-7.26)] であった。

子宮収縮薬	投与量	
	例数	調整平均値(95%CI)
オキシトシン (U)	42	5.47 (4.09-6.85)
ジノプロストン PGE ₂ (mg)	3	1.33 (0.00-3.23)
ジノプロスト PGF _{2α} (mg)	7	5.94 (4.62-7.26)

■本剤除去後に器械的頸管熟化処置を行った処置時間 (FAS)

本剤除去後に器械的頸管熟化処置を実施した 11 例の器械的頸管熟化処置時間の平均値 (正規近似に基づく 95%CI) は、13.4 時間(8.8-18.0)であった。

探索的評価項目 :

■子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合 (FAS)

子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合(95%CI)は、投与後3時間以内13.2%(6.2-23.6)、6時間以内33.8%(22.8-46.3)、9時間以内45.6%(33.5-58.1)及び12時間以内57.4%(44.8-69.3)であった。

a : 投与後12時間以内にビショッブスコアが7点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合と定義

■投与後6時間の血漿中PGE₂及びPGE_m濃度のベースラインからの変化量(安全性解析対象集団)

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移」の項を参照のこと。

〈安全性〉

副次評価項目 :

■本剤の投与時間(安全性解析対象集団)

平均投与時間(平均値±標準偏差)は8.33±3.732時間(範囲:1.4~12.3時間)であった。投与時間9.25~12.25時間を超えた妊婦の割合は47.1%であった。

68例中2例が副作用により本剤を除去した。1例は中等度の胎児頻脈が発現したため投与後約3時間に、別の1例は重度の胎児心拍数異常が発現したため投与後約1時間半に本剤を除去したが、いずれの事象も除去後5分以内に消失した。

当該症例の詳細については、「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 11.1.2」の項を参照のこと。

結果

	例数 (%) (n=68)
平均投与時間±標準偏差 (時間)	8.33±3.732
投与時間区分、例数 (%)	
≤3.25時間	10 (14.7)
>3.25～6.25時間	12 (17.6)
>6.25～9.25時間	14 (20.6)
>9.25～12.25時間	32 (47.1)

副作用：

■投与期間の副作用 (安全性解析対象集団)

投与期間に発現した副作用は、胎児頻脈、悪心、発熱、胎児心拍数異常が68例中各1例(1.5%)に認められた。このうち、胎児心拍数異常1例は重度であった。発現した副作用はいずれも回復した。

	例数 (%) (n=68)
副作用	3 (4.4)
心臓障害	1 (1.5)
胎児頻脈	1 (1.5)
胃腸障害	1 (1.5)
悪心	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)
発熱	1 (1.5)
臨床検査	1 (1.5)
胎児心拍数異常	1 (1.5)

MedDRA/J Ver 21.0

■本剤除去後から分娩前期間の副作用 (安全性解析対象集団)

除去後分娩前期間に発現した副作用は、胎児機能不全心拍パターン、発熱、血圧上昇が68例中各1例(1.5%)に認められた。重症度が重度の副作用は認められなかった。初産婦1例に発現した胎児機能不全心拍パターンの重症度は中等度であり、転帰は回復であった。

	例数 (%) (n=68)
副作用	3 (4.4)
心臓障害	1 (1.5)
胎児機能不全心拍パターン	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)
発熱	1 (1.5)
臨床検査	1 (1.5)
血圧上昇	1 (1.5)

MedDRA/J Ver 21.0

死亡及び重篤な有害事象：

妊婦、胎児及び新生児に死亡は認められなかった。

全試験期間を通じて、重篤な有害事象は20例(29.4%)に報告されたが、いずれの有害事象も本剤との因果関係は否定された。

結果

身体的所見：

■ アプガースコア（安全性解析対象集団）

新生児 68 例のアプガースコア 5 分値（平均値±標準偏差）は、9.1±0.53（範囲：7～10）であった。アプガースコア 5 分値が 7 未満の新生児は認められなかった。

	平均値±標準偏差 (n=68)
アプガースコア1分値	8.3±0.99
アプガースコア5分値	9.1±0.53

■ 臍帯動脈の pH 評価（安全性解析対象集団）

新生児 68 例の臍帯動脈の pH（平均値±標準偏差）は、7.3110±0.05907（範囲：7.094～7.446）であった。新生児 1 例に、臍帯動脈の pH が 7.0 以上～7.1 未満が報告された。当該新生児のアプガースコア 1 及び 5 分値はいずれも 9 であった。また、当該新生児には、本剤との因果関係が否定された新生児呼吸窮迫症候群が報告されたが、重症度は軽度であり、処置なしで回復した。

	例数 (%) (n=68)
pH、平均値±標準偏差	7.3110±0.05907
7.2以上	67 (98.5)
7.1以上7.2未満	0
7.0以上7.1未満	1 (1.5)
7.0未満	0

■ 24 時間以上 NICU で治療を受けた新生児の割合（FAS）

NICUへの入室率は68例中8例（11.8%）、24時間以上のNICUへの入室率は68例中6例（8.8%）であった。

	例数 (%) (n=68)
NICUへの入室率	8 (11.8)
24時間以上のNICUへの入室率	6 (8.8)

■ 投与中に他の薬剤が併用された患者の割合（5%以上、FAS）

68例中44例（64.7%）が本剤投与中に、1つ以上の薬剤による治療を受けた。

	例数 (%) (n=68)
投与中に他の薬剤が併用された患者	44 (64.7)
消化管と代謝系	25 (36.8)
便秘薬	14 (20.6)
糖尿病用薬	10 (14.7)
全身性感染治療	13 (19.1)
全身用抗菌薬	12 (17.7)
血液と造血器官	15 (22.1)
代用血液と灌流液	8 (11.8)
抗貧血製剤	7 (10.3)
神経系	10 (14.7)
麻酔薬	7 (10.3)

結果

■バイタルサイン^aの変化（安全性解析対象集団）

ベースライン時の平均体温36.5℃、平均収縮期血圧116mmHg、拡張期血圧73.3mmHg、平均脈拍数76.8であり、本剤投与により以下の通り変化した。

	平均値±標準偏差(平均変化量)
体温 (°C)	36.5±0.36 (0.075)
収縮期血圧 (mmHg)	115.7±12.47 (2.18)
拡張期血圧 (mmHg)	73.3±10.84 (1.26)
脈拍数 (拍/分)	76.8±10.94 (4.35)

平均変化量は、ベースラインから最終受診時又は試験終了時までの変化量の平均値

a: 投与後 12 時間は毎時間測定し、治療期間中に陣痛発生した場合又は/及び投与後 12 時間以内に本剤を除去した場合は、陣痛発生後又は/及び本剤除去後 15 分以内に評価した

② 国内多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（262 試験）⁸⁾

子宮頸管熟化が必要な妊娠 41 週の妊婦を対象に、本剤を最長 12 時間投与したときの子宮頸管熟化促進における有効性及び安全性についてプラセボと比較して評価した。

試験 デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	子宮頸管熟化が必要なビショップスコア 4 点以下、妊娠 41 週 0 日以上 41 週 6 日以下の妊婦 <ul style="list-style-type: none"> ・ FAS^a : 113 例 本剤群 57 例、プラセボ群 56 例 ・ 安全性解析対象集団^b : 113 例 本剤群 57 例、プラセボ群 56 例 <p>a : 無作為化された全ての妊婦のうち、本剤/プラセボを膣に挿入後、少なくとも 1 回のビショップスコア評価が得られている又は本剤/プラセボ挿入後 12 時間以内に経陰分娩に至った妊婦 b : 本剤/プラセボの投与を受けた全ての妊婦</p>
登録基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. ベースライン時に妊娠末期（妊娠 37 週 0 日以上 41 週 0 日未満）の妊婦 2. スクリーニング時の年齢が 20 歳以上の妊婦 3. 分娩誘発が必要な妊婦 4. 単胎頭位児 5. ベースライン時のビショップスコアが 4 点以下の妊婦 6. 出産歴が 3 回以下の妊婦（出産歴は妊娠 22 週 0 日以上の単胎又は多胎児の出産又は死産とする） <p style="text-align: right;">他、文書による治験参加の同意を得た妊婦</p>
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 陣痛が既に開始している妊婦 2. 子宮並びに子宮頸管に癒痕（過去に帝王切開や子宮頸管の円錐切除をした場合の癒痕を含む）がある妊婦 3. 子宮形態異常（例：双角子宮）である妊婦 4. 本剤/プラセボの挿入 7 日前までに、オキシトシン、子宮頸管熟化剤、分娩誘発剤（器械的子宮頸管熟化処置を含む）又は子宮収縮抑制薬を使用した妊婦。ただし、妊娠高血圧腎症あるいは妊娠高血圧の治療を目的とした硫酸マグネシウムの使用は除く 5. 下記の状態/症状を認める妊婦 <ul style="list-style-type: none"> ・ 収縮期血圧が >160mmHg 又は拡張期血圧が >110mmHg ・ 血小板が <100,000/μL ・ 肝機能検査値の上昇（正常値上限の 2 倍以上） ・ 重篤かつ持続的な右上腹部痛/心窩部痛 ・ 進行性の腎機能不全 ・ クレアチニンが >1.1mg/dL ・ 他の腎疾患がなく、クレアチニン値が基準値上限の 2 倍 ・ 肺水腫 ・ 新規発症の脳や視覚障害 6. 児頭骨盤不適合又は胎位異常の疑い又は診断された妊婦 7. 胎児に先天性異常があると診断された妊婦。ただし、多指症は除く 8. 子宮内胎児発育遅延の疑い又は診断〔妊娠週数における推定児体重が標準体重の平均の-1.5 標準偏差以下〕された妊婦 9. ベースライン時に胎児の障害となる徴候が認められた妊婦〔例：胎児機能不全（本妊娠期間中に認められたものを含む）、羊水混濁、臍帯動脈のドプラ波形異常〕 10. ベースライン時に非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）を使用した妊婦

除外基準	<p>11. 破水した妊婦</p> <p>12. 臨床的絨毛膜羊膜炎の疑いのある妊婦</p> <p>13. 骨盤内炎症性疾患を有する妊婦。ただし、適切な前治療が行われている場合は除く</p> <p>14. ベースライン時に発熱（腋窩温が 38.0℃以上）を認める妊婦</p> <p>15. 経膈分娩が禁忌となる妊婦（例：前置胎盤又は 24 週 0 日以降の未診断の不正性器出血）</p> <p>16. ジノプロストン、その他のプロスタグランジン剤、又は本剤添加物の過敏症の既往歴又はその疑いがある妊婦</p> <p>17. 緊急を要する分娩の必要がある妊婦</p> <p>18. 喘息又は緑内障の既往歴がある妊婦</p> <p>他、治験内容順守が困難な妊婦、医師が適切でないと判断した合併症を持つ妊婦、90 日以内に他の治験に参加した妊婦</p>
試験方法	<p>妊婦を本剤群とプラセボ群のいずれかに 1:1 の割合で無作為化後、1 個を後膈円蓋の高い位置に横向きになるように挿入し、挿入後少なくとも 30 分間は臥位で安静にさせ、最長 12 時間まで留置した。投与後 3、6、9、12 時間にビショップスコアを評価し、投与後 12 時間で本剤/プラセボを除去した。分娩データ、新生児所見、出産データを記録し、胎児娩出後から退院するまで安全性について経過観察を行った。</p> <p>なお、子宮収縮抑制薬及び羊水補充療法は本剤投与中は実施せず、人工破膜は子宮口の全開大まで実施せず行う際には本剤を除去した。</p>
主要評価項目	<p>■ 投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合</p> <p>a：投与後 12 時間以内にビショップスコアが 7 点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合と定義</p>
副次評価項目	<p>〈有効性〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功^aした初産婦及び経産婦の割合 ■ 投与後 12 時間以内及び初回入院期間中に経膈分娩に至った妊婦の割合 ■ 投与後 12 時間時点におけるビショップスコアがベースラインから 3 点以上増加した妊婦の割合 ■ 初回入院期間中に帝王切開を行った妊婦の割合 ■ 除去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した妊婦の割合とその投与量 ■ 除去後に器械的頸管熟化処置を実施した妊婦の割合とその処置時間 ■ 投与中に陣痛発来した妊婦において、陣痛発来時にビショップスコアが 7 点以上であった妊婦の割合 ■ 初回入院期間中の投与からアクティブな分娩^b開始までの時間 ■ 初回入院期間中の投与から経膈分娩、帝王切開及びあらゆる分娩様式での分娩までの時間 <p>〈安全性〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 本剤/プラセボの投与時間 ■ 投与期間の有害事象の種類、頻度、重篤度 ■ 分娩前、分娩後及び新生児の有害事象の種類、頻度、重篤度 ■ 陣痛発来から本剤除去までの分娩前の有害事象の種類、頻度、重篤度 ■ 出産後 5 分時点におけるアプガースコアが 7 点未満の新生児の割合 ■ 胎児娩出時に採取した臍帯動脈血の pH ■ 24 時間以上 NICU で治療を受けた新生児の割合 ■ 投与中に他の薬剤が併用された妊婦の割合 等 <p>a：本剤/プラセボ投与後 12 時間以内にビショップスコアが 7 点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合と定義</p> <p>b：子宮頸管の熟化にかかわらず、30 分間にわたり規則的で明らかな痛みを伴う 3 分間隔の子宮収縮がある場合と定義</p>

探索的有効性評価項目	<p>以下の有効性評価項目について、本剤/プラセボ投与後 3、6、9 及び 12 時間時点の妊婦の割合について探索的に評価した。</p> <p>■子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合</p> <p>a: 投与後 12 時間以内にビショッブスコアが 7 点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合と定義</p>
解析方法	<p>全ての有効性評価項目の統計解析には、両側 95%信頼区間 (CI) を使用し、最大の解析対象集団 (FAS) に基づいて行った。主要評価項目及び副次評価項目 (投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦及び経産婦の割合、投与後 12 時間以内に経膈分娩に至った妊婦の割合、投与後 12 時間時点におけるビショッブスコアがベースラインから 3 点以上増加した妊婦の割合) は Fisher の正確検定による解析を行った。また、副次評価項目の本剤/プラセボ除去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した割合とその投与量、並びに器械的頸管熟化処置を実施した割合とその処置時間は、投与群、出産歴、ベースラインのビショッブスコアを固定効果とした分散分析モデルを用いた。</p> <p>主要評価項目において、本剤とプラセボの子宮頸管熟化成功割合の差の両側 95%CI の下限が 0 を超えた場合、プラセボに対する本剤の優越性が示されることとした。また、一部の副次評価項目 (初回入院期間中の投与からアクティブな分娩開始までの時間、初回入院期間中の投与から経膈分娩、帝王切開及びあらゆる分娩様式での分娩までの時間、本剤/プラセボ除去後に器械的頸管熟化処置を実施した妊婦における処置時間) は固定効果として治療群及び層別因子を用い、比例ハザードモデルを用いて解析し、 Kaplan-Meier 曲線及びプロットを用いて記述的に示した。</p> <p>全ての安全性及び忍容性評価は安全性解析対象集団に対して、以下の期間で評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与前の有害事象：投与前に発現した有害事象 ・投与期間中の有害事象：投与から除去後 30 分までに発現した有害事象 ・除去後分娩前の有害事象：除去後 30 分から胎児娩出までに発現した有害事象 ・分娩後の有害事象：胎児娩出から試験終了時までに発現した有害事象 ・新生児の有害事象：試験終了時までの新生児に発現した有害事象 ・全ての有害事象：全試験期間で発現した有害事象 (上記の有害事象の合計) <p>なお、胎児の安全性評価は出産前の母体の安全性評価に含めた。</p>

結果	〈患者背景〉			
		本剤 (n=57)	プラセボ (n=56)	
	年齢 (歳)、平均値±標準偏差	31.5±5.36	32.6±5.62	
	BMI (kg/m ²)、平均値±標準偏差	26.92±5.518	27.54±4.031	
	初産婦	47 (82.5)	44 (78.6)	
	経産婦	10 (17.5)	12 (21.4)	
	出産回数 1回/2回/3回、n	7/2/1	10/2/0	
	分娩誘発の主な理由 過期産予防	57 (100)	56 (100)	
	推定在胎期間 (日)、 平均値±標準偏差	288.5±1.38	288.7±1.52	
	ビショップスコア合計スコア			
	0~2	30 (52.6)	29 (51.8)	
	3~4	27 (47.4)	27 (48.2)	
	子宮口開大度			
	0 cm	12 (21.1)	15 (26.8)	
	1~2 cm	43 (75.4)	41 (73.2)	
	3~4 cm	2 (3.5)	0	
	頸管展退度			
	0~30%	29 (50.9)	31 (55.4)	
	40~50%	28 (49.1)	24 (42.9)	
	60~70%	0	1 (1.8)	
	児頭の位置			
	-3	45 (78.9)	44 (78.6)	
	-2	10 (17.5)	12 (21.4)	
	(-1, 0)	2 (3.5)	0	
	子宮頸部の硬度			
硬	21 (36.8)	22 (39.3)		
中	34 (59.6)	31 (55.4)		
軟	2 (3.5)	3 (5.4)		
子宮口の位置				
後方	50 (87.7)	47 (83.9)		
中央	7 (12.3)	8 (14.3)		
前方	0	1 (1.8)		
例数 (%)				
〈有効性〉				
主要評価項目：				
■ 投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した妊婦の割合 (FAS)				
投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した妊婦の割合 (95%CI) は本剤群 47.4% (34.0-61.0)、プラセボ群 14.3% (6.4-26.2) であった。プラセボ群との投与群間差 (95%CI) は 33.1% (15.6-50.0) であり、本剤群の割合は統計的に有意に多かった [p=0.0002、Fisher の正確検定]。また、本剤とプラセボの子宮頸管熟化成功 ^a 率の差の両側 95%信頼区間の下限が 0 を超えたため、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。				
	投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功 ^a した妊婦			
投与群	例数	割合 (95%CI)	プラセボとの投与群間差 (95%CI)	p 値
本剤 (n=57)	27	47.4 (34.0-61.0)	33.1 (15.6-50.0)	0.0002
プラセボ (n=56)	8	14.3 (6.4-26.2)		
Fisher の正確検定				
a : 本剤/プラセボ投与後 12 時間以内にビショップスコアが 7 点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合と定義				

結果	副次評価項目：			
	■副次評価項目（FAS）			
投与群	調整済み割合 (95% CI)	プラセボとの 投与群間差 (95% CI)	p 値	
投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦の割合 ^a				
本剤 (n=47)	44.7 (30.2-59.9)	31.0 (10.4-49.3)	0.0014	
プラセボ (n=44)	13.6 (5.2-27.4)			
投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した経産婦の割合 ^a				
本剤 (n=10)	60.0 (26.2-87.8)	43.3 (-0.5-75.9)	0.0743	
プラセボ (n=12)	16.7 (2.1-48.4)			
投与後 12 時間以内に経膈分娩に至った妊婦の割合 ^a				
本剤 (n=57)	24.6 (14.1-37.8)	24.6 (6.5-41.9)	<0.0001	
プラセボ (n=56)	0.0 (0.0-6.4)			
初回入院期間中に経膈分娩に至った妊婦の割合 ^b				
本剤 (n=57)	81.6 (68.6-94.7)	-2.9 (-18.6-12.7)	0.7114	
プラセボ (n=56)	84.6 (72.1-97.0)			
投与後 12 時間時点におけるビショップスコアがベースラインから 3 点以上増加した妊婦の割合 ^a				
本剤 (n=57)	73.7 (60.3-84.5)	43.3 (25.1-59.2)	<0.0001	
プラセボ (n=56)	30.4 (18.8-44.1)			
初回入院期間中に帝王切開を行った妊婦の割合 ^b				
本剤 (n=57)	18.7 (5.8-31.5)	4.7 (-10.8-20.2)	0.5477	
プラセボ (n=56)	13.9 (1.6-26.3)			
除去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した妊婦の割合 ^c				
本剤 (n=57)	49.8 (37.5-62.2)	-37.3 (-52.5- -22.1)	<0.0001	
プラセボ (n=56)	87.1 (75.0-99.2)			
除去後に器械的頸管熟化処置を実施した妊婦の割合 ^c				
本剤 (n=57)	24.1 (11.0-37.2)	-47.1 (-63.2- -30.9)	<0.0001	
プラセボ (n=56)	71.1 (58.3-84.0)			
投与中に陣痛発来した妊婦において、陣痛発来時にビショップスコアが 7 点以上であった妊婦の割合 ^b				
本剤 (n=36)	40.8 (17.7-63.9)	-67.0 (-100.0-39.0)	0.2071	
プラセボ (n=1)	100.0 (0.7-100.0)			

a : Fisher の正確検定
b : ベースラインのビショップスコアを共変量、投与群、出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインのビショップスコア（ ≤ 2 、 $3 \leq$ ）を固定効果とした共分散分析モデル
c : 投与群、出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインのビショップスコア（ ≤ 2 、 $3 \leq$ ）を固定効果とした分散分析モデル

■本剤/プラセボ除去後から胎児娩出までに使用された子宮収縮薬の投与量（FAS）オキシトシンの投与量（調整済み平均値）は、本剤群 2.52U、プラセボ群 4.90U で、投与群間差は-2.37U [95%CI (-4.58- -0.17)] であり、本剤群の投与量は統計的に有意に少なかった（p=0.0355、分散分析モデル）。

結果

PGF_{2α} の投与量（調整済み平均値）は、本剤群 7.00mg、プラセボ群 3.63mg で、投与群間差は 3.37mg [95%CI (-1.52-8.26)] であり、両群間に統計的な有意差は認められなかった (p=0.1285、分散分析モデル)。

子宮収縮薬	投与量			
		調整済み平均値 (95%CI)	プラセボとの 投与群間差 (95%CI)	p 値
オキシトシン (U)	本剤 (n=30)	2.52 (0.44-4.61)	-2.37 (-4.58- -0.17)	0.0355
	プラセボ (n=51)	4.90 (3.31-6.49)		
PGE ₂ (mg)	プラセボ (n=4)	6.75 (3.57-9.93)	—	—
PGF _{2α} (mg)	本剤 (n=5)	7.00 (2.77-11.23)	3.37 (-1.52-8.26)	0.1285
	プラセボ (n=3)	3.63 (0.00-10.10)		

■ 本剤除去後に器械的頸管熟化処置を行った処置時間 (FAS)

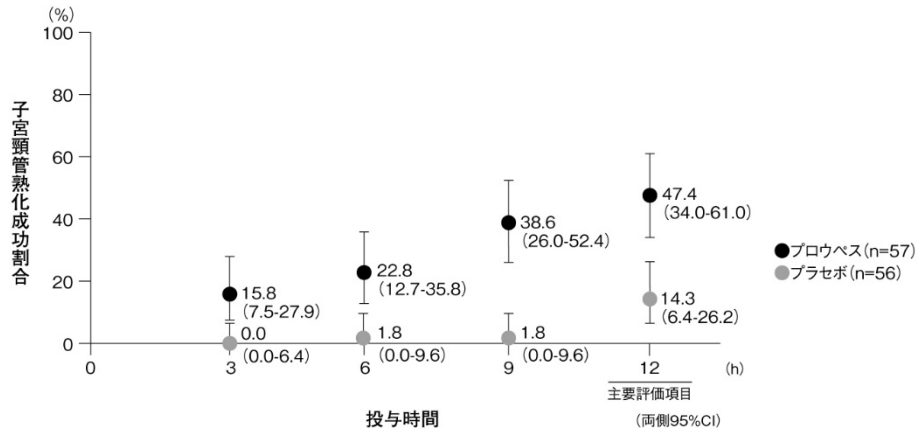
本剤除去後に器械的頸管熟化処置を実施した妊婦における器械的頸管熟化処置時間^aの調整済み平均 (95%CI) は、本剤群 (n=14) 6.68 時間 (2.79-10.57)、プラセボ群 (n=40) 11.90 時間 (9.40-14.40) で、プラセボとの投与群間差 (95%CI) は -5.22 時間 (-9.41- -1.04、p=0.0154) であった。

a: 投与群、出産歴 (初産婦、経産婦)、ベースラインのビショップスコア (≤2、3≤) を固定効果とした分散分析モデル (調整済み平均を算出)

探索的有効性評価項目：

■ 子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合 (FAS)

投与 3、6、9 及び 12 時間後に子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合 (95%CI) は、本剤群で 15.8% (7.5-27.9) ~47.4% (34.0-61.0)、プラセボ群で 0.0% (0.0-6.4) ~14.3% (6.4-26.2) であった。



〈安全性〉

副次評価項目：

■ 本剤/プラセボの投与時間 (安全性解析対象集団)

安全性解析対象集団における平均投与時間 (平均値±標準偏差) は本剤群 8.78±3.484 時間、プラセボ群 11.63±1.432 時間であり、プラセボ群では投与時間が 9.25~12.25 時間を超えた妊婦の割合が 94.6%であった。57 例中 1 例が副作用により本剤を除去した。

結果

当該症例である重度の胎児機能不全心拍パターンの詳細については、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用 11. 1. 2」の項を参照のこと。

	本剤 (n=57)	プラセボ (n=56)
平均投与時間±標準偏差(時間)	8.78±3.484	11.63±1.432
投与時間区分		
≤3.25時間	6(10.5)	
>3.25~6.25時間	11(19.3)	2(3.6)
>6.25~9.25時間	11(19.3)	1(1.8)
>9.25~12.25時間	29(50.9)	53(94.6)

例数(%)

副作用：

■投与期間の副作用（安全性解析対象集団）

投与期間の副作用は本剤群 57 例中 4 例（7.0%）に認められ、その内訳は、胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン、腹部膨満、妊娠高血圧、子宮収縮異常各 1 例（1.8%）であった。なお、プラセボ群には投与期間の副作用は認められなかった。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」の項を参照のこと。

	本剤 (n=57)	プラセボ (n=56)
副作用	4 (7.0)	0
心臓障害	2 (3.5)	0
胎児一過性徐脈異常	1 (1.8)	0
胎児機能不全心拍パターン	1 (1.8)	0
胃腸障害	1 (1.8)	0
腹部膨満	1 (1.8)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (3.5)	0
妊娠高血圧	1 (1.8)	0
子宮収縮異常	1 (1.8)	0

例数(%)

■除去後から分娩前期間の副作用（安全性解析対象集団）

本試験では、副作用は認められなかった。

■分娩後期間の副作用（安全性解析対象集団）

分娩後期間の副作用は、本剤群 57 例中 1 例（1.8%）に認められた。

	本剤 (n=57)	プラセボ (n=56)
副作用	1 (1.8)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.8)	0
子宮出血	1 (1.8)	0

例数(%)

■新生児の副作用（安全性解析対象集団）

新生児の副作用は、本剤群の 57 例中 1 例（1.8%）に認められた。

	本剤 (n=57)	プラセボ (n=56)
副作用	1 (1.8)	0
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0
代謝性アシドーシス	1 (1.8)	0

例数(%)

結果

死亡及び重篤な副作用（安全性解析対象集団）：

本試験で死亡は認められなかった。

全試験期間を通じて、重篤な有害事象は、本剤群 57 例中 22 例（38.6%）、プラセボ群 56 例中 18 例（32.1%）に報告され、本剤群で重篤な副作用として投与期間に胎児機能不全心拍パターン 1 例が認められた。当該症例の詳細は、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状 2）胎児機能不全」の項を参照のこと。

身体的所見：

■ アプガースコア（安全性解析対象集団）

新生児のアプガースコア 5 分値（平均値±標準偏差）は、本剤群 9.1±0.55（範囲：7～10）、プラセボ群 9.1±0.50（範囲：8～10）であった。アプガースコア 5 分値が 7 未満の新生児は両群ともに認められなかった。

	本剤 (n=57)	プラセボ (n=56)
アプガースコア1分値、平均値±標準偏差	8.0±1.38	8.0±0.52
アプガースコア5分値、平均値±標準偏差	9.1±0.55	9.1±0.50

■ 胎児娩出時に採取した臍帯動脈血の pH（安全性解析対象集団）

新生児の臍帯動脈の pH（平均値±標準偏差）は、本剤群 7.2613±0.07996（範囲：7.042～7.419）、プラセボ群 7.2871±0.06396（範囲：7.083～7.393）であった。新生児 4 例に、臍帯動脈の pH7.0 以上 7.1 未満が報告された。4 例のうち、本剤群の 1 例のアプガースコア 5 分値は 7 であったが、その他の 3 例のアプガースコア 5 分値はいずれも 9 であった。

なお、本剤群の 1 例（pH：7.1 以上 7.2 未満）に副作用として軽度の代謝性アシドーシスが発現したが、速やかに回復した。

	本剤 (n=57)	プラセボ (n=56)
pH、平均値±標準偏差	7.2613±0.07996	7.2871±0.06396
7.2以上	48 (84.2)	50 (90.9)
7.1以上7.2未満	6 (10.5)	4 (7.3)
7.0以上7.1未満	3 (5.3)	1 (1.8)

例数 (%)

■ 24 時間以上 NICU で治療を受けた新生児の割合（FAS）

NICUへの24時間以上の入室率は、本剤群57例中4例（7.0%）、プラセボ群56例中3例（5.4%）であった。

	本剤 (n=57)	プラセボ (n=56)
NICU への入室率	4 (7.0)	3 (5.4)
24 時間以上のNICU への入室率	4 (7.0)	3 (5.4)

例数 (%)

■投与中に他の薬剤が併用された患者の割合（5%以上、FAS）

57例中23例（40.4%）が本剤投与中に、1つ以上の薬剤による治療を受けた。

	本剤 (n=57)	プラセボ (n=56)
投与中に併用薬による治療を受けた患者	23 (40.4)	25 (44.6)
消化管と代謝系	14 (24.6)	8 (14.3)
便秘薬	12 (21.1)	8 (14.3)
全身性感染治療	3 (5.3)	5 (8.9)
全身用抗菌薬	3 (5.3)	5 (8.9)
血液と造血器官	2 (3.5)	4 (7.1)
抗貧血製剤	1 (1.8)	3 (5.4)
循環器系	3 (5.3)	4 (7.1)
血管保護薬	3 (5.3)	4 (7.1)
全身ホルモン製剤 (性ホルモンとインスリンを除く)	2 (3.5)	6 (10.7)
甲状腺治療	2 (3.5)	6 (10.7)

例数 (%)

③ 海外多施設共同二重盲検第三相試験（101-003 試験）²¹⁾

子宮頸管熟化が必要な妊娠 37 週以上の妊婦を対象に、本剤^{a)}を最長 12 時間投与したときの子宮頸管熟化促進における安全性及び有効性についてプラセボと比較して評価した。

a: 本試験ではジノプロストン腔内留置用製剤（取り出し用ネットなし）を「本剤」とした。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験
対象	妊娠 37 週以上の子宮頸管熟化及び分娩誘発を必要とする妊婦 ・安全性解析対象集団：371 例 本剤 176 例（初産婦 111 例、経産婦 65 例）、 プラセボ 195 例（初産婦 124 例、経産婦 71 例、プラセボ群の内 142 例がクロスオーバー期に移行） ・有効性解析対象集団 ^{a)} ：333 例 本剤 150 例（初産婦 90 例、経産婦 60 例）、 プラセボ 183 例（初産婦 119 例、経産婦 64 例）
登録基準	1. 年齢 18 歳以上の妊婦（18 歳未満の場合、同意取得でき、法的に独立していると判断された妊婦） 2. 妊娠 37 週以上の単胎妊娠の妊婦 3. 胎児が頭位児の妊婦 4. 初産婦、又は出産経験が 3 回以下の経産婦 5. 分娩誘発の医学的又は産科的適応となる妊婦 6. 入院時のビショッブスコア 4 点以下の妊婦 7. 胎児がノンストレステストでリアクティブである妊婦
除外基準	1. 子宮癒痕がある妊婦 2. 膣出血が認められる妊婦 3. 本剤/プラセボ投与 4 時間以上前に破水した妊婦 4. 発熱が認められる妊婦 5. プロスタグランジン (PG) に対するアレルギーがある妊婦 6. 喘息又は緑内障の既往歴がある妊婦、成人での再発のない小児喘息は除く 7. 胎児ジストレスが認められる妊婦 8. 陣痛が開始している妊婦 9. 非協力的な妊婦又は文書同意を取得できない妊婦 10. 超音波検査により羊水過多の疑いがある妊婦 11. 投与前 4 時間以内にアスピリン、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) 又はアセトアミノフェンを投与された妊婦（その後も併用禁止とする） 12. 原発性肺高血圧症、僧帽弁狭窄症、大動脈弁狭窄症、特発性肥大型大動脈弁下狭窄症等の心疾患、プロスタグランジン E2 (PGE2) の降圧作用が危険性を誘発する恐れのある心臓血管疾患を有する妊婦
試験方法	妊婦を本剤とプラセボに無作為化後、ベースラインのビショッブスコアを評価し、本剤/プラセボを子宮頸部に接するように後膣円蓋に 12 時間投与した。投与後 6 及び 12 時間時点で本剤/プラセボが体内にある場合は、ビショッブスコアを再評価し、投与後 12 時間時点で母体及び胎児のモニタリングを実施した。投与後 12 時間以内に陣痛 ^{a)} が発来した場合は、本剤/プラセボを取り出すように治験期間中に治験実施計画書を改訂した。 投与後 12 時間終了時に、治療不成功と診断された妊婦の盲検コードを開鍵し、プラセボの場合には続く 12 時間に本剤を投与可能とした。（101-003 試験クロスオーバー） a: 3 分間隔で 45 秒以上継続する子宮収縮を認めた場合と定義
主要評価項目	■ 投与後 12 時間以内の経膣分娩の妊婦の例数 ■ ビショッブスコアが 6 点以上の妊婦の例数 ■ ビショッブスコアがベースラインから 3 点以上増加した妊婦の例数

副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ■ 投与から陣痛発来までの時間 ■ オキシトシン投与を必要とした妊婦の例数 ■ 投与から胎児娩出までの時間 ■ 帝王切開した妊婦の例数 ■ 安全性 <ul style="list-style-type: none"> ・ 母体 <ul style="list-style-type: none"> ・ バイタルサイン ・ 子宮収縮の主観的/客観的評価 ・ 子宮内圧 ・ 臨床検査 ・ 有害事象 ・ 胎児 <ul style="list-style-type: none"> ・ 胎児心拍 ・ 有害事象 ・ 新生児 <ul style="list-style-type: none"> ・ アプガースコア1及び5分値
解析方法	<p>人口統計学的データ、投与から胎児娩出までの時間等の連続変数は中央値、平均値及び標準偏差を用いて要約した。ANOVAによる群間比較、又は正規分布に従っていない場合は、Wilcoxon順位和検定を用いた。投与から陣痛^a発来までの時間及び投与から胎児娩出までの時間はKaplan-Meier法を用いて解析した。ビショッブスコア等の順序カテゴリーを伴うカテゴリー変数及び治療成功割合、有害事象発現率等の二値変数は頻度分布として表示した。群間差は、ANOVA (SAS CATMOD) のGrizzle/Starmer/Koch重み付き最小二乗法によって解析した。</p> <p>a : 3分間隔で45秒以上継続する子宮収縮を認めた場合と定義</p>
結果	<p>〈患者背景〉</p> <p>有効性解析対象集団の本剤の初産婦の平均年齢は27.3歳、経産婦の平均年齢は28.5歳、プラセボ群ではそれぞれ25.1歳及び28.1歳であり、本剤とプラセボとの間に統計学的な有意差を認めた (p=0.02)。</p> <p>また、身長及び体重、出産歴 (流産又は中絶を含む)、妊娠期間、ビショッブスコア及び分娩誘発の理由については、投与群間で統計学的な有意差を認めず、ベースラインの妊婦の特性は投与群間で同様であった。安全性解析対象集団の人口統計学的データ及びベースラインの特性も同様の結果であった。</p> <p>〈有効性〉</p> <p>主要評価項目：</p> <p>■ 治療成功割合</p> <p>投与後12時間以内に経膈分娩に至った妊婦は本剤群の初産婦11例、経産婦19例、プラセボ群の初産婦、経産婦各1例、ビショッブスコアが6点以上の妊婦は本剤群の初産婦7例、経産婦1例、プラセボ群の初産婦6例、経産婦4例、ビショッブスコアがベースラインから3点以上増加した妊婦は本剤群の初産婦46例、経産婦25例、プラセボ群の初産婦19例、経産婦9例で、主要評価項目のいずれか該当する妊婦の割合 (治療成功割合) は、本剤群の初産婦71% (64/90例)、経産婦75% (45/60例)、プラセボ群の初産婦22% (26/119例)、経産婦22% (14/64例) であり、本剤群の治療成功割合はプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった (p<0.001)。</p>

結果

副次評価項目：

■投与から陣痛発来までの時間

投与から陣痛発来までの時間（平均値）は、本剤群の初産婦 28.4 時間及び経産婦 15.3 時間であった。また、クロスオーバー期に移行した初産婦 21.0 時間及び経産婦 10.1 時間であった。

■オキシトシンを必要とした妊婦

オキシトシンを必要とした妊婦は、本剤で治療成功の初産婦 36 例、経産婦 16 例、治療不成功の初産婦 23 例、経産婦 14 例であった。また、クロスオーバー期に移行し、治療成功の初産婦 25 例、経産婦 15 例、治療不成功の初産婦 34 例及び経産婦 9 例であった。

■投与から胎児娩出までの時間

投与から胎児娩出までの時間（平均値）は、本剤の初産婦 41.7 時間、経産婦 25.0 時間であった。また、クロスオーバー期に移行した初産婦 34.3 時間及び経産婦 18.3 時間であった。

■帝王切開した妊婦

帝王切開した妊婦は、本剤の初産婦 32 例、経産婦 7 例であった。また、クロスオーバー期に移行した初産婦 30 例及び経産婦 8 例であった。

〈安全性〉

副次評価項目：

■投与期間（安全性解析対象集団）

安全性解析対象集団において、二重盲検期の本剤の平均投与時間は、初産婦 10.8 時間、経産婦 10.0 時間、クロスオーバー期の平均投与時間は初産婦 10.0 時間、経産婦 9.5 時間であった。

副作用：

■母体の副作用（安全性解析対象集団）

二重盲検期では、本剤 176 例中 21 例（11.9%）に副作用が発現した。そのうち子宮収縮増加に関連した事象 18 例（過強陣痛 15 例、子宮収縮頻度増加 3 例）に認められ、そのうち 4 例は胎児心拍変動を認める胎児機能不全を伴う過強陣痛であった。その他の副作用として顔面紅潮、悪心及び嘔吐、胸痛、膣出血が各 1 例に認められた。プラセボでは副作用を認めなかった。

クロスオーバー期では、142 例中 21 例（14.8%）に副作用が発現した。そのうち子宮収縮増加に関連した事象は 19 例（過強陣痛 16 例、強直性子宮収縮 2 例、子宮収縮頻度増加 1 例）に認められ、そのうち 10 例は胎児心拍変動を認める胎児機能不全を伴う過強陣痛であった。その他の副作用として悪心、発熱、体温上昇、悪心及び下痢が各 1 例に認められた。

結果	<p>■胎児の副作用（安全性解析対象集団）</p> <p>二重盲検期では、本剤 176 例中 11 例（6.3%）に副作用（変動一過性徐脈 5 例、一過性徐脈 3 例、徐脈 3 例）が認められた。そのうち 4 例は過強陣痛を伴う事象であった。プラセボでは副作用を認めなかった。</p> <p>クロスオーバー期では 142 例中 13 例（9.2%）に副作用（遅発一過性徐脈 6 例、変動一過性徐脈 3 例、徐脈 2 例、一過性徐脈 1 例、頻脈 1 例）が認められ、そのうち 8 例は母体の過強陣痛と関連していた。</p> <p>死亡及びその他の重篤な有害事象：</p> <p>試験期間中の死亡例はなかった。重篤度は原著に記載がなく不明である。</p>
----	---

④ 海外多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（101-801 試験）²²⁾

子宮頸管熟化が必要な妊娠 37 週以上の妊婦を対象に、本剤を最長 12 時間投与したときの子宮頸管熟化促進における安全性及び有効性についてプラセボと比較して評価した。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験
対象	子宮頸管熟化及び分娩誘発が必要なビショップスコア 4 点以下、妊娠 37 週以上の妊婦 <ul style="list-style-type: none"> ・有効性解析対象集団：193 例 本剤群 92 例（初産婦 54 例、経産婦 38 例）、 プラセボ群 101 例（初産婦 60 例、経産婦 41 例） ・安全性解析対象集団：206 例 本剤群 102 例（初産婦 60 例、経産婦 42 例）、 プラセボ群 104 例（初産婦 63 例、経産婦 41 例）
登録基準	1. 年齢 15 歳以上の妊婦 2. 妊娠 37 週以上の単胎妊娠の妊婦 3. 胎児が頭位児の妊婦 4. 初産婦、又は出産経験が 3 回以下の経産婦 5. 治験責任（分担）医師の判断により医学的又は産科的適応として分娩誘発が必要な妊婦 6. 胎児がノンストレステストでリアクティブである妊婦 7. 入院時のビショップスコア 4 点以下の妊婦 他、文書同意が得られた妊婦
除外基準	1. 子宮癒痕がある妊婦（例：帝王切開の既往歴） 2. 入院時に自然腔出血が認められる妊婦 3. 破水している妊婦 4. 38℃以上の発熱が認められる妊婦 5. プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーの既往歴がある妊婦 6. 喘息又は緑内障の既往歴がある妊婦、成人での再発のない小児喘息は除く 7. 胎児機能不全（例：心拍数減少、遅発一過性徐脈、基線細変動）が認められる妊婦 8. 10 分を上回る頻度で子宮収縮がある妊婦 9. 超音波検査により羊水過多の疑いがある妊婦 10. 投与前 4 時間以内にアスピリン、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）又はアセトアミノフェンを投与された妊婦 11. 投与前 24 時間以内に子宮収縮抑制薬又はオキシトシンを投与された妊婦 12. 原発性肺高血圧症、僧帽弁狭窄症、大動脈弁狭窄症、特発性肥大型大動脈弁下狭窄症等の心疾患、プロスタグランジン E2（PGE2）の降圧作用が危険性を誘発する恐れのある心臓血管疾患の既往歴又は身体的所見を有する妊婦 13. 分娩の転帰に有害効果を及ぼすおそれのある他の重篤な医学的状態である妊婦（母体又は胎児）（例：重篤な母体の心肺疾患、陰部ヘルペス） 他、治験実施計画書を遵守できない妊婦又は文書同意を取得できない妊婦
試験方法	妊婦を本剤群又はプラセボ群に無作為に割付けた。ベースラインのビショップスコアの評価後、本剤/プラセボを子宮頸部に接するように後陰円蓋に横方向に 12 時間投与した。投与後 6 及び 12 時間時点で本剤/プラセボが体内にある場合は、ビショップスコアを再評価し、投与後 12 時間時点で母体及び胎児のモニタリングを実施した。投与期間に陣痛 ^a が開始する、出産、又は、有害事象のために除去する必要があると判断された場合は、本剤/プラセボを除去することとした。 a：3 分間隔で 45 秒以上継続する子宮収縮を認めた場合と定義

<p>主要評価項目</p>	<p>■治療成功割合^a a: 投与後12時間以内の経膈分娩、ビショッブスコアが6点以上、又はビショッブスコアがベースラインから3点以上の増加のいずれかに該当した場合、治療成功とした。</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>■オキシトシンを必要とした妊婦の例数 ■投与から胎児娩出までの時間 ■安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・母体 <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象^a ・バイタルサイン ・子宮収縮の客観的/主観的評価 ・臨床検査 ・推定出血量 ・胎児/新生児 <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・胎児心拍 ・アプガースコア ・身体的所見 ・生後4～6週の追跡調査 <p>a: 2分以上持続する子宮収縮を過緊張とし、10分区画内に5回以上発現する子宮収縮を運動亢進とした。</p>
<p>解析方法</p>	<p>連続変数は平均値及び中央値を算出し、ANOVA又はWilcoxonの順位和検定（ノンパラメトリック法）を用いて比較した。カテゴリカルデータ及び二値変数の比較はANOVAのGrizzle/Starmer/Kochの重み付き最小二乗法を用いて行った。</p>
<p>結果</p>	<p>〈患者背景〉 本剤群の初産婦の平均年齢は23.4歳、経産婦の平均年齢は25.6歳、プラセボ群はそれぞれ24.4歳及び28.2歳であり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差を認めなかった（$p=0.03$、Grizzle/Starmer/Kochの重み付き最小二乗法）。年齢以外の人口統計学的データについて投与群間で統計学的な有意差を認めず同程度であった。分娩誘発の主な理由は過期産であった。</p> <p>〈有効性〉 主要評価項目： ■治療成功割合^a 治療成功割合は、本剤群で初産婦69%（54例中37例）、経産婦61%（38例中23例）、プラセボ群で初産婦47%（60例中28例）、経産婦41%（41例中17例）であり、本剤群の治療成功割合はプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（$p=0.002$、Grizzle/Starmer/Kochの重み付き最小二乗法）。いずれの投与群もビショッブスコアが6点以上となったため治療成功と判断された妊婦が最も多かった。 a: 投与後12時間以内の経膈分娩、ビショッブスコアが6点以上、又はビショッブスコアがベースラインから3点以上の増加のいずれかに該当した場合、治療成功とした。</p> <p>副次評価項目： ■オキシトシンを必要とした妊婦 治療成功した妊婦でオキシトシンを必要とした妊婦は、本剤群で初産婦15例、経産婦9例、プラセボ群で初産婦8例及び経産婦3例であり、両群間で統計学的な有意差は認めなかった（$p=0.84$、Grizzle/Starmer/Kochの重み付き最小二乗法）。</p>

結果

■投与から胎児娩出までの時間

投与から胎児娩出までの時間（平均値）は、本剤群で初産婦 31.3 時間、経産婦 54.7 時間、プラセボ群で初産婦 53.2 時間、経産婦 45.9 時間であり、本剤群の投与から胎児娩出までの時間はプラセボ群と比べて統計学的に有意に短かった ($p < 0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定)。

また、投与から胎児娩出までの時間（中央値）は、本剤群で初産婦 26.8 時間、経産婦 20.6 時間、プラセボ群で初産婦 38.3 時間、経産婦 27.4 時間であり、本剤群の投与から胎児娩出までの時間はプラセボ群と比べて統計学的に有意に短かった ($p < 0.001$ 、Wilcoxon の順位和検定)。

〈安全性〉

副作用：

■母体の副作用（安全性解析対象集団）

投与期間において、本剤群の初産婦 60 例中 9 例（15.0%）、経産婦 42 例中 3 例（7.1%）、プラセボ群の初産婦 63 例中 1 例（2.4%）に副作用が認められた。プラセボ群の経産婦では副作用を認めなかった。本剤群で認められた副作用は、胎児機能不全を伴う過強陣痛 3 例、胎児機能不全を伴わない過強陣痛 2 例、悪心/嘔吐 1 例、悪心/嘔吐及び下痢 1 例、子宮刺激及び疼痛 1 例、プラセボ群で認められた副作用は、発熱 1 例であった。本剤群で副作用を認めた全ての妊婦で本剤を除去し、経膈分娩により正常な新生児を出産した。

■胎児の副作用（安全性解析対象集団）

投与期間において、本剤群の初産婦 60 例中 4 例（6.7%）、経産婦 42 例中 2 例（4.8%）、プラセボ群の初産婦 63 例中 1 例（2.4%）に副作用が認められた。プラセボ群の経産婦では副作用を認めなかった。本剤群に認められた副作用は、過強陣痛と関連する胎児機能不全 3 例、過強陣痛を伴わない胎児心拍の変動が見られた胎児機能不全 3 例であった。過強陣痛を伴わない胎児機能不全を認めた 1 例を除く妊婦が本剤を除去した。プラセボ群に認められた副作用は、遅発一過性徐脈及び変動一過性徐脈 2 例であった。また、プラセボ群では除去時に重度の徐脈を伴う胎児機能不全 1 例が認められた。

■新生児の副作用（安全性解析対象集団）

本試験において、新生児の副作用は認められなかった。

死亡及びその他の重篤な有害事象：

プラセボ群の 1 例で新生児死亡を認めたが、プラセボとの因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象として、プラセボ群の新生児で左中大脳動脈血栓症 1 例が認められたが、生後 7 ヶ月には良好な健康状態であった。

⑤ 海外非盲検第Ⅲ相試験（101-550 試験）²³⁾

子宮頸管熟化が必要な妊娠 38 週以上の妊婦を対象に、本剤^{*}を最長 12 時間投与し、除去する際の取り出しの容易性を評価した。

a: 本試験ではジノプロストン腔内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、ジノプロストン含有量 10mg）を「本剤」とした。

試験デザイン	単施設、非盲検試験
対象	分娩誘発が必要なビショップスコア 6 点以下、妊娠 38 週以上の妊婦 111 例（初産婦 63 例、経産婦 48 例）
登録基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 18 歳以上の妊婦 2. 単胎妊娠の妊婦 3. 胎児が頭位児の妊婦 4. 満期妊娠経験が 3 回未満の経産婦 5. 本剤投与時のビショップスコアが 6 点以下の妊婦 6. 破水していない妊婦 7. 胎児及び母体に禁忌がない妊婦
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢 18 歳未満の妊婦 2. 多胎妊娠の妊婦 3. 胎位異常の妊婦 4. 満期妊娠経験が 3 回以上の妊婦 5. ビショップスコアが 6 点を上回る妊婦 6. 早期破水した妊婦 7. 陣痛が開始している妊婦 8. 子宮癒痕がある妊婦 9. 胎児機能不全が認められる又は兆候がある妊婦 10. 児頭骨盤不適合の疑いのある妊婦 11. プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーがある又は疑いのある妊婦 12. 喘息又は緑内障の既往歴がある妊婦、成人での再発のない小児喘息は除く 13. 本剤投与前 4 時間以内にアスピリン又は非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) を投与された妊婦（その後も併用禁止とする） 14. 発熱（37.5℃超）が認められる妊婦 15. 心疾患、PGE₂ の降圧作用が危険性を誘発する恐れのある心臓血管疾患を有する妊婦
試験方法	<p>本剤を後陰円蓋に 12 時間投与後、本剤を除去し、妊婦及び治験責任（分担）医師が取り出しの容易性をそれぞれ記録した。妊婦は本剤投与中の使用感も報告することとした。妊婦全体の 90%超が過度の不快感を伴わずに本剤を取り出せた場合、取り出し用ネットの容易性が十分であると判断することとした。投与後 12 時間の観察終了時までビショップスコアがベースラインから 3 点以上増加した場合、又は陣痛が発来した場合、治療成功と判定した。子宮頸管熟化、陣痛及び新生児の出生時状態に関する情報に基づき、本剤の安全性及び有効性を評価した。除去時に、PGE₂ 残存量測定のため、本剤は袋に入れ直ちに冷凍保管した。</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ■ 取り出しの容易性〔治験責任（分担）医師及び妊婦の評価〕 ■ 投与中の使用感（妊婦の評価） ■ ビショップスコアがベースラインから 3 点以上増加した妊婦の割合 ■ ビショップスコアのベースラインからの増加量 ■ 投与から陣痛発来までの時間 ■ 投与から胎児娩出までの時間 ■ オキシトシンを必要とした妊婦の割合

評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ■分娩様式別の妊婦の割合 ■PGE₂放出速度 ■安全性 <ul style="list-style-type: none"> ・母体 ・有害事象 ・胎児 ・有害事象 ・アプガースコア
解析方法	割合、範囲、平均値、中央値を表で示した。
結果	<p>〈患者背景〉 本剤を投与した 111 例の平均年齢は 26.1 歳（初産婦 25.5 歳、経産婦 26.9 歳）、平均妊娠期間は 40.7 週（初産婦 40.9 週、経産婦 40.4 週）であった。分娩誘発の主な理由は過期産であった。</p> <p>〈有効性〉</p> <p>■取り出しの容易性〔治験責任（分担）医師及び妊婦の評価〕 治験責任（分担）医師の評価では、「困難ではない」が 88%（88/100 例）、「わずかに困難である」が 9%（100 例中 9 例）、妊婦の評価では、「不快感はない」が 78%（100 例中 78 例）、「わずかに不快感がある」が 19%（100 例中 19 例）であった。ただし、これ以上の詳細は不明である。</p> <p>■投与中の使用感（妊婦の評価） 妊婦の投与中の使用感の評価では、「使用感が良い」が 97%（111 例中 108 例）、「使用感はあるが不快感はない」が 9%（111 例中 10 例）であった。ただし、これ以上の詳細は不明である。</p> <p>■ジノプロストン放出速度 本剤のジノプロストンの残存量により、ジノプロストン放出速度は 0.33mg/時間〔95%信頼区間（0.30-0.36）〕で緩やかで一定であることが示され、投与後 12 時間における平均放出量は約 4mg であった。過強陣痛が発現した妊婦でジノプロストンの過剰放出は確認されず、ジノプロストン放出量ではなく、個々の妊婦のジノプロストンへの反応性が重要であることが示された。過強陣痛が発現した 2 例は陣痛発来後に本剤を除去し、除去後に子宮収縮は軽減した。</p> <p>〈安全性〉 副作用： 有害事象は 111 例中 10 例に認められ、そのうち副作用は胎児機能不全 3 例（2.7%）、過強陣痛 2 例（1.8%）、筋緊張亢進、嘔吐各 1 例（0.9%）に認められた。胎児機能不全を認めた 1 例は本剤除去後も継続し、緊急帝王切開により分娩に至った。その他の妊婦では本剤除去後に回復し、全妊婦で健康な新生児が出生した。また、嘔吐 1 例は、本剤投与中に発現したが、軽度の事象であり治療は不要であった。</p> <p>死亡及びその他の重篤な有害事象： 試験期間中の死亡例はなかった。重篤度については原著に記載がなく不明である。</p>

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

妊娠週数別の本剤の効果については「v. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (7) その他」の項を参照のこと。

<参考>

① 子宮口開大度別の効果 (海外データ) ⁵⁾

子宮口開大度別に開大までの時間を検討した海外臨床試験では、経産婦より初産婦、又は子宮開大が 3cm 程度より 1cm 程度の方が、子宮口開大に時間がかかるという結果であった。

子宮口開大までの時間 (海外データ) ⁵⁾

子宮口開大度	初産婦 (n=74)	経産婦 (n=49)
1 → 3cm	16.0 時間 (4.2-60.9)	11.7 時間 (3.7-37.5)
3 → 6cm	6.2 時間 (1.6-23.7)	7.4 時間 (2.4-23.1)
6 → 10cm	1.8 時間 (0.6-6.0)	1.3 時間 (0.5-3.7)

② 妊娠合併症 (妊娠高血圧) の有無別 (海外データ) ^{25, 26)}

2 つの海外多施設共同無作為化二重盲検実薬対照第Ⅲ相試験 (MISO-OBS-004 試験及び MISO-OBS-303) において、本剤投与により分娩誘発されたビショップスコア 4 点以下の妊婦 1,116 例 (高血圧^a有群 268 例、高血圧無群 848 例) を対象に事後解析したところ、経膈分娩までの時間 (中央値) は高血圧^a有群 1,693 分、高血圧無群 1,335 分であり、緊急帝王切開はそれぞれ 31.0% (83 例)、25.5% (216 例) であった。

本剤投与時の分娩に及ぼす高血圧の影響 (海外データ) [学会報告] ²⁶⁾

	高血圧 ^a 有群 (n=268)	高血圧無群 (n=848)
妊娠期間 (日)、平均値±標準偏差	271±9	279±8
緊急帝王切開	83 (31.0)	216 (25.5)
経膈分娩までの時間 (分)、中央値 (Q1-Q3) *	1,693 (1,112.0-2,333.5)	1,335 (861.5-1,847.5)
12 時間以内の娩出 (経膈分娩)	11 (4.3)	97 (11.4)
24 時間以内の娩出 (経膈分娩)	72 (26.9)	345 (40.7)
36 時間以内の娩出 (経膈分娩)	125 (46.6)	519 (61.2)
新生児集中治療室 (NICU) への入院	25 (9.3)	79 (9.3)
アプガースコア 5 分値、中央値 (範囲)	9 (6-10)	9 (4-10)

例数 (%)

Q1: 第 1 四分位点、Q3: 第 3 四分位点、

*: p<0.0001、Wilcoxon の順位和検定

a: 妊娠高血圧腎症及びその他の高血圧

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 12. その他の注意 (1) 臨床使用に基づく情報」の項を参照のこと。

③ 破水の有無別 (海外データ) ²⁷⁾

単施設非盲検前向き研究において、主として医学的適応により分娩誘発を予定する 18 歳以上ビショップスコア 6 点以下、満期出産回数 3 回以下、妊娠 37 週以上の単胎頭位妊娠、未破水又は前期破水妊婦 68 例 (未破水群 47 例、前期破水群 21 例) を対象に、本剤を 0.5~24 時間で投与し、投与後 2 時間は安静としたところ、本剤の投与時間 [中央値 (範囲)] は未破水群 4.3 時間

(0.5-24) [初産婦 6.8 時間 (1-24)、経産婦 3.9 時間 (0.5-24)]、前期破水群 3.7 時間 (0.75-12.5) [初産婦 5.2 時間 (0.75-12)、経産婦 3.5 時間 (2.1-12.5)] であった。また、破水による分娩への影響は以下の通りであった。なお、子宮収縮抑制薬を投与した症例は未破水又は前期破水合わせて 9 例 (帝王切開前の投与 1 例、過強陣痛 1 例、子宮頻収縮 5 例、胎児機能不全の徴候 2 例) であり、本剤除去後の胎児機能不全が 5 例に認められた。

破水による本剤投与時間への影響 (海外データ) ²⁷⁾

	未破水群			前期破水群		
	初産婦 (n=22)	経産婦 (n=25)	合計 (n=47)	初産婦 (n=12)	経産婦 (n=9)	合計 (n=21)
投与時間 (時間)	6.8 (1-24)	3.9 (0.5-24)	4.3 (0.5-24)	5.2 (0.75-12)	3.5 (2.1-12.5)	3.7 (0.75-12.5)

中央値 (範囲)

本剤投与時における破水による分娩への影響 (海外データ) ²⁷⁾

	未破水群		前期破水群	
	初産婦 (n=15)	経産婦 (n=16)	初産婦 (n=8)	経産婦 (n=8)
経膈分娩	8 (53.3)	16 (100)	7 (87.5)	8 (100)
帝王切開	7 (46.7)	0	1 (12.5)	0

例数 (%)

【承認された用法及び用量】

本剤 1 個を後脛円蓋に横向きに挿入し、最長 12 時間投与する。

「VII. 薬物動態に関する項目 11. その他」、「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者 1) 前期破水のある患者」の項を参照のこと。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査 [市販直後調査終了～2022 年 3 月 (1 年 6 ヶ月) 実施予定 : 目標症例数 400 例]
 日常診療における使用実態下での本剤による妊娠 37 週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進を受けた妊婦及びその胎児を対象に、過強陣痛及びそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症と胎児機能不全の発現状況を把握し、発現割合が国内臨床試験と比べ同程度であるかを確認し、本剤のリスク最小化活動に対する適切性の評価及び新たなリスク最小化計画の策定要否について検討する。「胎児機能不全」については、特異的な背景因子の有無、並びに胎児機能不全の発生原因についても調査検討する。また、臨床試験より幅広い患者集団に使用されることから、使用実態下における本剤の安全性について検討する。
 安全性検討事項 : 「過強陣痛及びそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症」、「胎児機能不全」

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
 該当しない

(7) その他

国内第Ⅲ相試験の併合解析（261 試験及び 262 試験）²⁸⁾

国内第Ⅲ相試験（261 試験⁷⁾ 及び 262 試験⁸⁾）では、同一の評価項目を用いており、本剤が実診療下で使用されると考えられる妊娠 37～41 週の妊婦における有効性を検討するため、2 試験を併合解析し、本剤の有効性を評価した。なお、2 試験間で異なる選択・除外基準は、妊娠週数の違い、破水した妊婦の取り扱いのみである。各試験概要は、「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（4）検証的試験 1）有効性検証試験 ①国内多施設共同非盲検第Ⅲ相試験（261 試験）及び②国内多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（262 試験）」の項を参照のこと。

結果	<p>〈有効性〉</p> <p>主要評価項目：</p> <p>■投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合（FAS）</p> <p>本剤/プラセボ投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合は、本剤併合群 52.8%（66/125 例）、プラセボ群 14.3%（8/56 例）であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤併合群 (n=125)</th> <th>プラセボ群 (n=56)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功^a</td> <td>66 (52.8)</td> <td>8 (14.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>例数 (%)</p> <p>a：本剤/プラセボ投与後 12 時間以内にビショップスコアが 7 点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合と定義</p> <p>副次評価項目：</p> <p>■投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功^aした初産婦及び経産婦の割合（FAS）</p> <p>本剤/プラセボ投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功^aした初産婦の割合は本剤併合群 47.3%（44/93 例）、プラセボ群 13.6%（6/44 例）であり、経産婦の割合はそれぞれ 68.8%（22/32 例）、16.7%（2/12 例）であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">初産婦</th> <th colspan="2">経産婦</th> </tr> <tr> <th>本剤併合群 (n=93)</th> <th>プラセボ群 (n=44)</th> <th>本剤併合群 (n=32)</th> <th>プラセボ群 (n=12)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功^a</td> <td>44 (47.3)</td> <td>6 (13.6)</td> <td>22 (68.8)</td> <td>2 (16.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>例数 (%)</p> <p>■投与後 12 時間以内及び初回入院期間中に経膈分娩に至った妊婦の割合（FAS）</p> <p>本剤/プラセボ投与後 12 時間以内に経膈分娩に至った妊婦の割合は、本剤併合群 25.6%（32/125 例）であったが、プラセボ群は 56 例中 0 例であり、初回入院期間中にはそれぞれ 82.4%（103/125 例）、78.6%（44/56 例）であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">投与後 12 時間以内</th> <th colspan="2">初回入院期間中</th> </tr> <tr> <th>本剤併合群 (n=125)</th> <th>プラセボ群 (n=56)</th> <th>本剤併合群 (n=125)</th> <th>プラセボ群 (n=56)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>経膈分娩</td> <td>32 (25.6)</td> <td>0</td> <td>103 (82.4)</td> <td>44 (78.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>例数 (%)</p>		本剤併合群 (n=125)	プラセボ群 (n=56)	投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功 ^a	66 (52.8)	8 (14.3)		初産婦		経産婦		本剤併合群 (n=93)	プラセボ群 (n=44)	本剤併合群 (n=32)	プラセボ群 (n=12)	投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功 ^a	44 (47.3)	6 (13.6)	22 (68.8)	2 (16.7)		投与後 12 時間以内		初回入院期間中		本剤併合群 (n=125)	プラセボ群 (n=56)	本剤併合群 (n=125)	プラセボ群 (n=56)	経膈分娩	32 (25.6)	0	103 (82.4)	44 (78.6)
	本剤併合群 (n=125)	プラセボ群 (n=56)																																	
投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功 ^a	66 (52.8)	8 (14.3)																																	
	初産婦		経産婦																																
	本剤併合群 (n=93)	プラセボ群 (n=44)	本剤併合群 (n=32)	プラセボ群 (n=12)																															
投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功 ^a	44 (47.3)	6 (13.6)	22 (68.8)	2 (16.7)																															
	投与後 12 時間以内		初回入院期間中																																
	本剤併合群 (n=125)	プラセボ群 (n=56)	本剤併合群 (n=125)	プラセボ群 (n=56)																															
経膈分娩	32 (25.6)	0	103 (82.4)	44 (78.6)																															

結果

■投与後 12 時間時点におけるビショップスコアがベースラインから 3 点以上増加した妊婦の割合 (FAS)

本剤/プラセボ投与後 12 時間時点におけるビショップスコアがベースラインから 3 点以上増加した妊婦の割合は本剤併合群 76.8% (96/125 例)、プラセボ群 30.4% (17/56 例) であった。

	本剤併合群 (n=125)	プラセボ群 (n=56)
投与後 12 時間時点におけるビショップスコアがベースラインから 3 点以上増加	96 (76.8)	17 (30.4)

例数 (%)

■初回入院期間中に帝王切開を行った妊婦の割合 (FAS)

初回入院期間中に帝王切開を行った妊婦の割合は本剤併合群 15.2%(19/125 例)、プラセボ群 19.6% (11/56 例) であった。

	本剤併合群 (n=125)	プラセボ群 (n=56)
初回入院期間中の帝王切開	19 (15.2)	11 (19.6)

例数 (%)

■除去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した妊婦の割合とその投与量 (FAS)

本剤/プラセボ除去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した妊婦の割合は本剤併合群 59.2% (74/125 例)、プラセボ群 91.1% (51/56 例) であった。

	本剤併合群 (n=125)	プラセボ群 (n=56)
除去後から胎児娩出までに子宮収縮薬使用	74 (59.2)	51 (91.1)

例数 (%)

なお、除去後から胎児娩出までに使用された子宮収縮薬の投与量〔平均値±標準偏差 (範囲)〕は、オキシトシンは本剤併合群では 72 例に 4.896±3.9106 U (0.05-20.00)、プラセボ群では 51 例に 6.044±5.7467U (0.02-37.68)、ジノプロストンはそれぞれ 3 例に 1.333±0.7638mg (0.50-2.00)、4 例に 5.000±5.4924mg (0.50-13.00)、プロスタグランジン F_{2α} (PGF_{2α}) はそれぞれ 12 例に 6.129±1.9084mg (3.00-9.00)、3 例に 2.633±0.5508mg (2.00-3.00) であった。

■除去後に器械的頸管熟化処置を実施した妊婦の割合 (FAS)

本剤/プラセボ除去後に器械的頸管熟化処置を実施した妊婦の割合は本剤併合群 20.0% (25/125 例)、プラセボ群 71.4% (40/56 例) であった。

	本剤併合群 (n=125)	プラセボ群 (n=56)
除去後に器械的頸管熟化処置実施	25 (20.0)	40 (71.4)

例数 (%)

結果

■除去後に器械的頸管熟化処置を実施した妊婦における器械的頸管熟化処置時間 (FAS)

本剤/プラセボ除去後に器械的頸管熟化処置を実施した本剤併合群 25 例、プラセボ群 40 例の妊婦の器械的頸管熟化処置時間〔平均値±標準偏差 (範囲)〕はそれぞれ 9.926±6.1442 時間 (0.67-22.22)、12.280±7.1505 時間 (1.02-37.03) であった。

	本剤併合群 (n=25)	プラセボ群 (n=40)
器械的頸管熟化処置時間 (時間)	9.926±6.1442 時間 (0.67-22.22)	12.280±7.1505 時間 (1.02-37.03)

平均値±標準偏差 (範囲)

■投与中に陣痛発生した妊婦において、陣痛発生時にビショッブスコアが 7 点以上であった妊婦の割合 (FAS)

本剤/プラセボ投与中に陣痛発生した妊婦において、陣痛発生時にビショッブスコアが 7 点以上であった妊婦の割合は本剤併合群 34.5% (29/84 例)、プラセボ群 1/1 例であった。

	本剤併合群 (n=84)	プラセボ群 (n=1)
陣痛発生時のビショッブスコア 7 点以上	29 (34.5)	1

例数 (%)

探索的有効性評価項目：

■子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合 (FAS)

投与 3、6、9 及び 12 時間後に子宮頸管熟化成功^aした妊婦の割合は、本剤併合群で 14.4% (18/125 例) ~ 53.6% (67/125 例)、プラセボ群で 0.0% (0/56 例) ~ 14.3% (8/56 例) であった。

a：本剤/プラセボ投与後 12 時間以内にビショッブスコアが 7 点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合と定義

〈安全性〉

副次評価項目：

■投与期間の有害事象

投与期間の有害事象は、本剤併合群 125 例中 14 例 (11.2%) に認められ、プラセボ群には認められなかった。本剤併合群の主な有害事象は、胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン、悪心、血圧上昇 各 2 例 (1.6%) であった。重度の有害事象は、本剤併合群 2 例 (1.6%) に認められた。なお、重篤な有害事象は本剤併合群で胎児機能不全心拍パターン 2 例 (1.6%) が認められ、そのうち 1 例は本剤による副作用であった。

■除去後から分娩前期間の有害事象

本剤/プラセボ除去後分娩前期間 (除去後 30 分から胎児娩出まで) の有害事象は、本剤併合群 125 例中 59 例 (47.2%)、プラセボ群 56 例中 29 例 (51.8%) に認められ、主な有害事象は、本剤併合群では胎児機能不全心拍パターン 16 例 (12.8%)、遷延分娩 10 例 (8.0%)、分娩過程停止 9 例 (7.2%) であり、プラセボ群では胎児機能不全心拍パターン 12 例 (21.4%)、分娩過程停止 5 例 (8.9%)、分娩停止 4 例 (7.1%) であった。

重度の有害事象は本剤併合群 15 例 (12.0%)、プラセボ群 5 例 (8.9%) に認められた。なお、重篤な有害事象は本剤併合群 19 例 (15.2%)、プラセボ群 11 例 (19.6%)

結果

であり、本剤群では分娩過程停止 7 例 (5.6%)、胎児機能不全心拍パターン 5 例 (4.0%)、分娩停止、分娩誘発不成功 各 2 例 (1.6%)、プラセボ群では分娩過程停止、分娩停止 各 4 例 (7.1%)、胎児機能不全心拍パターン 3 例 (5.4%) が認められたが、いずれも本剤/プラセボとの因果関係は否定された。

■分娩後期間の有害事象

分娩後期間の有害事象は、本剤併合群 125 例中 108 例 (86.4%)、プラセボ群 56 例中 46 例 (82.1%) に報告され、主な有害事象は、本剤併合群では後陣痛 75 例 (60.0%)、貧血 35 例 (28.0%)、分娩後出血 23 例 (18.4%)、便秘 14 例 (11.2%)、痔核 12 例 (9.6%)、子宮出血 7 例 (5.6%)、プラセボ群では後陣痛 31 例 (55.4%)、貧血 22 例 (39.3%)、分娩後出血 12 例 (21.4%)、便秘 7 例 (12.5%)、痔核、子宮出血 各 4 例 (7.1%) であった。

重度の有害事象は本剤併合群 4 例 (3.2%)、プラセボ群 2 例 (3.6%) に発現した。なお、重篤な有害事象は本剤併合群 6 例 (4.8%)、プラセボ群 2 例 (3.6%) であり、本剤併合群では貧血、妊娠貧血、動脈損傷、処置後血腫、C-反応性蛋白増加、分娩後出血 各 1 例 (0.8%)、プラセボ群では動脈損傷、会陰損傷 各 1 例 (1.8%) が認められ、いずれも本剤/プラセボとの因果関係を否定された。

■新生児の有害事象

新生児の有害事象は、本剤併合群 125 例中 46 例 (36.8%)、プラセボ群 56 例中 15 例 (26.8%) に報告され、主な有害事象は、本剤併合群では新生児黄疸 17 例 (13.6%)、低血糖 5 例 (4.0%)、代謝性アシドーシス、呼吸困難 各 4 例 (3.2%)、酸素飽和度低下、新生児一過性頻呼吸各 3 例 (2.4%)、消化管運動低下、嘔吐、尿量減少、新生児仮死、新生児呼吸不全 2 例 (1.6%)、プラセボ群では新生児黄疸 5 例 (8.9%)、便秘、新生児一過性頻呼吸 各 3 例 (5.4%) であった。

重度の有害事象は本剤併合群 1 例 (0.8%)、プラセボ群 1 例 (1.8%) に認められた。なお、重篤な有害事象は本剤併合群 22 例 (17.6%)、プラセボ群 5 例 (8.9%) であり、2 例以上に発現した重篤な有害事象は、本剤併合群の新生児黄疸 14 例 (11.2%) であった。発現した重篤な有害事象は、いずれも本剤/プラセボとの因果関係は否定された。

■出産後 5 分時におけるアプガースコアが 7 点未満の新生児の割合

アプガースコア 5 分値が 7 点未満の新生児は両群ともに認められなかった。なお、本剤併合群、プラセボ群でそれぞれ新生児 125 例、56 例のアプガースコア 5 分値 [平均値±標準偏差 (範囲)] は、 9.1 ± 0.53 (7-10)、 9.1 ± 0.50 (8-10) であった。

■胎児娩出時に採取した臍帯動脈血の pH

新生児の臍帯動脈血の pH [平均値±標準偏差 (範囲)] は、本剤併合群 125 例、プラセボ群 56 例でそれぞれ 7.2883 ± 0.07341 (7.042-7.446)、 7.2871 ± 0.06396 (7.083-7.393) であった。なお、新生児 5 例 (本剤併合群 4 例、プラセボ群 1 例) に、臍帯動脈血の pH が 7.0 以上 7.1 未満が報告された (アプガースコア 5 分値は本剤併合群 1 例で 7 点であったが、その他の 4 例はいずれも 9 点)。

■NICU で治療を受けた新生児の割合

NICU への 24 時間以上の入室率は、本剤併合群新生児 125 例中 10 例 (8.0%)、プラセボ群新生児 56 例中 3 例 (5.4%) であった。

結果	<p>副作用： 全試験期間で発現した副作用は、本剤併合群で125例中11例(8.8%)に認められ、胎児機能不全心拍パターン、発熱 各2例(1.6%)、その他の事象は1例(0.8%)であった。重度の副作用は、胎児心拍数異常1例(261試験、経膈分娩で出産)、胎児機能不全心拍パターン及び子宮収縮異常1例(262試験、帝王切開で出産)で、いずれも出産後、回復した。なお、プラセボ群には副作用は認められなかった。</p> <p>死亡及び重篤な副作用： 本剤の国内試験において、妊婦、胎児及び新生児の死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤併合群125例中42例(33.6%)、プラセボ群56例中18例(32.1%)に報告され、重篤な副作用は262試験の投与期間に発現した本剤併合群での胎児機能不全心拍パターン1例であった。</p> <p>「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2 胎児機能不全及び(2) その他の副作用」の項を参照のこと。</p>
----	--

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

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

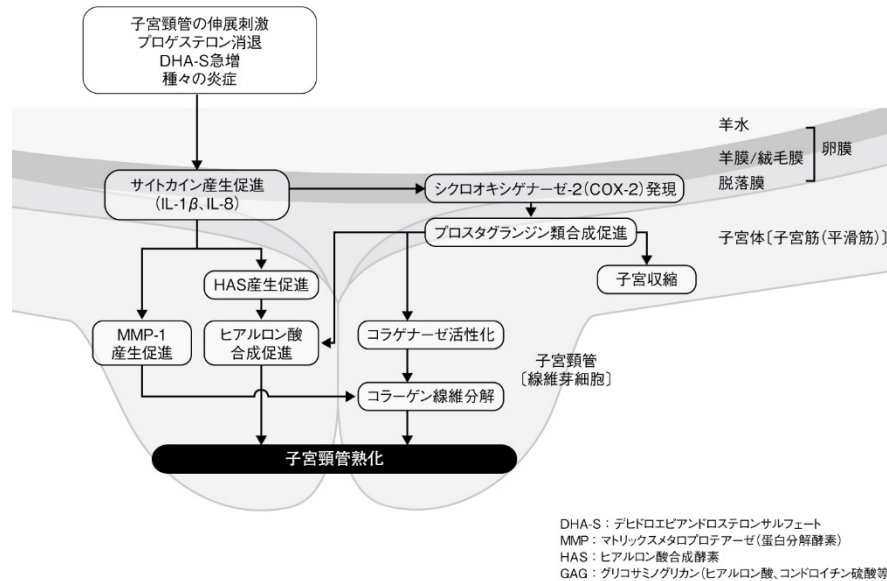
作用部位：子宮頸管（主に子宮頸管に存在するプロスタグランジン E₂ の EP4 受容体に結合）

作用機序：ジノプロストンによるコラゲナーゼ活性の上昇が考えられる²⁹⁾。

子宮頸部ではコラーゲン線維を多く有しており、分娩期が近づくと、炎症や子宮頸管の伸展刺激等により IL-1β、IL-8 等のサイトカイン産生が促進される。その結果、コラーゲンの可溶性を促進する MMP-1（コラゲナーゼ）の産生、ヒアルロン酸の合成が促進されるとともに、プロスタグランジンが生成され PGE₂ 受容体を介して子宮頸管の熟化が進行する³⁰⁾。

本剤は標的部位である子宮頸部に挿入（後陰円蓋に留置）し、有効成分であるジノプロストン（プロスタグランジン E₂ : PGE₂）がコラゲナーゼ活性を高めることでコラーゲンの分解を促進し、ヒアルロン酸を増加させ、子宮頸管の熟化を促進させる³¹⁻³³⁾。

子宮頸管熟化機構の概略^{31、34、35)}



引用文献 31、34、35) より作図

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) コラゲナーゼ活性に対する作用 (*in vitro*)²⁹⁾

妊娠ウサギの子宮頸部から単離した子宮頸管線維芽細胞初代培養株を用いて、*in vitro* でジノプロストンのコラゲナーゼ活性に対する作用を評価した。細胞にジノプロストンを加えて2日間前処理した後、さらにジノプロストン存在下で3日間培養した結果、ジノプロストンは 1×10^{-6} mol/L の濃度で、妊娠ウサギ子宮頸管線維芽細胞のコラゲナーゼ活性を有意に上昇させた。

ウサギ子宮頸管線維芽細胞を用いたコラゲナーゼ活性に対する作用 (*in vitro*)²⁹⁾

	濃度 (mol/L)	コラゲナーゼ活性 (units/mL)
対照	—	14.3±1.8 (100)
インドメタシン	1 × 10 ⁻⁵	15.1±2.2 (106)
PGI ₂	1 × 10 ⁻⁶	17.3±0.6 (121)
PGF _{2α}	1 × 10 ⁻⁶	25.5±1.4** (176)
ジノプロストン	1 × 10 ⁻⁶	25.7±2.6** (180)

平均値±標準偏差 (相対活性) (n=3)

** : p<0.01 (vs. 対照)、検定方法記載なし

2) 子宮頸管熟化作用

① 子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：経時的評価 (ラット)³⁶⁾

妊娠 14 日目の雌 Wistar ラット (8 匹/群) にジノプロストン (0.83mg/匹、約 4mg/kg) を含有する親水性ポリマーを子宮頸管付近の腔内に挿入した。親水性ポリマー挿入前及び挿入後 3~18 時間に子宮頸管を摘出して湿重量と乾燥後の重量、その差から水分含量を測定した結果、子宮頸管の湿重量及び水分含量は挿入後 9 時間以降で有意に増加し、12 時間で最高値となった。

子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：経時的評価 (ラット)³⁶⁾

投与量 (mg/匹)	挿入後時間 (時間)	n	子宮頸管		
			湿重量 (mg)	乾燥後の重量 (mg)	水分含量 (mg)
0.83	0 (挿入前)	8	88.1±5.6	17.1±2.2	71.0±6.4
	3	8	88.0±8.4	16.4±2.4	71.6±7.3
	6	8	98.6±14.5	17.5±3.5	81.1±11.1
	9	7 ^a	104.9±7.0**	18.0±3.5	86.9±4.8**
	12	8	116.1±10.1**	19.4±1.7	96.8±9.6**
	18	7 ^a	115.3±4.6**	18.7±0.8	96.6±4.9**

平均値±標準偏差

a : 非妊娠/親水性ポリマーの脱落は除外

** : p<0.01 (vs. 挿入前)、Dunnett' s test

② 子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：用量反応性 (ラット)³⁷⁾

妊娠 14 日目の雌 Wistar ラット (10 匹/群) にジノプロストン (0、0.08、0.17、0.34 及び 0.83mg/匹、約 0~4mg/kg) を含有する親水性ポリマーを子宮頸管付近の腔内に挿入した。挿入後 12 時間に子宮頸管を摘出して湿重量と乾燥後の重量、その差から水分含量を測定した結果、子宮頸管の湿重量及び水分含量は、0.17mg/匹 (約 0.7mg/kg) 以上の用量で用量依存的に対照群 (0mg/匹) に比べて有意に増加した。

子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：用量反応性 (ラット)³⁷⁾

投与量 (mg/匹)	n	子宮頸管		
		湿重量 (mg)	乾燥後の重量 (mg)	水分含量 (mg)
0 (対照)	10	87.7±9.2	17.4±3.7	70.3±8.3
0.08	10	96.4±8.8	16.6±2.0	79.8±8.2
0.17	8 ^a	113.1±12.2**	19.5±2.5	93.6±10.4**
0.34	10	120.6±15.6**	20.6±4.0	100.0±12.8**
0.83	9 ^a	122.3±11.9**	20.2±4.1	102.1±9.2**

平均値±標準偏差

a : 非妊娠は除外

** : p<0.01 (vs. 対照)、Dunnett' s test

③ 子宮頸管の組織学的な変化（ラット）³⁸⁾

妊娠 14 日目の雌 Wistar ラット（10 匹/群）にジノプロストン（0.83mg/匹、約 4 mg/kg）を含有する親水性ポリマーを子宮頸管付近の腔内に挿入した。挿入後 12 時間に子宮頸管を摘出し、染色標本を作製し、顕微鏡で観察した。熟化作用の指標は、顕微鏡写真での透明化部分（浮腫的变化）の拡大の程度をスコア化して評価した。

対照群と比較してジノプロストン群では、子宮頸管の組織の変化がスコアとして観察され、ジノプロストンの腔内投与により組織学的にも子宮頸管の熟化促進が確認された。

子宮頸管の組織学的変化に関するグレード評価（ラット）³⁸⁾

	— (変化なし)	＋ (軽度の変化)	＋＋ (中等度の変化)	＋＋＋ (重度の変化)
ジノプロストン群 (0.83mg/匹、挿入後 12 時間) (n)	0	0	4	3
対照群 (n)	3	5	0	0

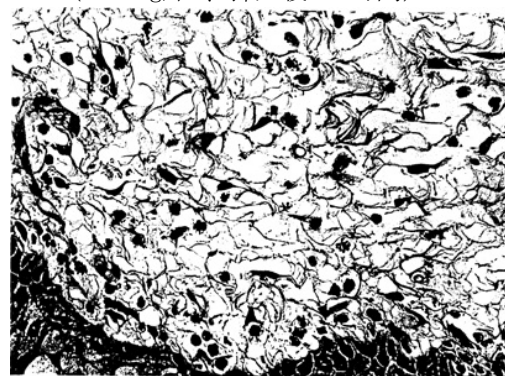
p=0.0018 (ジノプロストン投与群 vs. 対照群)、 χ^2 検定

子宮頸管の組織学的な変化に関する評価（顕微鏡写真）（ラット）³⁸⁾

対照群
(妊娠 14 日)



ジノプロストン投与群
(0.83mg/匹、挿入後 12 時間)

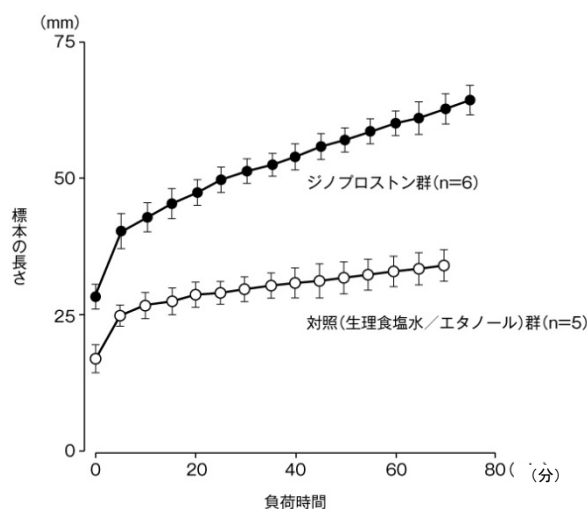


④ 子宮頸管の熟化作用（ヒツジ）³⁹⁾

妊娠 111～124 日のサフォーク種の雌ヒツジ（5～6 匹/群）を麻酔下で開腹して、子宮頸管の動脈にカニューレを挿入した後閉腹した。手術 7 日目以降に、ジノプロストン（総用量 10mg/匹、約 0.2mg/kg）を子宮頸部動脈から 48 時間持続投与した。その後、子宮頸管を摘出し、縦方向に切開して長さ約 15mm の組織片標本を 2 個作成した。ひとつの標本は Krebs-Henseleit 液中でクランプを取り付け 175g の負荷をかけ、標本の長さとし伸長の速度を測定し、伸長の程度（クリープ率）を算出した。別の標本は、湿重量及び乾燥重量を測定し、その差から水分含量を算出した。

負荷をかけた摘出子宮頸管の組織片標本は、時間の経過とともに伸長した。ジノプロストン群では対照群に比べて、伸長の長さ及び伸長速度が有意に高かった。一方、組織片標本の湿重量及び水分含量には両群間で有意な差は認められなかった。以上の結果から、ジノプロストンをヒツジの子宮頸部動脈に持続注入することにより、子宮頸管の熟化を促進することが確認された。

摘出した子宮頸管の組織標本への負荷時の組織の伸長の経時的変化（ヒツジ）³⁹⁾



平均値±標準誤差

摘出した子宮頸管の組織標本への負荷時の組織の伸長に関するパラメータ、並びに組織の湿重量及び水分含量（ヒツジ）³⁹⁾

	対照（生理食塩水/エタノール）群（n=5）	ジノプロストン群（n=6）	p 値 ^a
傾き (K、mm/min)	0.08±0.01	0.32±0.05	<0.002
最初の長さ (l ₀ 、mm)	27.9±2.7	41.2±3.6	<0.02
クリープ率 ^b (E、min ⁻¹)	2.84×10 ⁻³ ±0.3×10 ⁻³	8.6×10 ⁻³ ±1.8×10 ⁻³	<0.02
湿重量 (g)	24.8±0.3	30.6±3.5	>0.1
水分含量 (%)	80.7±1.7	82.5±0.9	>0.1

平均値±標準誤差

a: Mann-Whitney 両側検定

b: クリープ率は傾きと最初の長さから算出した。E=K/l₀ (min⁻¹)

(3) 作用発現時間・持続時間

<参考>

① 本剤の放出開始時間（海外データ）

単施設非盲検前向き研究²⁷⁾において、主として医学的適応により分娩誘発を予定する18歳以上のビショップスコア6点以下、妊娠37週以上の単胎頭位妊娠、未破水又は前期破水妊婦68例（未破水群47例、前期破水群21例）を対象に、本剤を投与したところジノプロストン放出は投与開始から速やかに認められた。

「VII. 薬物動態に関する項目 11. その他 破水による影響（外国人データ）」の項を参照のこと。

② 本剤除去後の回復時間（海外データ）

多施設共同無作為化二重盲検比較第Ⅲ相試験¹²⁾において、分娩誘発を予定する18歳以上のビショップスコア4点以下、妊娠36週以上の単胎頭位妊娠の妊婦を対象に、本剤を最長24時間投与したとき、本剤除去に至った有害事象は680例中27例〔4.0%、投与から除去までの時間（中央値）9時間41分〕で、除去から回復までの時間の中央値は47分であった。過強陣痛により除去した場合においては、8分30秒であった。

本剤除去例における除去までの時間と除去後の回復時間（海外データ）¹²⁾

	発現率（例数） (n=680)	投与から除去までの時間（中央値）	除去から回復までの時間（中央値）
本剤除去に至った有害事象	4.0（27例）	9時間41分	47分
胎児心拍数異常を伴う過強陣痛	1.2（8例）	—	8分30秒
胎児心拍数異常パターンⅡ/Ⅲ (ACOG カテゴリー)	1.9（13例）	—	1時間27分

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

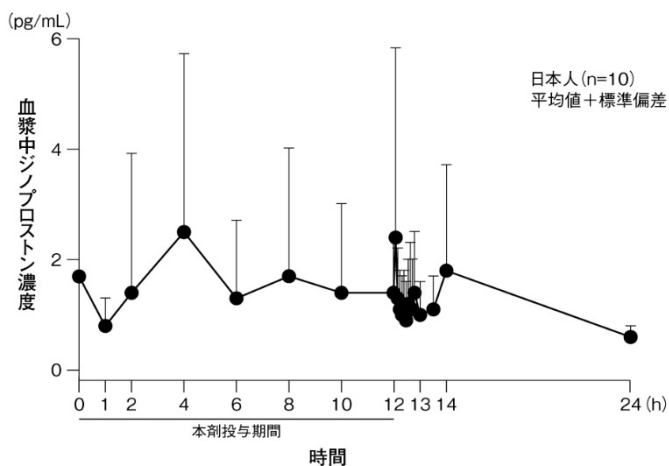
該当資料なし

本剤は標的部位である子宮頸部に挿入（後腔円蓋に留置）し、直接的に作用することで効果を発揮する薬剤である。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 単回投与：12 時間腔内（健康成人女性）（国内第 I 相試験：228 試験）（外国人データを含む）⁶⁾
日本人健康成人女性 10 例（非妊婦、閉経前）に本剤 1 個を単回 12 時間腔内投与したとき、血漿中ジノプロトン濃度は、定量下限（1pg/mL）付近であり、内因性レベルからの上昇はほとんどみられなかった。

平均血漿中ジノプロトン濃度：投与期間及び投与後観察期間（PP^a）⁶⁾



血漿中ジノプロトン濃度の経時的推移（日本人）（PP^a）⁶⁾

測定時期	平均ジノプロトン濃度
投与前観察期間	0.6~1.7pg/mL
投与期間（投与後～投与後 12 時間まで）	0.8~2.5pg/mL
除去後 20 分間	0.9~2.4pg/mL
試験完了時	0.6pg/mL

ベースライン値で補正した血漿中ジノプロトン濃度の薬物動態パラメータ（PP^a）⁶⁾

	AUC _{inf} (h·pg/mL)	AUC _{0-t} (h·pg/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
日本人 (n=10)	43.8±31.9 (n=3)	15.0±19.6 (n=7)	3.7±3.5 (n=10)	9.8±5.2 (n=10)	8.3±13.0 (n=3)

平均値±標準偏差

a：PP；治験実施計画書に適合した解析対象集団

2) 単回投与：投与後 6 時間の血漿中 PGE₂ 及び PGE_m 濃度のベースラインからの変化量(健康成人妊婦) (国内第Ⅲ相試験：261 試験)⁷⁾

投与後 6 時間の血漿中 PGE₂ 濃度のベースラインからの変化量は、4.57pg/mL、血漿中 PGE_m 濃度のベースラインからの変化量 737pg/mL であった。投与後 6 時間の血漿中 PGE₂ 及び PGE_m 濃度は、いずれもベースラインから増加しており、本剤の経腔投与により PGE₂ が適切に放出されていることが示された。また、試験期間中血漿中 PGE₂ 及び PGE_m 濃度の増加に伴う臨床的に重要な徴候及び症状は認められなかった。

投与後 6 時間の血漿中 PGE₂ 及び PGE_m 濃度のベースラインからの変化量(健康成人妊婦)⁷⁾

		n=14
PGE ₂ (pg/mL)	ベースラインの平均値	1.4
	ベースラインからの平均変化量	4.57
PGE _m (pg/mL)	ベースラインの平均値	13.2
	ベースラインからの平均変化量	737

PGE_m : PGE₂代謝物 (13, 14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン E₂)

(3) 中毒域

該当資料なし

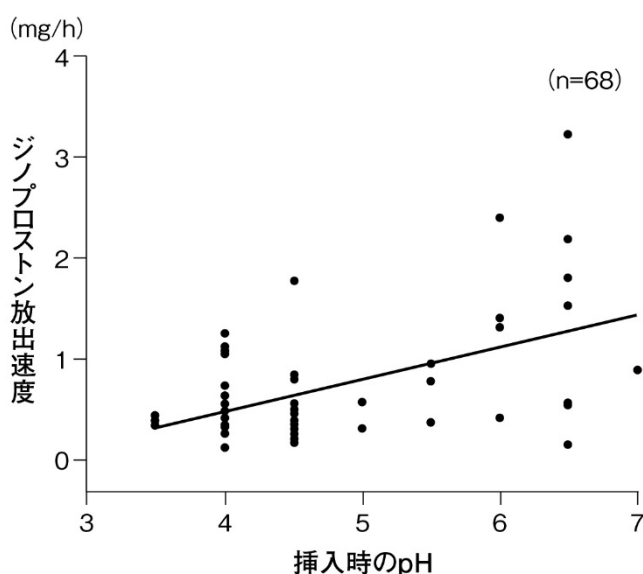
(4) 食事・併用薬の影響

腔内 pH を上昇させる経腔剤や処置を併用した場合には、本剤のジノプロストン放出速度は上昇する。

<参考> (外国人データ)

単施設非盲検前向き研究²⁷⁾において、主として医学的適応により分娩誘発を予定する 18 歳以上のビショップスコア 6 点以下、満期出産回数 3 回以下、妊娠 37 週以上の単胎頭位妊娠、未破水又は前期破水妊婦 68 例(未破水群 47 例、前期破水群 21 例)を対象に、本剤を 0.5～24 時間で投与し、投与後 2 時間は安静としたとき、挿入時 pH とジノプロストン放出速度は以下の通りであった。

本剤挿入時 pH とジノプロストン放出速度 (外国人データ)²⁷⁾



2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法⁶⁾

日本人健康成人女性 10 例（非妊婦、閉経前）に本剤 1 個を単回 12 時間腔内投与したときの薬物動態パラメータの解析はノンコンパートメント解析により行った。

(2) 吸収速度定数

該当しない

本剤の放出速度については、「VII. 薬物動態に関する項目 4. 吸収」の項を参照のこと。

(3) 消失速度定数¹⁶⁾

日本人健康成人女性 10 例（非妊婦、閉経前）に本剤 1 個を単回 12 時間腔内投与したとき、時間-対数濃度直線回帰により推定した血漿中濃度時間曲線の消失相（対数線形）部分に関連した一次速度定数（ λ_z ）〔平均値±標準偏差〕は 0.73 ± 0.73 /時間（ $n=3$ ）であった。

(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) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

日本人妊婦を対象とした臨床薬理試験 2 試験²⁴⁾において、本剤を取り出し製剤中に残存するジノプロストンの量を患者毎に測定し、放出されたジノプロストンの量と投与（留置）時間をプロットし線形の近似曲線を引き、線の傾きから試験毎に放出速度を算出し、2 試験の平均値から、本剤からのジノプロストン放出速度は 0.294mg/h と推定した。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性（ラット）⁴⁰⁾

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット (n=3) に ³H で標識したジノプロストンを 0.21mg/4.93MBq 含有する製剤を単回 12 時間腔内投与したとき、投与後 1、4、12 及び 24 時間における組織中放射線濃度〔平均値±標準偏差〕は、血漿では 0.01±0.00～0.11±0.02µg eq/mL、脳内ではいずれの時点でも 0.00±0.00µg eq/g であり、脳内濃度/血漿中濃度の比は 0.0～0.1 であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性（外国人データ）⁴¹⁾

妊娠 18～24 週の外国人妊婦 5 例に本剤 1 個を経腔投与したとき、投与 3 時間後のジノプロストン濃度は、母体静脈中で平均 455±182pg/mL、胎児静脈中で平均 185±91pg/mL、胎児動脈中で 151±60pg/mL であり、母体静脈中濃度/胎児血漿中濃度の比 (n=4) は 2.1～3.6 であった。

<参考>（ラット）⁴⁰⁾

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット (n=3) に ³H で標識したジノプロストンを 0.21mg/4.93MBq 含有する製剤を単回 12 時間腔内投与したとき、投与後 1、4、12 及び 24 時間における組織中放射線濃度〔平均値±標準偏差〕は、血漿では 0.01±0.00～0.11±0.02µg eq/mL、胎盤では 0.01±0.00～0.03±0.01µg eq/g であり、胎盤内濃度/血漿中濃度の比は 0.2～0.6 であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

一般的な日本人の母乳中のプロスタグランジン E₂ 量は平均 279pg/mL との報告⁴²⁾があり、日本人健康成人女性⁴³⁾に 12 時間本剤を留置した際の最大血漿中ジノプロストン濃度は 2.6pg/mL であった。

(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 (ラット) ⁴⁰⁾

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット (n=3) に ³H で標識したジノプロストンを 0.21mg/4.93MBq 含有する製剤を単回 12 時間腔内投与したとき、投与後 1、4、12 及び 24 時間における組織中放射線濃度 [平均値±標準偏差] は、以下の通りであった。

³H-ジノプロストン単回腔内投与時の組織中放射線濃度 (ラット) ⁴⁰⁾

組織/ 器官	濃度 (µg eq/g or mL)			
	1 時間	4 時間	12 時間	24 時間
血漿	0.04±0.03 (1.0)	0.11±0.02 (1.0)	0.04±0.01 (1.0)	0.01±0.00 (1.0)
脳	0.00±0.00 (0.0)	0.00±0.00 (0.0)	0.00±0.00 (0.0)	0.00±0.00 (0.1)
肝臓	0.23±0.19 (5.2)	0.74±0.17 (6.4)	0.14±0.03 (3.1)	0.01±0.00 (1.2)
肺	0.03±0.03 (0.8)	0.09±0.03 (0.8)	0.04±0.00 (0.8)	0.01±0.00 (1.1)
腎臓	0.40±0.30 (9.0)	0.90±0.25 (7.8)	0.21±0.02 (4.6)	0.05±0.01 (4.5)
膀胱	0.25±0.34 (5.5)	0.37±0.25 (3.2)	0.07±0.03 (1.6)	0.01±0.01 (0.8)
小腸	0.03±0.03 (0.7)	0.38±0.07 (3.3)	0.08±0.02 (1.8)	0.01±0.00 (0.9)
大腸	0.03±0.00 (0.6)	0.13±0.04 (1.1)	0.43±0.09 (9.5)	0.06±0.03 (5.3)
卵巣	0.02±0.01 (0.3)	0.04±0.01 (0.4)	0.01±0.00 (0.3)	0.00±0.00 (0.3)
子宮	0.09±0.04 (1.9)	0.17±0.02 (1.4)	0.04±0.01 (0.9)	0.01±0.00 (0.8)
子宮頸部	17.24±8.18 (384.2)	11.20±8.05 (97.6)	0.32±0.21 (7.0)	0.19±0.08 (17.8)
腔	7.64±2.43 (170.4)	15.36±4.56 (133.8)	1.57±1.11 (35.0)	0.09±0.01 (8.5)
胎盤	0.01±0.01 (0.2)	0.03±0.01 (0.3)	0.03±0.01 (0.6)	0.01±0.00 (0.6)
羊膜	0.01±0.00 (0.1)	0.04±0.01 (0.3)	0.05±0.01 (1.1)	0.04±0.01 (3.5)
羊水	0.02±0.03 (0.5)	0.03±0.03 (0.2)	0.06±0.01 (1.3)	0.03±0.01 (2.9)
胎児	0.00±0.00 (0.1)	0.02±0.00 (0.2)	0.02±0.00 (0.6)	0.01±0.00 (1.2)

平均値±標準偏差 (組織内濃度/血漿中濃度の比) (n=3)

(6) 血漿蛋白結合率 (ラット) ⁴⁰⁾

妊娠 19 日目の雌 Wistar ラット (n=3) に ³H で標識したジノプロストンを 0.21mg/4.93MBq 含有する製剤を単回 12 時間腔内投与したとき、放射線の血漿中蛋白結合率を投与後 0.5~24 時間まで限外濾過法により評価したところ、42.9~80.6%であった。

³H-ジノプロストン単回腔内投与時の血漿中蛋白結合率 (ラット) ⁴⁰⁾

挿入後時間 (h)	血漿中蛋白結合率 (%)
0.5	54.8±9.3
1	48.7±6.7
2	44.3±2.9
4	42.9±8.1
6	51.2±14.7
12	64.0±13.7
24 ^a	80.6±3.1

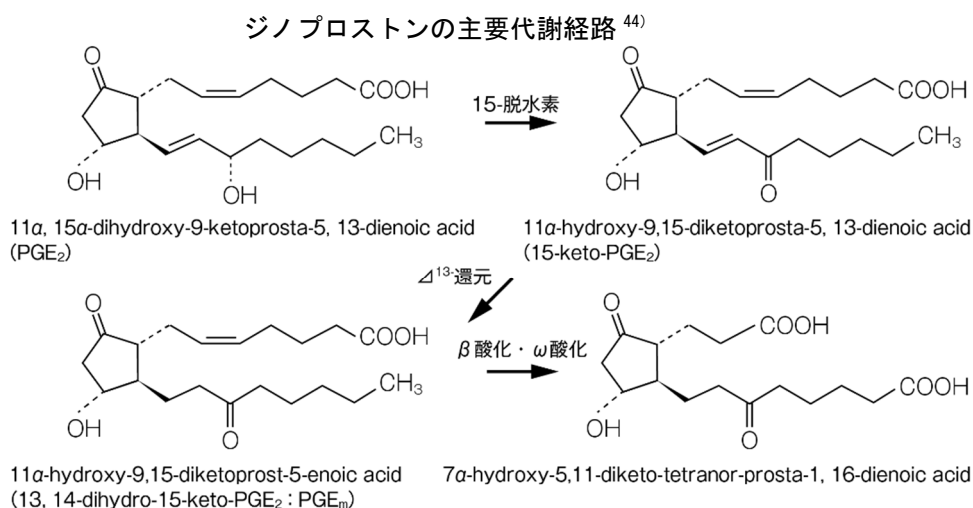
平均値±標準偏差 (n=3)

a: 挿入後 12 時間で親水性ポリマーは除去

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (*in vitro*)⁴⁴⁾

ジノプロストンは内因性物質であり、多くの組織で生合成され、その局所で作用した後に速やかに不活化される。ヒトにおいては、脱水素酵素 (prostaglandin 15-OH dehydrogenase) により 15 位のケト化を受けた後、13 位が還元され、PGE_m となる。その後さらに β 酸化、ω 酸化を受け、ジカルボン酸型代謝物となり、尿中排泄される。



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合^{45、46)}

局所で生合成又は作用したジノプロストンは、肺循環の初回通過の間に約 95%が不活化される。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄 (ラット、イヌ)^{40、47)}

妊娠ラット (n=3) に ³H で標識したジノプロストン 0.21 mg/4.93MBq を含有する製剤を単回 12 時間腹腔内投与したとき、投与後 24 時間までの尿中及び糞中に投与量の 46.1%及び 35.6%の放射能がそれぞれ排泄された⁴⁰⁾。

雌イヌ (n=3) に ³H で標識したジノプロストン 0.3 mg/63.7MBq を含有する製剤を単回 8 時間腹腔内投与したとき、投与後 7 日間までの尿中及び糞中に投与量の 65.4%及び 13.7%の放射能がそれぞれ排泄された⁴⁷⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

破水による影響（外国人データ）²⁷⁾

単施設非盲検前向き研究において、主として医学的適応により分娩誘発を予定する 18 歳以上のビショップスコア 6 点以下、満期出産回数 3 回以下、妊娠 37 週以上の単胎頭位妊娠、未破水又は前期破水妊婦 68 例（未破水群 47 例、前期破水群 21 例）を対象に、本剤を 0.5～24 時間で投与し、投与後 2 時間は安静としたとき、ジノプロストン及び代謝物（PGE_m）の血漿中濃度は以下の通りであった。また、本剤が羊水に触れる状態下（前期破水群）では、本剤の放出速度が増加していた。

本剤投与時におけるジノプロストン及び代謝物（PGE_m）の血漿中濃度推移²⁷⁾

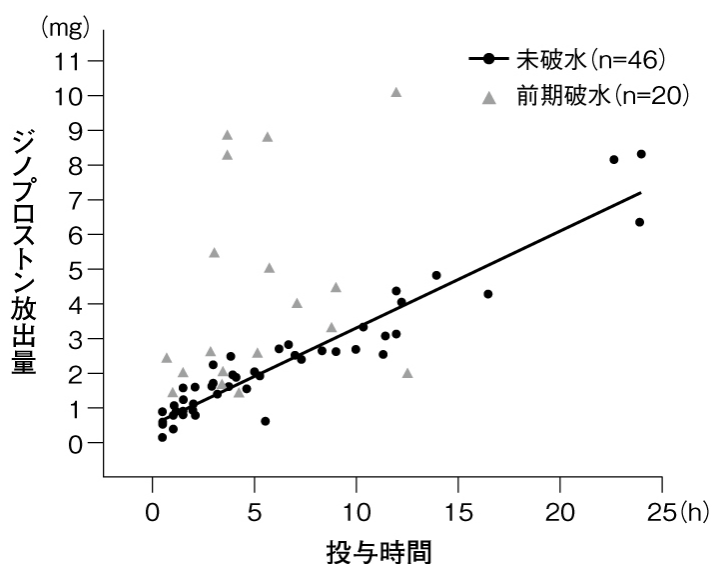
	投与前	投与 4 時間後	投与 8 時間後	投与 12 時間後	除去後
未破水群	77.5±66.1 (n=47)	81.3±52.6 (n=23)	89.7±77.5 (n=13)	47.2±26.3 (n=5)	84.9±76.2 (n=47)
前期破水群	84.4±57.6 (n=21)	111.4±62.1 (n=9)	168.3±103.7 (n=4)	168.0 (n=1)	92.2±61.8 (n=20 ^a)
合計	79.6±63.2 (n=68)	89.8±56.1 (n=32)	108.2±87.7 (n=17)	67.3±54.7 (n=6)	87.1±71.9 ^b (n=67 ^a)

単位：pg/mL、平均値±標準偏差

a：1 例不明

b：p<0.05 (vs. 投与前値)、対応のある Student's t 検定

本剤投与時間とジノプロストン放出量（外国人データ）²⁷⁾



【承認された用法及び用量】

本剤 1 個を後腔円蓋に挿入し、最長 12 時間投与する。

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

1. 警告

1.1 過強陣痛やそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがある。また、過強陣痛を伴わない胎児機能不全が起こることもある。これらが生じた結果、母体や児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。[11.1.1、11.1.2 参照]

1.1.1 本剤は、分娩監視装置を用いて母体及び胎児の状態を連続モニタリングできる設備を有する医療施設において、分娩の管理についての十分な知識・経験及び本剤の安全性についての十分な知識を持つ医師のもとで使用すること。本剤の使用に先立ち、患者に本剤を用いた頸管熟化の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから使用を開始すること。

1.1.2 本剤は子宮頸管熟化不全の患者にのみ使用し、本剤の使用に際しては母体及び胎児の状態を十分に観察した上で慎重に適応を判断すること。また、子宮筋層の切開を伴う手術歴（帝王切開、筋腫核出術等）又は子宮破裂の既往歴のある患者には使用しないこと。[2.2 参照]

1.1.3 オキシトシン、ジノプロスト（PGF_{2α}）、ジノプロストン（PGE₂）と同時併用しないこと。また、本剤投与終了後に分娩誘発・促進のためにこれらの薬剤を使用する場合、1時間以上の間隔をあげ、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。[2.8、7.4、10.1 参照]

1.1.4 本剤投与中は、トイレ歩行時等、医師が必要と認めた場合に一時的に分娩監視装置を外すことを除き分娩監視装置を用いて連続的にモニタリングを行い、異常が認められた場合には、本剤を速やかに除去し、適切な処置を行うこと。[8. 参照]

1.2 本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

【解説】

1.1 過強陣痛の原因の1つは子宮収縮作用を有する薬剤の使用であり、本剤は子宮収縮作用を有していることから、過強陣痛が認められるおそれがある。過強陣痛により、胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているとの注意事項が既承認の子宮収縮作用を有する薬剤で注意喚起されていることから、本剤においても同様の状況となる可能性が否定できないため設定した。また、過強陣痛を伴わない胎児機能不全が起こることもあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているため設定した。過強陣痛や胎児機能不全が認められた場合には、母体あるいは児に重篤な事象が起こるおそれがあることから、本剤を適切に使用すること、過強陣痛や胎児機能不全及び胎児の異常を早期に検知し、異常が認められた場合に適切な対応ができる環境下で使用することにより過強陣痛や胎児機能不全の重篤化又は過強陣痛によって重篤な転帰に至る事象が発現するリスクを回避できるため設定した。

1.1.1 上記に加え、患者に本剤を用いた頸管熟化の必要性及び危険性を十分に理解していただくこと、本剤投与中に異常が認められた場合には、患者自身が医療関係者に伝えられることを目的に設定した。

- 1.1.2 国内のプロスタグランジン (PG) E₂ 製剤のうち、経口剤は「妊娠末期における陣痛誘発並びに陣痛促進」に使用されており、本剤が腔用剤であり、 効能又は効果「妊娠 37 週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進」が経口剤とは異なることから、本剤の使用にあたっては、患者の適格性を慎重に判断する必要がある、本剤が適切に使用されるよう設定した。また、子宮壁が脆弱になっている可能性が高い患者に本剤を使用した場合、過強陣痛が生じると子宮破裂等のおそれがある。
- 「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 2. 禁忌内容とその理由 2.2」の項を参照のこと。
- 1.1.3 子宮収縮作用を有する薬剤を本剤と同時併用又は本剤投与終了後すぐに使用する場合には過強陣痛が発現するおそれがある。
- 「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 2. 禁忌内容とその理由 2.8」及び「同 7. 相互作用 (1) 併用禁忌とその理由」の項を参照のこと。
- 1.1.4 過強陣痛等の異常を認めた場合は子宮破裂等の母体あるいは児が重篤な転帰に至る事象が生じるおそれがあるため、本剤使用中は連続モニタリングによる監視を行い、速やかに本剤を除去する等の適切な処置を行う必要がある。また、本剤投与中は分娩監視装置を用いて連続モニタリングを行うものの、トイレ歩行時等のため短時間のモニタリングの一時中断が必要な場合があることを記載した。
- 「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1 過強陣痛」の項を参照のこと。
- 1.2 本剤の使用により母体あるいは児が重篤な転帰に至るおそれがあり、添付文書の注意事項を遵守することが極めて重要であることから、子宮収縮薬の添付文書記載内容等を参考に設定した。なお、合わせて資材「適正使用ガイド」「適正使用サポート」を参照のこと。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 すでに分娩開始している患者 [過強陣痛、胎児機能不全を起こすおそれがある。]
- 2.2 子宮筋層の切開を伴う手術歴 (帝王切開、筋腫核出術等) 又は子宮破裂の既往歴のある患者 [過強陣痛が生じると不全子宮破裂や子宮破裂のおそれがある。] [1.1.2 参照]
- 2.3 胎児機能不全のある患者 [胎児の状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.4 前置胎盤のある患者 [出血により、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]
- 2.5 常位胎盤早期剥離のある患者 [母体及び胎児への重篤な障害を起こすおそれがあり、緊急な胎児娩出が要求される。]
- 2.6 児頭骨盤不均衡又は胎位異常のある患者 [正常な経膈分娩が進行せず、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]
- 2.7 医学的適応での帝王切開の患者 [母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]
- 2.8 オキシトシン、ジノプロスト (PGF_{2α}) 又はジノプロストン (PGE₂) を投与中の患者 [1.1.3、7.4、10.1 参照]
- 2.9 吸湿性頸管拡張材又はメトロイリントルを実施中もしくはプラステロン硫酸エステルナトリウムを投与中の患者 [7.4、10.1 参照]
- 2.10 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【解説】

- 2.1 すでに分娩開始している患者に本剤を投与すると、本剤の子宮収縮作用により、過度な子宮収縮となり、過強陣痛及び胎児機能不全を起こすおそれがある。なお、分娩開始とは、臨床的に決めるのは難しいが、「周期的かつ次第に増強して分娩まで持続する陣痛が開始した場合に、周期が約10分以内（頻度が1時間6回以上）になった時点」⁴⁸⁾としている。
- 2.2 分娩誘発の有無によらず、帝王切開既往歴のある妊婦において経膈分娩を行った場合は、同様の妊婦において再度帝王切開を行った場合に比べて、子宮破裂の相対リスクが15.6（95%CI 8.1-30.0）であったとの海外報告⁴⁹⁾がある。これらの患者では子宮壁が脆弱になっている可能性が高く、本剤の子宮収縮作用により過強陣痛が生じると不全子宮破裂や（全）子宮破裂のおそれがある。
子宮頸管を含む子宮筋層の切開の既往歴を患者に確認すること。なお、患者指導箋「プロウペスによる子宮頸管の熟化」には、「子宮筋腫や子宮内膜ポリープの切除等、子宮や子宮頸管の切開を行ったことがある場合には、必ずその旨を伝えてください」と記載している。
「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」の項を参照のこと。
- 2.3 胎児機能不全のある患者においては、本剤の子宮収縮作用により、児頭や臍帯の圧迫、子宮胎盤循環不全等が生じ、胎児の状態を悪化させるおそれがある。
- 2.4 本剤の子宮収縮作用により前置胎盤から出血し、大量出血による出血性ショックや胎児への酸素供給の低下により、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。
- 2.5 常位胎盤早期剥離は緊急な胎児娩出が要求されるため設定した。経膈分娩を行った場合、母体及び胎児への重篤な障害を起こすおそれがある。
- 2.6 本剤は経膈分娩を目的としているが、児頭骨盤不均衡又は胎位異常のある場合は経膈分娩の対象ではないため、経膈分娩を行おうとすると正常な経膈分娩が進行せず、母体及び児に障害が起こるおそれがある。
- 2.7 経膈分娩ではリスクがあるために帝王切開が必要となる患者においては、本剤を使用し子宮頸管熟化の促進や経膈分娩を行った場合、母体及び児に障害が起こるおそれがある。
- 2.8 本剤は子宮収縮作用を有することから他の子宮収縮作用を有する薬剤と併用することにより過強陣痛を引き起こすおそれがある。
「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」及び「同 7. 相互作用（1）併用禁忌とその理由」の項を参照のこと。
- 2.9 他の子宮頸管熟化処置や薬剤において子宮収縮が認められ、合わせて本剤の子宮収縮作用により過強陣痛を引き起こすおそれがある。
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用（1）併用禁忌とその理由」の項を参照のこと。
- 2.10 過去に過敏症の既往歴がある場合、より重篤な過敏症反応が発現するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照のこと。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

過強陣痛やそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがある。また、過強陣痛を伴わない胎児機能不全が起こることもある。これらが生じた結果、母体や児の生命を脅かす状態に至ることがあるので、本剤を用いた子宮頸管熟化にあたっては、母体及び胎児の状態を十分に監視するため、分娩監視装置を用いた連続的なモニタリングの実施に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、分娩監視装置を用いた連続的なモニタリング中であっても、トイレ歩行時等、医師が必要と認めた場合に短時間のモニタリングの一時中断は可能であるが、長時間のモニタリングの中断は行わないこと。[1. 1. 4、11. 1. 1、11. 1. 2 参照]

【解説】

過強陣痛及びそれに伴う胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等や、過強陣痛を伴わない胎児機能不全が起こることがあるため、これらの発現を早期に発見し、重症化を予防するためには、分娩監視装置による子宮収縮の状態や胎児の心拍の連続モニタリング、母体の定期的なバイタルサインのモニタリング等により早期に異常を検知し、適切な処置を行うことが重要であることから設定した。

本剤は子宮収縮作用を有することから、本剤投与中は分娩監視装置を用いて連続モニタリングを行う必要がある。トイレ歩行時等のために短時間のモニタリングの一時中断は可能であるが、重大な副作用である過強陣痛や胎児機能不全の診断には分娩監視装置が欠かせないため、患者就寝時等の長時間においては中断してはならない。

また、妊婦のバイタルサイン（血圧、脈拍）を定期的に測定することとなっているが、おおむね2～3時間毎^{*}を提案する（※ 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017 の子宮収縮薬投与中のバイタルサイン測定時期の記載を参考にし、本剤が子宮頸管熟化剤であることから、投与される患者の状態の違いを考慮しプロウベス適正使用推進委員会にて検討した：資材「適正使用サポート」参照）。

「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」の項を参照のこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 前期破水のある患者

腔内の羊水の曝露状況に応じて本剤投与の適否及び本剤除去の要否を慎重に判断すること。子宮からの羊水流出により、腔内のpHが上昇している患者では、本剤からのPGE₂放出速度が上昇するおそれがある。

9. 1. 2 過強陣痛の既往歴のある患者

過強陣痛が生じるおそれがある。[11. 1. 1 参照]

9. 1. 3 緑内障又はその既往歴のある患者

緑内障が悪化もしくは再発するおそれがある。動物実験（ウサギ）で眼圧上昇が報告されている。

9. 1. 4 喘息又はその既往歴のある患者

喘息が悪化もしくは再発するおそれがある。気管支を収縮させるとの報告がある。

9.1.5 多胎妊娠の患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。子宮が脆弱になっていることがあり、強い子宮収縮を生じると子宮破裂のおそれがある。臨床試験は実施していない。

9.1.6 正期産を4回以上経験している患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。子宮が脆弱になっていることがあり、強い子宮収縮を生じると子宮破裂のおそれがある。臨床試験は実施していない。

【解説】

9.1.1 子宮から流出した羊水により腔内(子宮頸部)の pH が上昇している場合、本剤からのジノプロストンの放出速度が上昇し、過強陣痛を引き起こすおそれがある。腔内での羊水の曝露が増えると腔内 pH が上昇し本剤の副作用のリスクがより増強することから、前期破水のある妊婦個々の腔内の羊水の曝露状況に応じて、本剤投与の適否、投与中は子宮及び胎児の状態から本剤除去の要否を慎重に判断する。

「VII. 薬物動態に関する項目 11. その他」、「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」の項を参照のこと。

9.1.2 過強陣痛の既往歴のある患者においては子宮筋の感受性が高く過強陣痛が生じやすい可能性があるため、本剤の子宮収縮作用により過強陣痛が生じるおそれがある。

9.1.3 ジノプロストンにおいて動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告⁵⁰⁾されており、本剤の投与により緑内障が悪化もしくは再発するおそれがある。

9.1.4 ジノプロストンは気管支平滑筋弛緩作用と粘液分泌抑制作用を有しており、喘息既往患者で喘息発作を惹起しなかったものの、PGF_{2α}と同様に気管支を収縮させたとの報告^{51、52)}があるため、本剤の投与により喘息が悪化もしくは再発するおそれがある。

9.1.5 臨床試験において多胎妊娠患者の使用経験はないが、子宮が脆弱になっていることがあり、本剤投与で強い子宮収縮を生じると子宮破裂のおそれがある。

9.1.6 正期産(妊娠37週～42週未満)を4回以上経験している患者は臨床試験においては除外基準に該当しており臨床試験からの情報は得られていないが、経産回数が多い妊産婦は子宮筋層に微細な裂傷が形成されており、本剤投与で強い子宮収縮を生じると子宮破裂のおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない(本剤は妊婦に投与する薬剤である)

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

小児は臨床試験においては除外基準に該当しており、臨床試験においては情報が得られていない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オキシトシン アトニン-0 ジノプロスト (PGF _{2α}) プロスタルモン・F 注射液 ジノプロストン (PGE ₂) プロスタグランジン E ₂ 錠 [1.1.3、2.8、7.4、11.1.1 参照]	同時併用することにより過強陣痛を起こしやすい。 本剤投与終了後に分娩誘発・促進のためにこれらの薬剤を使用する場合、過強陣痛を起こしやすいので1時間以上の間隔をあげ、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。	子宮収縮が発現するおそれがあるため、子宮収縮作用を持つ薬剤を併用することにより子宮収縮作用を増強する。
吸湿性頸管拡張材 ラミナリア桿、ダイラパン S、 ラミセル メトロイリント ミニメトロ、ネオメトロ プラステロン硫酸エステルナ トリウム レボスパ [2.9、7.4、11.1.1 参照]	同時併用することにより過強陣痛を起こすおそれがある。 本剤投与終了後にこれらを使用する場合、過強陣痛を起こすおそれがあるので1時間以上の間隔をあげ、十分な分娩監視を行い、慎重に使用すること。	子宮収縮が発現するおそれがあるため、子宮収縮を促すおそれのある処置を併用することにより子宮収縮作用を増強するおそれがある。

【解説】

・オキシトシン、ジノプロスト (PGF_{2α})、ジノプロストン (PGE₂)

子宮収縮作用を有する薬剤を本剤と同時併用又は本剤投与終了後すぐに使用する場合においては過強陣痛が発現するおそれがあるため、分娩誘発を目的として子宮収縮剤を使用する場合は1時間以上空ける。なお、オキシトシンを子宮出血の治療の目的で使用する場合には1時間以上空ける必要はない。

本剤除去後に子宮収縮薬を使用する場合の具体的な対応については、資材「適正使用サポート」を参照のこと。

・吸湿性頸管拡張材、メトロイリントール、プラステロン硫酸エステルナトリウム

器械的子宮頸管熟化処置及び薬剤を同時併用又は本剤投与終了後すぐに使用する場合には子宮収縮作用を増強するおそれがある。本剤除去後に子宮頸管熟化処置を使用する場合の具体的な対応については、資材「適正使用サポート」を参照のこと。

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を速やかに除去するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 過強陣痛（頻度不明）

過強陣痛に伴い、胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等があらわれることがある。[1.1、7.2、8.、9.1.2、10.1、11.1.2 参照]

11.1.2 胎児機能不全（0.8%）

胎児機能不全（胎児心拍障害等）があらわれることがある。また、胎児機能不全に伴い、羊水中胎便、代謝性アシドーシス、アプガースコア低値等があらわれることがある。

[1.1、7.2、8.、11.1.1 参照]

【解説】

資材「適正使用ガイド」を参照のこと。

11.1.1 過強陣痛

本剤による子宮収縮作用により過強陣痛を引き起こすおそれがある。

国内臨床試験²⁸⁾の副作用として重篤な過強陣痛は認められなかったが、重度の過強陣痛（投与後約5時間半で発現）1例（1/125例：0.8%）が認められた。この症例の詳細は、次ページ「＜発現症例＞胎児機能不全心拍パターン（重度、重篤）：国内第Ⅲ相試験（262試験）」を参照のこと。

海外市販後自発報告（1995年3月30日～2018年9月30日）にて、不適正使用（禁忌症例への使用、速やかな除去の未対応、モニタリング未実施、2個以上の使用、12時間超の使用等）に該当することが明確な症例を除く重篤な過強陣痛（過強陣痛に関連する副作用：子宮過剰刺激、子宮頻収縮、子宮筋過緊張及び子宮収縮異常）が生じた症例99例のうち、転帰が回復以外の症例は後遺症5例〔帝王切開5例、子宮摘出術/児の死亡（死因不明）1例、帝王切開以外の詳細情報不明3例〕、軽快3例（詳細不明）、未回復1例（詳細不明）であった。また、海外市販後自発報告（1995年3月30日～2018年9月30日）にて、不適正使用に該当することが明確な症例を除く頸管裂傷、子宮破裂及び羊水塞栓が発現した症例はそれぞれ0例、37例及び22例であり、母体の転帰は、子宮破裂は回復8例、未回復1例、後遺症9例（子宮摘出術4例、子宮縫合及び子宮癒痕各1例並びに後遺症の詳細不明3例）、死亡1例、不明18例、羊水塞栓は回復3例、死亡12例、不明7例であった。

＜原因＞

本剤の子宮収縮作用があげられる。一般的には、分娩誘発の有無にかかわらず、狭骨盤、軟産道強靱等による産道抵抗の増大、又は分娩誘発剤の不適当な投与量や投与方法、ジノプロストンを含む薬剤感受性の亢進等により引き起こされる⁵³⁾。

<症状>

子宮収縮が異常に強く、その持続が異常に長い状態を過強陣痛という。10分間に5回を超える子宮頻収縮や、胎児心拍数波形においてレベル3以上の異常波形が出現した場合、又は胎児心拍数波形が正常から突然高度徐脈（又は遷延一過性徐脈）を認めた場合には過強陣痛を疑う⁵⁴⁾。

11.1.2 胎児機能不全

本剤による子宮収縮作用により胎児への影響が考えられ、胎児機能不全（胎児心拍障害等）を引き起こすおそれがある。

国内臨床試験^{7, 8)}では、重度の胎児機能不全心拍パターン、中等度の胎児頻脈（投与後約1時間半で発現）、重度の胎児心拍数異常（投与後約1時間半で発現）各1例（計3/125例）が認められ（以下、発現症例参照）、本剤を途中で除去した。また、軽度の胎児一過性徐脈異常（投与後約11時間で発現）1例、本剤除去から約20分後に発現した軽度の代謝性アシドーシス、約2時間後に発現した中等度の胎児機能不全心拍パターン各1例が認められた。途中で本剤を除去した3例のうち、重度の胎児機能不全心拍パターンが認められた1例は本剤除去後、帝王切開により出産した。また、胎児頻脈及び胎児心拍数異常が認められた2例は、除去後5分以内に回復し、その後、経膣分娩にて出産した。

また、海外市販後自発報告（1995年3月末～2018年9月末）にて、不適正使用に該当することが明確な症例を除く重篤な胎児機能不全が生じた症例130例のうち、児の転帰が回復以外の症例は死亡17例（死因不明11例、低酸素症/脳死5例、未処置1例）、後遺症5例（脳性麻痺1例、白質軟化症1例、不明3例）、未回復1例、軽快1例、不明43例であった。

<原因>

主に本剤の過強陣痛により、児頭や臍帯の圧迫、子宮胎盤循環不全等が生じる。一般的には、母体因子（妊娠高血圧症候群、過期妊娠等）、胎児因子（子宮内胎児発育不全、多胎妊娠等）、胎盤因子（絨毛膜羊膜炎、常位胎盤早期剥離等）、臍帯因子（臍帯脱出、臍帯巻絡等）、子宮因子（過強陣痛、子宮破裂等）が原因としてあげられる。

<症状>

胎児機能不全は、臨床症状では把握できず分娩監視装置を用いた胎児心拍数陣痛図（CTG）にて胎児の状態悪化が懸念されるような変化を示すことであり、胎児心拍数波形のレベル3以上と定義されている〔産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017⁵⁵⁾より〕。

胎児心拍数波形は、基線細変動、心拍数基線及び一過性徐脈に基づき、5つのレベルに分類される。

レベル1	レベル2	レベル3	レベル4	レベル5
正常波形	亜正常波形	異常波形（軽度）	異常波形（中等度）	異常波形（高度）

<発現症例>

胎児機能不全心拍パターン(重度、重篤)：国内第Ⅲ相試験 (262 試験)

年齢	妊娠週数	ベースラインのビシ ヨップスコア(BS)	本剤投与期間	使用理由
20 歳代後半	41 週 0 日	2	約 5 時間半	過期産予防
投与開始からの 経過時間	経緯・処置			
約 3 時間	BS が 6 となった。			
約 3 時間半	10 分周期の陣痛となった。			
5 時間弱	軽度の胎児一過性徐脈発現。胎盤早期剥離及び重度の羊水過少は認められなかった。			
約 5 時間半	子宮収縮異常がみられた (非重篤のため詳細情報は不明)。重度の胎児遷延一過性徐脈がみられ、回復しなかった。			
徐脈発生数分後	本剤除去、胎児機能不全心拍パターンのため緊急帝王切開を実施した。			
6 時間弱	帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点、臍帯動脈 pH7.104、先天異常なし。持続的気道陽圧法及び酸素療法実施後、児の健康状態が良好であることを確認し、回復と判断した。			

胎児心拍数異常(重度、非重篤)：国内第Ⅲ相試験 (261 試験)

年齢	妊娠週数	ベースラインの BS	本剤投与期間	使用理由
40 歳代前半	37 週 2 日	3	約 1 時間半	前期破水
投与開始からの 経過時間	経緯・処置			
直ちに	陣痛発来し、緩徐に分娩が進行			
約 1 時間半	遷延一過性徐脈 (70 bpm、非重篤) を認め、本剤を除去			
約 5 時間後	経膈分娩により出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点、臍帯動脈 pH 7.303			

胎児頻脈 (中等度、非重篤)：国内第Ⅲ相試験 (261 試験)

年齢	妊娠週数	ベースラインの BS	本剤投与期間	使用理由
40 歳代前半	37 週 3 日	3	約 3 時間	妊娠高血圧症
投与開始からの 経過時間	経緯・処置			
約 1 時間半	胎児頻脈が発現			
約 3 時間	本剤を除去			
約 3 時間半	経膈分娩により出産。アプガースコア 1 分値 9 点、5 分値 9 点、臍帯動脈 pH 7.38			

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
免疫性障害			過敏症
神経系障害			頭痛
血管障害		血圧上昇	低血圧
胃腸障害		悪心	腹痛、嘔吐、下痢
皮膚及び皮下組織障害			そう痒症
妊娠、産褥及び周産期の状態			分娩後出血、臨床的絨毛膜羊膜炎、子宮弛緩
生殖系及び乳房障害			外陰腔灼熱感、性器（陰唇部）浮腫
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱		
新生児			新生児呼吸窮迫関連症状

【解説】

国内第Ⅲ相臨床試験（261、262 試験）²⁸⁾ から設定した。なお、頻度不明欄に記載の副作用は、海外第Ⅲ相臨床試験（Miso-OBS-004、Miso-OBS-303）又は海外市販後において報告された副作用情報等を基に設定した。

<発現症例>

発熱（軽度、非重篤）：国内第Ⅲ相試験（261 試験）

患者背景		経過及び転帰
母体	胎児	
20代 妊娠 38 週 3 日	アプガースコア 1、5 分値：8、9 体重（g）：2854 臍帯動脈血 pH：7.38	副作用発現時間：約 5 時間後 発熱状況：38.0℃ 転帰：回復
20代 妊娠 39 週 6 日	アプガースコア 1、5 分値：9、10 体重（g）：2894 臍帯動脈血 pH：7.34	本剤除去後からの副作用発現時間：約 2 時間後 発熱状況：本剤投与前（36.9℃）、本剤投与中（36.4～37.4℃）、本剤除去約 2 時間後（37.8℃） 転帰：回復

血圧上昇（軽度、非重篤）：国内第Ⅲ相試験（261 試験）

患者背景		経過及び転帰
母体	胎児	
30代 妊娠 39 週 4 日 合併症：妊娠高血圧腎症（148/91mmHg）	アプガースコア 1、5 分値：8、9 体重（g）：2858 臍帯動脈血 pH：7.25	本剤除去後からの副作用発現時間：約 1 時間後 血圧状況：本剤投与中（153～163/68～104mmHg）、本剤除去約 1 時間後（166/84mmHg） 転帰：回復

副作用：全試験期間（併合安全性解析対象集団）（承認時）²⁸⁾

	発現例数 ^a (%) (n=125)		発現例数 ^a (%) (n=125)
副作用	11 (8.8)	臨床検査	2 (1.6)
心臓障害	4 (3.2)	血圧上昇*	1 (0.8)
胎児機能不全心拍パターン*、**	2 (1.6)	胎児心拍数異常*	1 (0.8)
胎児一過性徐脈異常**	1 (0.8)	代謝および栄養障害	1 (0.8)
胎児頻脈*	1 (0.8)	代謝性アシドーシス**	1 (0.8)
胃腸障害	2 (1.6)	妊娠、産褥および周産期の状態	2 (1.6)
腹部膨満**	1 (0.8)	妊娠高血圧**	1 (0.8)
悪心*	1 (0.8)	子宮収縮異常**	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.6)	生殖系および乳房障害	1 (0.8)
発熱*	2 (1.6)	子宮出血**	1 (0.8)

a：261 試験及び 262 試験の本剤群の合計（261 試験の症例を*にて、262 試験の症例を**にて表示）
MedDRA/J ver 21.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤投与時の注意</p> <p>14.1.1 本剤は投与直前に冷凍庫から取り出すこと。</p> <p>14.1.2 本剤は投与直前にアルミラミネート袋から取り出すこと。アルミラミネート袋から取り出す際は、取り出し用紐・ネットの損傷を避けるため、はさみ等の鋭利なものは使用しないこと。</p> <p>14.1.3 担体をネットから取り出して腔内に挿入しないこと。</p> <p>14.1.4 本剤の挿入に際して、腔から指を引き抜く際には、あやまって取り出し用紐を引っ張らないよう注意すること。</p> <p>14.2 薬剤投与中の注意</p> <p>14.2.1 取り出し用紐は腔外に出し、速やかに除去できるようにしておく。</p> <p>14.2.2 本剤投与開始後は横になった状態で、少なくとも 30 分間安静にさせる。</p> <p>14.2.3 本剤が腔内から脱出した場合は、再挿入しないこと。</p>
--

【解説】

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤の親水性ポリマーの特性及びその厚み (0.8mm) を考慮すると、アルミラミネート袋から取り出すと直ぐに室温になり、投与前に溶かす必要がないこと、本剤を-20℃以上の温度に長時間曝すと本剤の有効成分であるジノプロストンの含量に影響を及ぼす。

14.1.2 本剤の使用を決めてから本剤の投与までの間に妊婦の状態が変化し、本剤投与を取りやめる場合が想定されるため、使用直前にアルミラミネート袋から取り出すこと。本剤は冷凍庫から出され、一旦常温になった後、アルミラミネートを開封していなければ、再度、冷凍庫に戻すことで、再利用することができる。

「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照のこと。

また、本剤はジノプロストンを含む親水性ポリマーが取り出し用紐に入っており、本剤の投与を終了する際、この取り出し用紐を引くことで、腔から容易に本剤を除去することができる。この取り出し用紐が損傷した場合、親水性ポリマーの取り出しが困難になるおそれがある。

- 14.1.3 取り出し用紐はジノプロストンを含む親水性ポリマー（担体）を容易に腔から取り出すために必要である。親水性ポリマーを取り出し用紐のネット部分から取り出し腔内に留置した場合、親水性ポリマーの腔からの速やかな除去が困難になる。
- 14.1.4 本剤を正しい位置に留置することによって、自然脱落防止や本剤の十分な効果の発揮が可能となる。本剤挿入後に腔から指を引き抜く際に取り出し用紐を引っ張ると本剤が正しい留置位置からずれるおそれがあるため、注意が必要である。
- 14.2 薬剤投与中の注意
 - 14.2.1 取り出し用紐はジノプロストンを含む親水性ポリマー（担体）を容易に腔から取り出すために必要である。取り出し用紐が腔外にあるため、患者がトイレに行く際には引き抜かないよう注意喚起すること。なお、取り出し用紐を臀部にテープで留めるなどの工夫は可能である。
患者へのトイレでの注意喚起については、患者用資材「プロウペスによる子宮頸管の熟化」を参照のこと。
 - 14.2.2 投与 30 分程度にて、本剤は腔内の水分によって膨潤し、厚みが増すとともに柔軟性もち、後腔円蓋に収まりやすくなることで自然脱落のリスクの軽減が期待できる。
 - 14.2.3 不衛生な場所での脱落の場合、本剤の再挿入により感染症等が生じるおそれがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験⁵⁶⁾

安全性薬理試験は、一般薬理試験として実施した。なお、親水性ポリマー、取り出し用紐は不活性かつ非生分解性であるため、安全性薬理試験は実施していない。

1) 一般行動に及ぼす影響（マウス）

妊娠 ddY 系マウス（3 匹/群）にジノプロストン含有親水性ポリマーを腔内投与したとき、0.338mg/匹（約 5.54mg/kg/4 時間）までの用量では一般行動観察において影響は認められなかった。また、0.118mg/匹（約 1.94mg/kg/4 時間）以上の用量で一過性の下痢が認められ、0.338mg/匹（約 5.54mg/kg/4 時間）の用量で体温低下が認められた。

2) 中枢神経系に及ぼす影響（マウス）

妊娠 ddY 系マウス（9～10 匹/群）にジノプロストン含有親水性ポリマーを腔内投与したとき、0.338mg/匹（約 5.54mg/kg/4 時間）の用量でヘキソバルビタール誘発による睡眠時間が延長した（+68.3 分）。

自発運動又は抗けいれん作用に対する影響は認められなかった。

3) 体温に及ぼす影響（ラット）

妊娠 Wister 系ラットにジノプロストン含有親水性ポリマーを腔内投与したとき、0.34mg/匹（約 0.79mg/kg/4 時間）の用量で軽度（+0.5℃未満）の体温上昇が認められたが、0.08mg/匹及び 0.83mg/匹（約 0.18mg/kg/4 時間及び 1.89mg/kg/4 時間）では体温上昇は認められず、用量依存性は認められなかった。

4) 呼吸/心血管系に及ぼす影響（ラット）

妊娠 Wister 系ラットにジノプロストン含有親水性ポリマーを腔内投与したとき、0.83mg/匹（約 1.89mg/kg/4 時間）の用量で呼吸数及び心拍数の増加が認められたが、0.34mg/匹（約 0.79mg/kg/4 時間）では呼吸数及び心拍数の増加作用は認められなかった。

5) 消化器系に及ぼす影響（マウス）

妊娠 ddY 系マウスの腸管輸送に対する作用は、0.338mg/匹（約 5.54 mg/kg/4 時間）の用量まで認められなかった。

6) 泌尿器系に及ぼす影響（ラット）

妊娠 Wister 系ラットにおいて 0.08mg/匹（約 0.18mg/kg/4 時間）以上の用量でわずかな尿量の、並びに尿中のナトリウム、カリウム及びクロールの有意な増加がみられた。

7) 平滑筋/自律神経系に対する影響 (*in vitro*)

モルモット摘出回腸において、ジノプロストンは用量依存的に収縮を惹起した。また、アセチルコリン誘発性の収縮を増強した。ヒスタミン誘発収縮には影響を与えなかった。

Wister系ラット摘出輸精管において、ノルアドレナリン誘発による収縮を10-5g/mLの濃度で増強した。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

・ジノプロストン (ラット、イヌ)^{57, 58)}

動物種 (系統) [性別・n/群]	投与方法 (投与時間)	投与量 [mg/匹 (mg/kg)]	主な所見
ラット (Sprague- Dawley系) [雌・7] ⁵⁷⁾	腔内投与 (24時 間)	0.34、0.68、1.66 (約1.3、2.5、 6.1)	無毒性量：0.68mg/匹 (約2.5mg/kg) 1.66mg/匹 (約6.1mg/kg)：投与開始後4時間に自 発運動低下、眼瞼下垂及び軟便/下痢 (投与開始後 6時間までに消失)
イヌ (ビーグル) [雌・2] ⁵⁸⁾	腔内投与 (8時間)	10、15、30 (約1.0、1.5、 3.0)	無毒性量：<10mg/匹 (約1.0mg/kg) 全投与量：投与開始後30分以内に活動低下、下 痢及び嘔吐等の一般状態の変化や一過性の振戦、 外陰部の腫脹及び水様性の腔分泌物等 (一般状態 の変化は投与開始後4時間までに消失)
イヌ (ビーグル) [雌・2] ⁵⁸⁾	腔内投与 (8時間)	0.3、1、3 (約0.03、0.1、 0.3)	無毒性量：0.3mg/匹 (約0.03mg/kg) 0.3mg/匹 (約0.03mg/kg)：投与開始後約1時間に 排便姿勢 1及び3mg/匹 (約0.1及び0.3mg/kg)：活動低下、 舌舐めずり及び嘔吐 3mg/匹 (約0.3mg/kg)：後肢の振戦 (一般状態の変化は投与開始後3時間までに消失)

概略の致死量 (LD₅₀)⁵⁹⁾

動物種 \ 投与経路	経口投与	皮下投与	静脈投与
マウス (雄)	375~450mg/kg	26.39mg/kg	10.52mg/kg
マウス (雌)	375~450mg/kg	24.99mg/kg	10.43mg/kg
ラット (雄)	300~375mg/kg	20.45mg/kg	7.70mg/kg
ラット (雌)	300~375mg/kg	22.40mg/kg	7.70mg/kg

・親水性ポリマー

単回投与毒性試験は実施していない。

・ポリエステル製取り出し用紐（マウス）⁶⁰⁾

マウスにおけるポリエステル製取り出し用紐抽出液の単回静脈内又は腹腔内投与試験において、全身毒性を示唆する変化はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

・ジノプロストン（ラット、イヌ）^{61、62)}

動物種 (系統) 〔性別・n/群〕	投与方法/ 投与期間 (投与時間/日)	投与量 〔mg/匹/日 (mg/kg/日)〕	主な所見
ラット (Sprague- Dawley 系) 〔雌・10〕 ⁶¹⁾	腔内投与 14 日間 (24 時間/日)	0.34、0.68、1.66 (約 1.2、2.4、6.0)	無毒性量：0.34mg/匹/日（約 1.2mg/kg/日） 投与量に応じた放出速度：約 0.052、0.105、 0.256mg/kg/h 0.68 及び 1.66mg/匹/日（約 2.4 及び 6.0mg/kg/ 日）：体重増加の減少、胃に肥厚、胃小窩の伸 長、粘膜上皮細胞の増加 1.66mg/匹/日（約 6.0mg/kg/日）：軟便、下痢、 活動低下、試験終了時に肺及び心臓重量が軽 度増加
イヌ (ビーグル) 〔雌・3〕 ⁶²⁾	腔内投与 14 日間 (8 時間/日)	0.3、1、3 (約 0.03、0.1、0.3)	無毒性量：0.3mg/匹/日（約 0.03mg/kg/日） 投与量に応じた放出速度：約 0.0075、0.025、 0.075 mg/kg/h 全投与量：排便姿勢 1 及び 3mg/匹/日（約 0.1 及び 0.3mg/kg/日）： 活動減少、嘔吐、振戦、プロトンビン時間の 短縮、血清アルカリホスファターゼの上昇 3mg/匹/日（約 0.3mg/kg/日）：摂餌量及び体重 増加の減少を伴う粘液便及び流涎 回復試験（14 日間、n=2）：回復（ただしアル カリホスファターゼの増加は不可逆的变化で ある可能性あり）

<参考>

・親水性ポリマー（ラット、イヌ）^{61、62)}

動物種 (系統) 〔性別・n/群〕	投与方法/ 投与期間 (投与時間/日)	ジノプロストン 投与量	主な所見
ラット (Sprague- Dawley 系) 〔雌・10〕 ⁶¹⁾	腔内投与 14 日間 (24 時間/日)	0	軽度の炎症性細胞浸潤 9 例、軽度の出血 4 例、 軽度のびらん 3 例、腔粘膜に暗赤色の斑点 1 例（軽度の出血によるもの） これらの炎症性変化については、親水性ポリ マーの投与行為によるきかい物理的な刺激に よるものと考えられた。
イヌ (ビーグル) 〔雌雄・4〕 ⁶²⁾	腔内投与 14 日間 (8 時間/日)	0	腔の軽度の腫脹 1 例、投与部位及び腔におけ る軽度のびまん性炎症 3 例及び 2 例、軽度の 浮腫 2 例及び 1 例 これらは親水性ポリマーの投与行為による物 理的な刺激によるものと考えられた。

上記ジノプロストン反復投与毒性試験の対照群（ジノプロストン投与量 0 の群）の結果を掲載した

(3) 遺伝毒性試験

・ジノプロストン (*in vitro*、マウス)⁶³⁾

ジノプロストンについて、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*) 及びマウス小核試験〔雌性マウス、6匹/群、ジノプロストン 6.25～25mg/kg、単回腹腔内投与〕の3つの遺伝毒性試験を実施したところ、復帰突然変異試験及び小核試験では、遺伝毒性は認められなかった。一方、染色体異常試験では高濃度 (75～800 µg/mL) において染色体の構造異常がみられた〔ヒト羊水中のジノプロストンの生理的濃度 (約 10ng/mL) の約 7,500～80,000 倍〕。

・親水性ポリマー (*in vitro*)⁶⁴⁾

親水性ポリマーについて、各種溶媒による抽出液を用いて *in vitro* 遺伝毒性試験 (ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験^a、培養ヒト・リンパ球を用いた染色体異常試験^b、マウスリンフォーマ細胞のチミジンキナーゼ遺伝子座における突然変異試験^b) を実施したところ、全て陰性であった。

a: 抽出液の溶媒; 水性、塩酸緩衝液 (pH2)、リン酸緩衝液 (pH8)、アセトン、ジメチルスルホキシド

b: 抽出液の溶媒; 水性、アセトン

(4) がん原性試験

該当しない

<参考>

本剤は単回投与で、急性使用の適応であることから、ジノプロストン、親水性ポリマー、ポリエステル製取り出し用紐に関するがん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

・ジノプロストン (ラット)

1) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット)⁶⁵⁾

Sprague-Dawley 系妊娠雌性ラット (妊娠 17 日、22 匹/群) に、ジノプロストン 0.08、0.17 及び 0.34mg/匹/日 (約 0.212、0.451 及び 0.897mg/kg/日、並びに 0.022、0.048 及び 0.095mg/kg/時間^a) 含有親水性ポリマーを、妊娠 17 日目から分娩日まで腔内投与し、周産期毒性試験を実施したところ、0.34mg/匹/日 (約 0.897mg/kg/日、0.095mg/kg/時間) で投与期間中の母動物の体重増加及び摂餌量の軽度な減少が認められた。F1 児のその後の発達、成長率、行動及び感覚機能の発達並びに生殖能力は、F0 母動物への投与に影響されなかった。

以上より、母動物に対する無毒性量は 0.17mg/匹/日 (約 0.451mg/kg/日、0.048mg/kg/時間)、生殖パラメータに対しては 0.34mg/匹/日 (約 0.897mg/kg/日、0.095mg/kg/時間) と判断した。

a: 投与後 9 時間にわたって放出速度が一定と仮定し、妊娠 17 日目の体重に基づき算出

2) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

3) 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

・ジノプロストン（ウサギ）

1) 単回腔粘膜刺激性試験（ウサギ）⁶⁶⁾

日本白色種雌性ウサギ（6匹/群）に、親水性ポリマー（ジノプロストン含有せず）又はジノプロストン2.5mg/匹（推定0.013mg/kg/時間）含有親水性ポリマーを単回腔内投与（24時間留置）し、無処置も含む3群を設定して、挿入後1及び4日目に腔の肉眼的観察及び腔粘膜の病理組織学的検査を実施したところ、肉眼的観察ではいずれの群においても異常は認められなかった。一方、1日目の病理組織学的検査では、全ての群で腔粘膜における細胞浸潤及び浮腫が認められ、その程度はジノプロストン投与群で強かったが、1日目に比べて4日目には回復する傾向を示した。

<参考>

・親水性ポリマー（ウサギ）

日本白色種雌性ウサギ（6匹/群）における単回腔粘膜刺激性試験の親水性ポリマー群において、粘膜上皮並びに辺縁粘膜における細胞浸潤が投与1日目に3例に認められ、投与4日目に2例に認められた。これらの変化は、試験薬挿入時に用いたシリコンカテーテルによる物理的な刺激によるものと考えられた。

・ポリエステル製取り出し用紐（ウサギ）

1) 腔刺激性試験（ウサギ）⁶⁷⁾

New Zealand White 種雌性ウサギ（6匹/群）に、生理食塩水又は取り出し用紐の抽出液1mLを14日間反復腔内投与したところ、被験材料の抽出液に関連する有害作用は観察されなかった。

2) 皮内反応性試験（ウサギ）⁶⁷⁾

New Zealand White 種ウサギ（2匹/群、性別不明）に、ポリエステル製取り出し用紐の各種抽出液^{a)}0.2mL/部位を剪毛した背部両側の各5部位に皮内投与し、24～72時間後に注射部位の炎症性変化を観察したところ、観察された反応はそれぞれの溶媒対照によって誘発されたものと同一又は類似しており、被験抽出液に関連する有害作用はみられなかった。

a: 注射用生理食塩水0.9%w/v、エタノール99.86%v/v（生理食塩水で1:20に希釈）、PEG400（抽出後に7.4倍の生理食塩水で希釈）、綿実油

(7) その他の特殊毒性

・ポリエステル製取り出し用紐（*in vitro*、ウサギ、モルモット）

1) 溶血性試験（*in vitro*）⁶⁸⁾

ヘパリン添加ヒト新鮮血液を用いて、ポリエステル製取り出し用紐の生理食塩水抽出液の溶血性を検討したところ、被験抽出液で認められたヘモグロビン値は非常に低く、陰性対照で得られた値と同等であり、ヒト血液に対する溶血性は認められなかった。

2) 発熱性試験（ウサギ）⁶⁸⁾

New Zealand White 種ウサギ（3匹、性別不明）に、ポリエステル製取り出し用紐の生理食塩水を単回腔内投与したところ、中心直腸温度の投与前後の温度差は0.1～0.3℃であり、抽出液は発熱性を示さなかった。

3) 皮膚感作性試験（モルモット）⁶⁸⁾

Dunkin-Hartley 種モルモット（10～20 匹/群、性別不明）に、ポリエステル製取り出し用紐の各種抽出液^aを背部・肩甲骨領域（4×6cm）へ皮内投与した。また、同領域に局所誘導投与し、2 週間後に左脇に局所惹起して惹起部位を 24～72 時間後に観察した。その結果、本試験において、取り出し用紐抽出液は、皮膚感作又は遅延型の接触過敏のいずれの変化も起こさなかった。

a：溶媒対照（生理食塩水）、生理食塩水による抽出液、溶媒対照（流動パラフィン）、流動パラフィンによる抽出液

4) 細胞毒性試験（*in vitro*）⁶⁸⁾

二倍体胎児ヒト肺線維芽細胞（ATCC CCL 171）の正常二倍体線維芽細胞、胎児肺由来（MRC-5）の培養細胞を用いて、ポリエステル製取り出し用紐の細胞傷害性を検討したところ、本試験においては MRC-5 細胞に対して細胞毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：-20℃以下

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・A4両面：プロウペス®腔用剤を使用する際に、ご本人に理解していただきたいこと
〔医薬品リスク管理計画書（RMP）のリスク最小化活動のために作成された資料〕
- ・小冊子：プロウペス®による子宮頸管の熟化

「I. 概要に関する項目 4. 適正使用に関して周知すべき特性、及び 6. RMP の概要」並びに「XIII. 備考」の項を参照のこと。

6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

プロスタグランジン E₂ 錠 0.5mg 「科研」

<同効薬>

レボスパ静注用 200mg

7. 国際誕生年月日

1995年3月30日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2020年1月23日

承認番号：30200AMX00030

薬価基準収載年月日：薬価基準未収載品

販売開始年月日：2020年4月

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6年間（2020年1月23日～2026年1月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない [本剤は1回の子宮頸管熟化処置に対して、本剤1個を使用する]
「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：薬価未収載品のためコードなし

個別医薬品コード（YJコード）：薬価未収載品のためコードなし

HOT（13桁）番号：1877991010101

レセプト電算処理システム用コード：薬価未収載品のためコードなし

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) ACOG Committee on Practice Bulletins : Obstet Gynecol. 2009 : 114 (2 Pt 1) ; 386-397. FP07934
- 2) National Institute for Health and Clinical Excellence : Induction of labour, RCOG Press, 2008. FP07317
- 3) 谷口公介他 : 産科実践ガイド 改訂第2版. 2014 ; 165-170. FP05746
- 4) 伊東宏晃 : 日産婦誌. 2007 : 59 (9) ; N405-N409. FP08049
- 5) Edwards RK. et al. : J Perinatol. 2015 : 35 (12) ; 996-999. FP06665
- 6) 社内資料 : 国内第Ⅰ相試験 (228 試験) 健康成人女性における薬物動態、安全性及び忍容性 [承認時評価資料]
- 7) 社内資料 : 国内多施設共同非盲検第Ⅲ相試験 (261 試験) [承認時評価資料]
- 8) 社内資料 : 国内多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験 (262 試験) [承認時評価資料]
- 9) Westgate J. et al. : J Obstet Gynaecol. 1994 : 14 (3) ; 146-150. FP06267
- 10) 社内資料 : プロウペス腔用剤の安定性
- 11) Wing DA. et al. : Obstet Gynecol. 2013 : 122 (2 Pt 1) ; 201-209. FP05834
- 12) Rugarn O. et al. : BJOG. 2017 : 124 (5) ; 796-803. FP06736
- 13) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編 : 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017. 2017 ; 290-291. FP06034
- 14) 伊東宏晃 : 産科診療 Q&A 一つ上を行く診療の実践. 2015 ; 119-123. FP06137
- 15) Yayla AÇ. et al. : J Obstet Gynaecol Res. 2018 : 44 (12) ; 2149-2155. FP07669
- 16) Embrey MP. et al. : J Obstet Gynaecol. 1985 : 6 (1) ; 38-41. FP08783
- 17) 社内資料 : 海外臨床薬理試験 (L004ZPI/0001 試験)
- 18) 松田義雄他 : 臨床エビデンス産科学 第2版. 2006 ; 241-252. FP08476
- 19) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編 : 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2017. 2017 ; 304-308. FP06036
- 20) Wing DA. et al. : Obstet Gynecol. 2008 : 112 (4) ; 801-812. FP06768
- 21) 社内資料 : 海外多施設共同二重盲検第Ⅲ相試験 (101-003 試験)
- 22) 社内資料 : 海外多施設共同二重盲検第Ⅲ相試験 (101-801 試験)
- 23) 社内資料 : 海外非盲検第Ⅲ相試験 (101-550 試験)
- 24) 社内資料 : 臨床薬理試験 2 試験によるジノプロストンの放出速度
- 25) Sheibani L. et al. : Hypertens Pregnancy. 2018 : 37 (1) ; 51-57. [フェリング 依 頼 臨 床 試 験] FP06827
- 26) Sheibani L. et al. : Reproductive Sciences. 2016 : 23 (1 Suppl.) ; 278A-279A. FP06791
- 27) Lyrenäs S. et al. : Br J Obstet Gynaecol. 2001 : 108 (2) ; 169-178. FP06688
- 28) 社内資料 : 国内第Ⅲ相試験の併合解析 (261 試験及び 262 試験) [承認時評価資料]
- 29) Goshowaki H. et al. : Prostaglandins. 1988 : 36 (1) ; 107-114. FP08430
- 30) Hayashi RH. : J Reprod Med. 1993 : 38 (1) ; 66-72. FP07032
- 31) 齋藤良治他 : 日産婦誌. 1997 : 49 (4) ; N83-N86. FP08156
- 32) 杉村基 : 臨婦産. 2012 : 66 (2) ; 142-147. FP05774

- 33) 杉村基：産と婦. 2019：86（増刊）；298-304. FP08200
- 34) 小川正樹：産婦の実際. 2015：64（12）；1867-1872. FP05784
- 35) 小川正樹他：日産婦誌. 2011：63（12）；N238-N243. FP05772
- 36) 社内資料：ラットにおける子宮頸管熟化作用の経時的評価
- 37) 社内資料：ラットにおける子宮頸管熟化作用の用量反応性
- 38) 社内資料：ラットにおける子宮頸管の組織学的な変化に関する評価
- 39) Ledger WL. et al. : J Reprod Fertil. 1983：69（2）；511-515. FP08431
- 40) 社内資料：妊娠ラットにおける³H-PGE₂腔内投与後の血中濃度、組織分布、排泄及びタンパク結合
- 41) MacKenzie IZ, et al. : Am J Obstet Gynecol. 1989：161（4）；920-923. FP08902
- 42) 古賀民穂他：日油化学会誌. 2000：49（2）；157-161. FP07983
- 43) 社内資料：健康成人女性における薬物動態、安全性及び忍容性
- 44) 山本尚三：ホルモンと臨床. 1980：28(夏季増刊)；186-191. FP08494
- 45) Pritchard JA. et al. : Physiology of Labor. In: Williams Obstetrics. Eds. FP08689
Appleton-Century-Crofts, Conn. 1985；295-321.
- 46) Rall TW. et al. : Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of FP08690
Therapeutics, Seventh Edition. 1985；926-945.
- 47) 社内資料：雌イヌにおける³H-PGE₂腔内投与後の体内動態
- 48) 荒木勤：最新産科学 正常編 改訂第22版. 2008；235-251. FP08855
- 49) Lydon-Rochelle M. et al. : N Engl J Med. 2001：345（1）；3-8. FP07982
- 50) 中島徹他：日眼会誌. 1992：96（4）；455-461. FP08051
- 51) 後藤清美他：周産期医. 2015：45（増刊）；378-379. FP05822
- 52) 小野恵美子他：喘息. 2006：19（3）；27-34. FP08033
- 53) 山田崇弘：日産婦誌. 2012：64（1）；N3-N5. FP08477
- 54) 日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会編：産婦人科診療ガイドライン 産科編 FP07741
2017. 2017；309-310.
- 55) 日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会編：産婦人科診療ガイドライン 産科編 FP07694
2017. 2017；283-289.
- 56) 社内資料：安全性薬理試験
- 57) 社内資料：ラットにおける単回投与毒性試験
- 58) 社内資料：イヌにおける単回投与毒性試験
- 59) 雨宮功治他：薬理と治療. 1981：9（4）；1409-1430. FP08903
- 60) 社内資料：マウスにおける単回静脈内又は腹腔内投与試験
- 61) 社内資料：ラットにおける反復投与毒性試験
- 62) 社内資料：イヌにおける反復投与毒性試験
- 63) 社内資料：PGE₂の遺伝毒性試験
- 64) 社内資料：親水性ポリマーの遺伝毒性試験
- 65) 社内資料：妊娠ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
- 66) 社内資料：ウサギにおけるジノプロストンの局所刺激性試験
- 67) 社内資料：ウサギにおける取り出し用紐の局所刺激性試験
- 68) 社内資料：取り出し用紐のその他の毒性試験
- 69) Bishop EH. : Obstet Gynecol. 1964：24；266-268. FP07033

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅡ． 参考資料

1. 主な外国での発売状況

1995年3月に米国ではじめて承認され、フランスで1999年2月、ドイツと英国で2001年2月に承認されて以来、71以上の国と地域で承認されている（2019年9月現在）。

国内における効能又は効果及び、用法及び用量等は以下の通りである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果
妊娠 37 週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進
6. 用法及び用量
本剤 1 個を後陰円蓋に挿入し、最長 12 時間腔内に留置する。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 2.1 すでに分娩開始している患者 [過強陣痛、胎児機能不全を起こすおそれがある。]
- 2.2 子宮筋層の切開を伴う手術歴（帝王切開、筋腫核出術等）又は子宮破裂の既往歴のある患者 [過強陣痛が生じると不全子宮破裂や子宮破裂のおそれがある。] [1. 1. 2 参照]
- 2.3 胎児機能不全のある患者 [胎児の状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.4 前置胎盤のある患者 [出血により、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]
- 2.5 常位胎盤早期剥離のある患者 [母体及び胎児への重篤な障害を起こすおそれがあり、緊急な胎児娩出が要求される。]
- 2.6 児頭骨盤不均衡又は胎位異常のある患者 [正常な経膈分娩が進行せず、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]
- 2.7 医学的適応での帝王切開の患者 [母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]
- 2.8 オキシトシン、ジノプロスト (PGF_{2α}) 又はジノプロストン (PGE₂) を投与中の患者 [1. 1. 3、7. 4、10. 1 参照]
- 2.9 吸湿性頸管拡張材又はメトロイリントルを実施中もしくはプラステロン硫酸エステルナトリウムを投与中の患者 [7. 4、10. 1 参照]
- 2.10 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
10. 相互作用
- 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オキシトシン アトニン-0 ジノプロスト (PGF _{2α}) プロスタルモン・F 注射液 ジノプロストン (PGE ₂) プロスタグランジン E ₂ 錠 [1. 1. 3、2. 8、7. 4、11. 1. 1 参照]	同時併用することにより過強陣痛を起こしやすい。 本剤投与終了後に分娩誘発・促進のためにこれらの薬剤を使用する場合、過強陣痛を起こしやすいので 1 時間以上の間隔をあげ、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。	子宮収縮が発現するおそれがあるため、子宮収縮作用を持つ薬剤を併用することにより子宮収縮作用を増強する。

吸湿性頸管拡張材 ラミナリア桿、ダイラパン S、 ラミセル メトロイリンテル ミニメトロ、ネオメトロ プラステロン硫酸エステルナ トリウム レボスパ [2.9、7.4、11.1.1 参照]	同時併用することにより過強 陣痛を起こすおそれがある。 本剤投与終了後にこれらを使用 する場合、過強陣痛を起こ すおそれがあるので 1 時間以 上の間隔をあげ、十分な分娩 監視を行い、慎重に使用する こと。	子宮収縮が発現するおそれが あるため、子宮収縮を促すお それのある処置を併用するこ とにより子宮収縮作用を増強 するおそれがある。
--	--	---

貯法：-20℃以下

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果～4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照のこと。

英国での承認状況（2017年10月時点）

会社名	Ferring Pharmaceuticals Ltd.
販売名	PROPESS 10mg vaginal delivery system
剤形	腔用剤 本剤は取り出し用紐と一体となった編まれたネット（取り出し用ネット）に平板状で角が丸い長方形の半透明のポリマーを入れた取り出し可能なシステムである。
規格	本剤はマトリックス全体に分散させたジノプロストン 10mg を含有する非生分解性のポリマーから成る。
承認日	2001年2月15日
効能又は効果	妊娠末期（妊娠満 37 週以降）の患者における子宮頸管熟化の促進
用法及び用量	<p>用量</p> <p>本剤 1 個を後腔円蓋の高い位置に適用する。 本剤は子宮頸管熟化の有無にかかわらず、24 時間後に除去すること。 本剤を除去後に続いてオキシトシンを使用する際は、少なくとも 30 分以上投与間隔をあげること。</p> <p>小児患者 18 歳未満の妊婦における本剤の安全性及び有効性は確立していない。利用できるデータはない。</p> <p>投与方法</p> <p>投与 本剤は使用直前に冷凍庫から取り出す。使用前に溶かす必要はない。 アルミラミネート袋の側面に「切り口」がある。袋の上部を切り口に沿って開封する。取り出し用紐を切断するおそれがあるため、はさみ等の鋭利なものは使用しないこと。</p> <p>本剤は後腔円蓋の高い位置まで挿入すること。その際、挿入しやすくするための少量の水溶性潤滑剤の使用は可能である。本剤を挿入後、取り出し用紐は、除去する際に十分な長さの紐が腔外に出ているようにした上で、はさみでカットしてもよい。取り出しが困難になるため、紐の先端を腔内に押し込まないこと。 本剤適用開始後は横になった状態で、20～30 分間安静にさせる。ジノプロストンは 24 時間にわたり持続的に放出されるため、子宮収縮及び胎児の状態を一定の間隔で頻回にモニタリングすることが重要である。</p>

<p>用法及び用量</p>	<p>除去</p> <p>本剤は、取り出し用紐を軽く引っ張ると速やかかつ容易に除去することができる。子宮頸管熟化完了と判断した又は下記のいずれかに該当する場合には、本剤を除去すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 分娩の開始。本剤による分娩誘発の目的において、分娩の開始とは、子宮頸管の変化の有無にかかわらず、3分間隔で生じる痛みを伴う規則的な子宮収縮が認められることと定義する。注意すべき点として以下の2点が重要である。 <ul style="list-style-type: none"> (i) 本剤によって痛みを伴う規則的な子宮収縮が始まると、本剤が体内にある間はジノプロストンが持続的に投与されるため、その頻度や程度は低下しない。 (ii) 特に経産婦では、子宮頸管の変化が認められずに痛みを伴う規則的な子宮収縮が生じることがある。子宮の活動が確認されるまで、子宮頸管の展退と開大が生じない場合がある。このため、本剤を体内に適用して痛みを伴う規則的な子宮の活動が確認されたら、過強陣痛のリスクを避けるため、子宮頸管の状態にかかわらず本剤を除去すること。 自然破水又は人工破膜 過強陣痛又はその徴候 胎児機能不全 母体におけるジノプロストンの全身性副作用（悪心、嘔吐、低血圧、頻脈等） 本剤はオキシトシンの静脈内投与を開始する30分以上前に除去する（オキシトシン投与前に親水性ポリマーを除去しないと、過強陣痛のリスクがより高くなるため）。 <p>取り出し用ネットの片側にある開口部は、製造時に本剤を取り出し用ネットの中に収めるためのものである。本剤は絶対に取り出し用ネットから取り出さないこと。腔から除去した本剤は、元の大きさの2～3倍に膨張し柔軟になっている。</p>
<p>禁忌</p>	<ol style="list-style-type: none"> 分娩陣痛が始まっている場合 子宮収縮薬及び/又はその他の分娩誘発剤を使用している場合 以下が認められる患者等、長時間に及ぶ強い子宮収縮が生じることが不適当な場合 <ul style="list-style-type: none"> a. 帝王切開、筋腫核出術等、子宮の大手術の既往歴 b. 児頭骨盤不均衡 c. 胎位異常 d. 胎児機能不全又は徴候 e. 大手術（生検及び子宮頸部粘膜剥離等を除く）又は子宮頸管破裂の既往歴 骨盤内炎症性疾患がある場合（適切な前治療が開始されている場合を除く） ジノプロストン又は添加剤に対する過敏症を有する場合 今回の妊娠中に前置胎盤又は原因不明の腔出血がある場合
<p>相互作用</p>	<p>本剤は子宮収縮薬の子宮収縮作用を増強する。そのため、本剤は子宮収縮薬と同時併用しないこと。</p>
<p>保管時の注意</p>	<p>冷凍庫内（-10℃～-25℃）で保管する。湿気を避けるため、元の容器のまま保管すること。使用前に溶かす必要はない。</p>

米国での承認状況 (2017年4時点)

会社名	Ferring Pharmaceuticals Inc.
販売名	CERVIDIL [®]
剤形	腔用剤 白色～灰白色の取り出し用紐と一体となった編まれたネット（取り出し用ネット）に平板状で角が丸い長方形のポリマーを入れた取り出し可能なシステムである。
規格	親水性ポリマー（架橋型ポリエチレンオキシド/ウレタン）241mg 中にジノプロストン 10mg を含有し、取り出し用ネットを有する。
承認日	1995年3月30日
効能又は効果	医学的に分娩誘発が適応となる妊娠末期又は末期近くの患者における子宮頸管熟化の開始及び/又は継続的な熟化の促進を適応症とする。
用法及び用量	<p>本剤は、ジノプロストン 10mg が 12 時間にわたり約 0.3mg/h で放出されるように設計されている。有効陣痛の開始時又は適用から 12 時間後には本剤を除去すること。本剤は袋の片側に「切り口」のついたアルミラミネート袋に個別包装して提供される。包装を開封するときは、必ず切り口に沿って袋を破って開封すること。取り出し用ネット（ポリマー部分を取り出すためのもの）を損傷したり切断したりするおそれがあるため、はさみ等の鋭利なものは包装の開封に使用しないこと。本剤は使用するまで冷凍保管し、アルミラミネート袋から取り出したらすぐに 1 個を後腔円蓋に横向きに適用する。本剤の挿入時に無菌状態である必要はない。取り出し用ネットなしで本剤を使用しないこと。使用前に本剤を温める必要はない。挿入しやすくするための少量の水溶性潤滑剤の使用は可能である。潤滑剤が本剤に過剰に付着しないように注意すること（本剤が十分に膨潤してジノプロストンが適切に放出されるのを妨げるおそれがある）。患者は、適用後 2 時間は横になった状態で安静にする必要があるが、それ以降は歩行してもよい。歩行可能となったら、本剤が腔内の適切な位置にとどまっているか注意深く確認すること。過強陣痛が認められた場合、又は分娩が始まったときは、本剤を除去すること。人工破膜を行う場合も事前に本剤を除去する。</p> <p>本剤を除去する際は、必ず親水性ポリマーが除去されたことを確認すること（有効成分が放出され続けるため）。確認の際は、取り出し用ネットを目視し、中に親水性ポリマーが入っていることを確かめる。万一、取り出し用ネットの中に親水性ポリマーが入っていない場合は、腔内診を行って親水性ポリマーを除去すること。</p>
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> ・プロスタグランジンに対して過敏症の既往歴のある患者 ・胎児機能不全が臨床的に疑われるか明確なエビデンスがあり、分娩が切迫していない患者 ・今回の妊娠中に原因不明の腔出血のある患者 ・著明な児頭骨盤不均衡の所見又は強い疑いのある患者 ・子宮収縮薬が禁忌であるか、長時間に及ぶ子宮収縮が胎児の安全や子宮に悪影響を及ぼすおそれがある場合（帝王切開や子宮の大手術の既往歴等） ・すでに子宮収縮薬の静脈内投与を行っている患者 ・妊娠末期の妊娠歴が 6 回以上の経産婦
相互作用	本剤は子宮収縮薬の作用を増強させるおそれがあるため、併用しないことが望ましい。本剤を除去後に続いてオキシトシンを使用する際は、30 分以上投与間隔をあけるのが望ましい。
保管時の注意	冷凍庫（-20℃～-10℃）で保管すること。本剤は箔包装されており、冷凍庫に保管した場合、3 年間安定である。本剤は高湿度に曝されると空気中の水分を吸収し、それによってジノプロストンの放出特性が変化する。本剤は一度使用したら廃棄すること。

2. 海外における臨床支援情報

小児への使用

妊娠可能年齢の女性及び妊娠中の女性における本剤の安全性及び有効性は確立している。小児患者における安全性及び有効性は確認されていない。

オーストラリアの分類 (2019年3月時点)

Category C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XIII. 備考

その他の関連資料

1. 子宮頸管熟化の評価方法

ビショップスコア⁶⁹⁾

因子	点数			
	0	1	2	3
子宮口開大度 (cm)	0	1~2	3~4	5~6
頸管展退度 (%)	0~30	40~50	60~70	80 以上
児頭の位置 (station)	-3	-2	-1~0	+1
頸部の硬度	硬	中	軟	—
子宮口の位置	後方	中央	前方	—

2. 海外ガイドライン^{11, 14)}

主要な海外のガイドラインでは、子宮頸管熟化が不良な場合にはプロスタグランジン製剤の腔内投与が標準的な方法とされている。一方、子宮頸管熟化の良・不良にかかわらず、分娩誘発の第一選択としてプロスタグランジン製剤の腔内投与を推奨するガイドラインもあり、子宮頸管熟化が良好な場合の対応はガイドラインにより異なる。

(1) 米国 ACOG (2009)¹⁾

米国産科婦人科学会 (ACOG) の Practice Bulletin (2009) では、ビショップスコア 6 点以下の場合には子宮頸管熟化が不良であり、9 点以上の場合には分娩誘発の完遂率は自然陣痛による分娩と同程度であるとしている。しかし、子宮頸管熟化と分娩誘発方法の選択に関して具体的な関連の記載はなく、子宮頸管熟化の良・不良にかかわらず、以下のように推奨している。

<推奨レベル A の抜粋>

- ・プロスタグランジン E 誘導体 (E₁ と E₂ の誘導体) は子宮頸管熟化と分娩誘発に有効である。
- ・前期破水症例では、ジノプロストンの経腔投与は安全かつ有効と思われる。
- ・妊娠 28 週未満の分娩誘発では、ミソプロストール (PGE₁)^a はビショップスコアにかかわらず最も効果的な分娩誘発の方法である。

a : 国内における効能又は効果は、最新の添付文書を参照すること

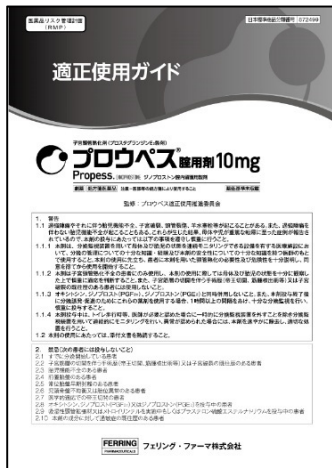
(2) 英国 NICE (2008)²⁾

英国国立医療技術評価機構 (NICE) の Induction of labour (2008) では、分娩前にビショップスコアによる子宮頸管熟化の評価を求めているが、その結果、つまり子宮頸管熟化の良・不良や前期破水の有無にかかわらず、分娩誘発にはジノプロストンの腔内投与を推奨している。

3. 医療従事者向け資料

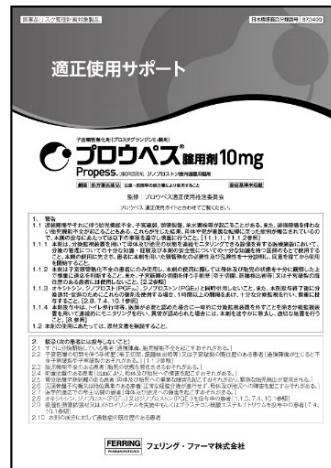
以下掲載の各種資料は、プロウペス製品情報サイト (<https://find.ferring.co.jp/obstetrics/>) より入手可能である。

(1) 適正使用ガイド (RMP 資料)



(A4 サイズ)

(2) 適正使用サポート

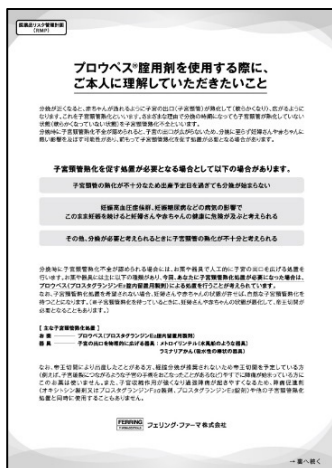


(A4 サイズ)

4. 患者向け資料

以下掲載の各種資料は、プロウペス製品情報サイト (<https://find.ferring.co.jp/obstetrics/>) より入手可能である。

(1) プロウペス®腔用剤を使用する際に、ご本人に理解していただきたいこと (RMP 資料)



(A4 サイズ)

(2) プロウペス®による子宮頸管の熟化



(B5 サイズ)

