

審議結果報告書

令和元年 12 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] プロウペス腔用剤10 mg
[一 般 名] ジノプロストン
[申 請 者 名] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 25 日

[審 議 結 果]

令和元年 11 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

令和元年 10 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] プロウペス腔用剤 10 mg
[一 般 名] ジノプロストン
[申 請 者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 25 日
[剤形・含量] 1 個中にジノプロストン 10 mg を含有する腔内留置用製剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、妊娠 37 週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[用法及び用量]

本剤 1 個を後腔円蓋に挿入し、最長 12 時間腔内に留置する。

[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。

審査報告（1）

令和元年 7 月 12 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] プロウペス腔用剤 10 mg（プロペス腔用剤 10 mg（申請時）から変更）
[一 般 名] ジノプロストン
[申 請 者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 25 日
[剤形・含量] 1 個中にジノプロストン 10 mg を含有する腔内留置用製剤

[申請時の効能・効果]

妊娠末期の子宮頸管熟化不全における熟化の促進

[申請時の用法・用量]

本剤 1 個を後腔円蓋に横向きに挿入し、最長 12 時間適用する。

[目 次]

1.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2.	品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3.	非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4.	非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5.	毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6.	生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	16
7.	臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	19
8.	機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	49
9.	審査報告（1）作成時における総合評価	49

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、有効成分である PGE₂ を 10 mg 含有し、腔内に挿入すると一定の速度で PGE₂ を持続的に放出する厚さ 0.8 mm の平板状の担体を袋状のネットに入れた腔内留置用製剤である。本剤は、ネットに入れたまま腔内に留置することで PGE₂ を投与し、必要に応じてネットごと体外に引き抜くことにより PGE₂ の投与を中止することができる。

子宮頸管熟化不全とは、妊娠及び分娩の進行に伴う軟産道の熟化が起こらず、その進展性が不良の状態である軟産道強靱のうち、子宮口の機能的強靱、狭窄により頸管の伸展、拡張が妨げられ、外子宮口が十分開大されない状態であり、分娩が遷延して続発性微弱陣痛を来したり、陣痛が強い場合には子宮破裂や頸管裂傷の危険性がある（日産婦誌 2009; 61(10): 484-90）。

子宮頸管の熟化の程度が低いほど、分娩誘発の成功率が低くなることが知られており、分娩誘発を行う際に、子宮頸管熟化不全と判断された場合には子宮頸管熟化処置後に陣痛誘発を行わなければならない。子宮頸管熟化の方法には器械的方法と薬物的方法があり、現時点において、欧米では本剤を含む PG の経腔製剤投与が標準的に選択され、本邦では主に器械的方法が用いられている（プリンシプル産科婦人科学 2 産科編第 3 版、メジカルビュー社; 2014. 633-47）。

海外では、1989 年に英国で PGE₂ 10 mg を含有し、本剤と同様に担体から PGE₂ を放出する薬剤が承認されたが、1995 年に米国で本剤（1989 年に英国で承認された製剤から担体の厚さを変更することにより放出速度を変更し、ネットを追加した製剤）が承認され、以降、2019 年 6 月現在、本剤は子宮頸管熟化を促進する薬剤として 66 カ国以上の国又は地域で承認されている。

国内では、医療現場におけるニーズ等を考慮して、申請者が 20 年頃から本剤の開発に着手し、今般、国内外の臨床試験成績に基づき、「妊娠末期の子宮頸管熟化不全における熟化の促進」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のジノプロストンは、XXXXXXXXXXにより XXXXXXXXXXとして、XXXXXXXXXXにより XXXXXXXXXXとして MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は白色～ほとんど白色の結晶性の粉末又は無色の結晶であり、性状、溶解性、吸湿性、旋光度、吸光度、解離定数（COOH 基）、融点及び pH について検討されている。また、実生産における製造方法では単一の結晶形の原薬のみが生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、MS 及び UV/VIS により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添 1 及び 2 のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（旋光度測定法、IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分及び定量法が設定されている。

以上より、製剤の有効期間は、アルミラミネートフィルム（ポリエチレン／アルミニウム）で包装し、 -20°C 以下で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、使用前例のない新添加剤である *net*-ポリ [(1,2,6-ヘキサントリオール) -*alt*- (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) -*block*- (ポリエチレングリコール)] が使用されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、規格及び試験方法並びに安定性について、提出された資料から、特段の問題はないものと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、安全性について、提出された資料から、本剤の使用において特段の問題はないものと判断した。しかしながら、提出された資料は、妊娠末期に経腔投与で単回使用される製剤に用いることを前提とした評価に限定されており、異なる状況下で使用された場合の安全性が担保されているとは判断できないことから、本添加剤の本剤での使用は一般的な使用前例としては取扱わないことが妥当と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 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（CTD 4.3.11 : Prostaglandins 1998; 36: 107-14、参考資料）

妊娠 23 日目の雌性 JW ウサギの子宮頸管部から単離した子宮頸管線維芽細胞を、 PGE_2 を 1×10^{-8} 又は $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ となるように添加した培養液中で 5 日間培養後、培養液中のコラゲナーゼ活性を測定した。その結果、 PGE_2 は $1 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ の濃度でコラゲナーゼ活性を上昇させた。

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 ラットにおける子宮頸管の湿重量及び水分含量の経時的変化（CTD 4.2.1.1-1、評価資料）

妊娠 14 日目の雌性 Wistar ラットに、エーテル麻酔下で PGE_2 0.83 mg（約 4 mg/kg）を含有する担体を腔内に挿入し、投与 0、3、6、9、12 及び 18 時間後の子宮頸管の湿重量及び水分含量を測定したところ（各群 8 例）、投与 9 時間後以降、投与 0 時間後と比較して子宮頸管の湿重量及び水分含量の有意な増加が認められた（表 3）。

表3 子宮頸管の湿重量及び水分含量の経時的変化

時間 (h)	動物数	湿重量 (mg)	水分含量 (mg) ^b
0	8	88.1±5.6	71.0±6.4
3	8	88.0±8.4	71.6±7.3
6	8	98.6±14.5	81.1±11.1
9	7 ^a	104.9±7.0**	86.9±4.8**
12	8	116.1±10.1**	96.8±9.6**
18	7 ^a	115.3±4.6**	96.6±4.9**

平均値±標準偏差

a：剖検時に妊娠していなかった個体及び/又は担体が脱落した個体は評価から除外した。

b：水分含量＝湿重量－乾燥後重量

**：p<0.01（Dunnett 検定）

3.1.2.2 ラットにおける子宮頸管の湿重量及び水分含量の用量反応性（CTD 4.2.1.1-2、評価資料）

妊娠 14 日目の雌性 Wistar ラットに、エーテル麻酔下で PGE₂ 0、0.08、0.17、0.34 又は 0.83 mg（約 0～4 mg/kg）を含有する担体を腔内に挿入し、投与 12 時間後の子宮頸管の湿重量及び水分含量を測定したところ（各群 10 例）、0.17 mg 以上の投与量で、0 mg 投与時と比較して湿重量及び水分含量の有意な増加が認められた（表 4）。

表4 子宮頸管の湿重量及び水分含量の用量反応性

投与量 (mg)	動物数	湿重量 (mg)	水分含量 (mg) ^b
0	10	87.7±9.2	70.3±8.3
0.08	10	96.4±8.8	79.8±8.2
0.17	8 ^a	113.1±12.2**	93.6±10.4**
0.34	10	120.6±15.6**	100.0±12.8**
0.83	9 ^a	122.3±11.9**	102.1±9.2**

平均値±標準偏差

a：剖検時に妊娠していなかった個体は評価から除外した。

b：水分含量＝湿重量－乾燥後重量

**：p<0.01（Dunnett 検定）

3.1.2.3 ラットにおける子宮頸管の組織学的変化（CTD 4.2.1.1-3、評価資料）

妊娠 14 日目の雌性 Wistar ラットを用いて、PGE₂ 群及び無処置群における子宮頸管の組織学的な変化を評価した（各群 10 例）。PGE₂ 群では、エーテル麻酔下で PGE₂ 0.83 mg（約 4 mg/kg）を含有する担体を腔内に挿入し 12 時間留置した。PGE₂ 群及び無処置群それぞれの個体から子宮頸管を摘出して標本作製し、顕微鏡で観察された透明化部分の拡大の程度を浮腫的变化の指標として「変化なし」、「軽度の変化」、「中等度の変化」又は「重度の変化」のいずれかに分類することで評価した。なお、剖検時に妊娠していなかった個体は評価から除外した。その結果、PGE₂ 群では 4 例が「中等度の変化」、3 例が「重度の変化」に分類され、無処置群では 3 例が「変化なし」、5 例が「軽度の変化」に分類された。

3.1.2.4 ヒツジにおける子宮頸管の組織標本の伸長並びに湿重量及び水分含有率（CTD 4.3.12：J Reprod Fertil 1983; 69: 511-5、参考資料）

妊娠 111～124 日目の雌性サフォークヒツジに、麻酔下で子宮頸管動脈にカニューレを挿入し、カニューレ挿入後 7 日目以降に、PGE₂ 10 mg（約 0.2 mg/kg）又は生理食塩液を 48 時間かけて子宮頸管動脈内に持続投与した（PGE₂ 群 6 例、生理食塩液群 5 例）。子宮頸管を摘出して長さ 15 mm の標本を 2 つ作製し、1 つはクランプを取り付け 175 g の負荷をかけた際の標本の長さ及び延伸速度を測定し、1 つは湿

重量を測定し、水分含有率を算出した。その結果、負荷をかけた際の標本の長さ及び延伸速度は、PGE₂ 群で 41.2±3.6 mm (平均値±標準誤差、以下同様) 及び 0.32±0.05 mm/min、生理食塩液群で 27.9±2.7 mm 及び 0.08±0.01 mm/min であり、いずれも群間に有意差が認められた。また、湿重量及び水分含有率は、PGE₂ 群で 30.6±3.5 g 及び 82.5±0.9%、生理食塩液群で 24.8±0.3 g 及び 80.7±1.7%であり、いずれも群間に有意差は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

3.3 安全性薬理試験

ICH S7A ガイドライン及び ICH S7B ガイドラインに準拠した安全性薬理試験は実施されていないが、中枢神経系、心血管系及び呼吸系等への影響は一般薬理試験として評価されており、結果は表 5 のとおりであった。

表 5 一般薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	妊娠雌性 ddY マウス (1 群 3 例)	一般行動	0.037、0.118、0.338 mg/匹	経腔	一般行動に影響なし 0.118 mg/匹以上で一過性の下痢、0.338 mg/匹で一過性の体温低下	参考 4.2.1.3-1
	妊娠雌性 ddY マウス (1 群 9～10 例)	自発運動	0.037、0.118、0.338 mg/匹	経腔	影響なし	
	妊娠雌性 ddY マウス (1 群 9～10 例)	ヘキソバルビタール誘発睡眠時間延長作用	0.037、0.118、0.338 mg/匹	経腔	0.338 mg/匹で睡眠時間延長	
	妊娠雌性 ddY マウス (1 群 10 例)	抗けいれん作用	0.037、0.118、0.338 mg/匹	経腔	影響なし	
	妊娠雌性 Wistar ラット (1 群 8 例)	体温	0.08、0.34、0.83 mg/匹	経腔	0.34 mg/匹で一過性の体温上昇	
心血管系及び呼吸系	妊娠雌性 Wistar ラット (1 群 6～8 例)	血圧、心拍数、呼吸数、心電図	0.08、0.34、0.83 mg/匹	経腔	0.83 mg/匹で心拍数増加、呼吸数増加	
消化器系	妊娠雌性 ddY マウス (1 群 9～11 例)	腸管輸送	0.037、0.118、0.338 mg/kg	経腔	影響なし	
泌尿器系	妊娠雌性 Wistar ラット (1 群 10 例)	尿量、尿中 Na、尿中 K、尿中 Cl	0.08、0.34、0.83 mg/匹	経腔	すべての用量で尿量、尿中 Na、尿中 K、尿中 Cl が増加	
平滑筋／自律神経系	Hartley モルモットから摘出した回腸	アセチルコリン誘発性収縮、ヒスタミン誘発性収縮	10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ g/mL 以上でアセチルコリン誘発性収縮を増強	
	Wistar ラットから摘出した輸精管	ノルアドレナリン誘発性収縮	10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ g/mL でノルアドレナリン誘発性収縮を増強	

3.4 薬力学的相互作用試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、PGE₂の子宮頸管熟化作用について、以下のように説明した。子宮頸管熟化は、子宮頸管組織の90%を占める細胞外マトリックスにおけるコラーゲンの分解とグリコサミノグリカンの組成の変化により生じることが知られており、グリコサミノグリカンの1つで保水性に富むヒアルロン酸が子宮頸管組織中に増加することで頸管組織全体が水腫状に柔軟化すると考えられている（日産婦誌 2011; 63(12): N238-43、日産婦誌 1977; 49(4): N83-6）。*In vitro*試験において、PGE₂は妊娠ウサギの子宮頸管部から単離した子宮頸管線維芽細胞のコラゲナーゼ活性を上昇させたと報告されている（Prostaglandins. 1988; 36(1) 107-14）。*In vivo*試験において、妊娠ラットにPGE₂を含有する平板状の担体を腔内に留置したとき、子宮頸管の湿重量及び水分含量の有意な増加、並びに子宮頸管の組織学的な変化が認められた。また、妊娠ヒツジにPGE₂を子宮頸管動脈内に持続投与したとき、負荷をかけた際の子宮頸管標本の長さ及び延伸速度の有意な増加、並びに子宮頸管の湿重量及び水分含有率の増加傾向が認められたことが報告されている（J Reprod Fertil. 1983; 69(2): 511-5）。PGE₂の生体内での作用には種差があることが報告されており（Circulation Research. 1982 Jul; 51(1): 67-72、Biology of Reproduction 1970; 3: 163-8）、子宮頸管熟化作用においても反応性に種差がある可能性があること等を踏まえると、妊娠ラット及び妊娠ヒツジを用いた *in vivo* 試験成績に基づき、ヒトにPGE₂を臨床用法・用量で投与した際の有効性を推定することには限界があるとはいえ、*in vitro*試験及び *in vivo*試験において、子宮頸管熟化の機序に沿った作用が確認されたことから、ヒトにおいてもPGE₂投与により子宮頸管熟化が促進されることが示唆されたと考える。

機構は、以下のように考える。申請者が説明したように、*in vitro*試験及び *in vivo*試験において、PGE₂によるコラーゲンの分解の促進、及び子宮頸管組織の水腫状の柔軟化を反映した所見が認められていると判断できることから、現在想定されている子宮頸管熟化の機序を考慮すると、PGE₂は子宮頸管熟化に寄与する薬理作用を有していると判断する。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、PGE₂が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響について、以下のように説明した。PGE₂は生体内で多様な薬理作用を示し、血管を拡張させ血圧を降下させること、子宮筋や腸管平滑筋を収縮させること、腎におけるナトリウム－水の排泄を亢進すること、発痛及び発熱作用を有すること等が知られている（ホルモンと臨床 1980; '80 夏季増刊号: 186-91、日薬理誌 1989; 94: 159-71）。また、マウスにPGE₂を皮下及び/又は腹腔内に大量投与した際に、自発運動の抑制、睡眠時間延長等の所見が認められたことが報告されており（薬理と治療 1981; Vol.9 No.4: 37-48）、PGE₂は脂肪細胞の脂肪分解を阻害することが示唆されていることから（The Lancet 1975 Apr; 19; 897-9）体温低下が起こりうると想定される。以上の知見との比較から、一般薬理試験で認められた所見はいずれもPGE₂の薬理作用から推測される、又はこれまでの報告と大きな差はないものと判断した。また、血中曝露量による比較ではないが、所見が認められた用量は体重あたりで換算した臨床用量の数倍に相当する用量であった。加えて、日本人及び外国人健康成人女性に本剤を経腔投与したときのPGE_mのAUC及びC_{max}（表14）は、外国人健康成人女性にPGE₂1mgを単回経口投与したときのPGE_mの血漿中濃度データ（Prostaglandins Luekot Essent Fatty Acids. 1989 Sep; 37(3): 169-76）から算出したAUC及びC_{max}を超えるものではなかったことから、本剤の臨床使用におけるPGE₂及び代謝物の曝露量は、本邦での既承認の用法・用量でPGE₂を経

口投与したときの曝露量を超えないと考える。以上を踏まえると、本剤の臨床使用において新たな安全性の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤の臨床使用において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に新たな安全性の懸念が生じる可能性は低いと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2-4、-5）

妊娠 19 日目の雌性ラット又は雌性イヌに PGE₂ の ³H-標識体を含有する担体を腔内に挿入した（それぞれ投与 12 又は 8 時間後に取り出した）とき、血中放射能の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 PGE₂ の ³H-標識体を含有する担体を腔内に挿入したときの血中放射能の薬物動態パラメータ

動物種	測定試料	投与量 ^a (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC (ng eq·h/mL)	放出率 ^d (%)
妊娠雌性ラット	血液	0.21	3	86.09±16.76	—	642.34±73.57 ^b	96.9±1.2
		0.42	3	138.07±23.80	—	1209.19±212.14 ^b	96.0±2.3
		0.84	3	281.18±18.39	—	2415.48±190.10 ^b	94.4±3.1
雌性イヌ	血液	0.3	3	7.2±2.2	1.7±0.3	49.3±11.7 ^c	98.2±1.6
	血漿		3	11.3±3.0	1.7±0.3	69.4±15.5 ^c	

a：担体に含有される PGE₂ の ³H-標識体の量

b：AUC_{0-12h}

c：AUC_{0-24h}

d：取り出した担体中の PGE₂ の残存量に基づき算出した。

—：算出せず

4.1.2 PGE₂ の放出率（CTD 4.2.2.7-1、-2）

妊娠 14 日目の雌性ラット（各群で 5 例/時点）に PGE₂ 0.08、0.17、0.34 又は 0.83 mg を含有する担体を腔内に挿入し、投与 1、3、6 及び 9 時間後に担体から放出された PGE₂ の量を検討した結果、各時点での PGE₂ の放出率は投与量によらず同程度であり、投与 9 時間後までにほぼすべての PGE₂ が放出された。

雌性イヌ（各群で 2 例/時点）に PGE₂ 0.1、1 又は 10 mg を含有する担体を腔内に挿入し、投与 1、2、4 及び 8 時間後に担体から放出された PGE₂ の量を検討した結果、いずれの群においても投与 4 時間後までに 90%以上の PGE₂ が放出され、投与 8 時間後までにほぼすべての PGE₂ が放出された。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.2-3、4.2.2.3-2)

妊娠 19 日目の雌性白色ラットに PGE₂ の ³H-標識体 0.21 mg を含有する担体を腔内に挿入し（投与 12 時間後に取り出した¹⁾）、投与 1、4、12 及び 24 時間後における血液及び血漿中放射能濃度並びに組織中放射能濃度を液体シンチレーションカウンターにより測定した（3 例/時点）。大部分の組織において放射能濃度は投与 4 時間後に最も高く、投与部位である腔（血漿中放射能濃度の 133.8 倍、以下同様）及び子宮頸部（97.6 倍）に高濃度の放射能が検出され、次いで腎臓（7.8 倍）、肝臓（6.4 倍）、小腸（3.3 倍）、膀胱（3.2 倍）、大腸（1.1 倍）等の代謝臓器又は排泄臓器で放射能濃度が高かった。胎盤及び胎児への放射能の分布はわずかであった。検討されたいずれの組織においても、投与 12 時間後と比較して投与 24 時間後の放射能濃度は低い値を示した。

妊娠 19 日目の雌性白色ラットに PGE₂ の ³H-標識体 0.21 mg を含有する担体を腔内に挿入し（投与 4 時間後に取り出した）、投与 1、4 及び 6 時間後における生殖器官（腔、子宮頸部及びその近傍の血液、子宮平滑筋並びに子宮内の血液）への放射能の分布をマイクロオートラジオグラフィーにより定量的に評価した（1 例/時点）。投与 1 時間後では腔にのみ放射能がわずかに検出され、投与 4 時間後（抜去直後）には子宮頸部及び腔に高濃度の放射能が検出された。投与 6 時間後（抜去 2 時間後）では、放射能は投与部位である腔にわずかに検出されたのみであり、生殖器官から速やかに消失した。

4.2.2 血漿タンパク結合性 (CTD 4.2.2.2-3)

妊娠ラット（3 例）に PGE₂ の ³H-標識体 0.21 mg を含有する担体を腔内に挿入した（投与 12 時間後に取り出した）とき、投与 0.5、1、2、4、6、12 及び 24 時間後における血漿中タンパク結合率は、それぞれ 54.8±9.3、48.7±6.7、44.3±2.9、42.9±8.1、51.2±14.7、64.0±13.7 及び 80.6±3.1%であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.2-3)

妊娠ラット（3 例）に PGE₂ の ³H-標識体 0.21 mg を含有する担体を腔内に挿入した（投与 12 時間後に取り出した）とき、投与 0.5、1、2、4、6、12 及び 24 時間後における血球移行率は、それぞれ 20.8±4.7、19.1±2.9、18.0±2.1、18.3±3.5、16.6±5.2、18.2±3.5 及び 18.2±2.9%であった。

4.3 代謝 (CTD 4.2.2.4-1)

妊娠 19 日目の雌性ラットに PGE₂ の ³H-標識体 0.21 mg を含有する担体を腔内に挿入し（投与 4 時間後に取り出した）、投与 4 時間後の血漿、子宮頸部、肝臓、腎臓及び肺、並びに投与後 24 時間までの尿中における PGE₂ の代謝物を検討した。子宮頸部に分布した放射能のうち、PGE₂ は 50.7%、PGE_m は 28.0%、水溶性代謝物は 7.6%であり、血漿中放射能のうち、PGE₂ は 2.6%、PGE_m は 26.9%、水溶性代謝物は 66.5%であった。また、肝臓、腎臓、肺及び尿中放射能の大部分は水溶性代謝物に由来するものであった。

4.4 排泄 (CTD 4.2.2.2-3、4.2.2.2-5)

妊娠 19 日目の雌性ラット（3 例）に PGE₂ の ³H-標識体 0.21 mg を含有する担体を腔内に挿入した（投与 12 時間後に取り出した）とき、投与後 24 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は、それぞれ 46.1 及び 35.6%であった。

1) PGE₂ の放出率に関する検討結果（4.1.2 参照）から、投与後 9 時間までにはほぼすべての PGE₂ が放出されることが想定される。

雌性イヌ（3例）に PGE₂ の ³H-標識体 0.3 mg を含有する担体を腔内に挿入した（投与 8 時間後に取り出した）とき、投与後 7 日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 65.4 及び 13.7%であった。投与後 7 日までに排泄された放射能のうち、大部分は投与後 24 時間以内に排泄された。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、PGE₂ を経腔投与した場合と既承認の投与経路（経口）で投与した場合における分布、代謝及び排泄の異同について、以下のように説明した。分布に関して、PGE₂ の ³H-標識体を経口投与したときの放射能濃度は、消化管内容物を除き、胃、肝臓及び腎臓で特に高く、次いで十二指腸、小腸、膀胱で高いこと、並びにその他の組織（卵巣及び子宮を含む）では血液中と同程度であることが報告されていること（薬理と治療 1981; 19(4): 111-31）を踏まえると、PGE₂ を経腔投与した場合、投与部位である腔及び子宮頸部に PGE₂ 又は代謝物が高濃度で分布することが示されているが、それ以外の組織について PGE₂ 経口投与時と経腔投与時で PGE₂ 又は代謝物の分布に明らかな差異は認められていないと考える。また、PGE₂ は、種々の臓器に存在する PG 脱水素酵素により 15 位の水酸基がケト化を受けた後、13 位が還元飽和されることで PGE_m が生成し、PGE_m が β 酸化や ω 酸化を受けてジカルボン酸に代謝される（ホルモンと臨床. 1980; '80 夏季増刊号: p186-91）。PGE₂ の代謝経路は、投与経路によらず同様と考えられ、上記の経路で代謝されることが PGE₂ をラット又はイヌに経腔投与した検討の結果からも確認されている。さらに、マウス又はラットに PGE₂ の ³H-標識体を経口投与したとき、放射能は主に尿中に排泄されることが報告されていること（薬理と治療 1981; 19(4): 111-31）を踏まえると、PGE₂ を経腔投与した場合と経口投与した場合で PGE₂ の代謝及び排泄に明らかな差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、PGE₂ を経腔投与した場合に、投与部位である腔における PGE₂ 又は代謝物が高濃度となることを除き、PGE₂ の分布、代謝及び排泄のプロファイルに投与経路による明らかな差異は認められていないと判断する。投与部位局所における安全性については、毒性試験の結果を踏まえ引き続き検討が必要であるが（5.R 参照）、投与部位である腔に PGE₂ 又は代謝物が高濃度で分布することを除き、本剤を臨床使用するにあたり非臨床薬物動態の観点から特段の懸念は示されていないと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

PGE₂ の毒性評価のために、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の試験（局所刺激性試験）の成績が提出された。また、本剤を構成する *net*-ポリ〔（1,2,6-ヘキサントリオール）-*alt*-（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）-*block*-（ポリエチレングリコール）〕製の担体及びポリエチレン製のネットに関する毒性試験の成績も提出された。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施され（表 7）、PGE₂ の急性毒性が評価された。いずれの試験でも死亡例は認められなかった。

表 7 PGE₂ の単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/匹)	主な所見	概略の致死量 (mg/匹)	添付資料 CTD
雌 ラット (SD)	経腔	陰性対照、0、0.34、0.68、1.66 ^a PGE ₂ 0、0.17、0.34 又は 0.83 mg を含有する担体を 1 匹あたり 2 個 スポンジとともに腔内に挿入し、 投与 24 時間後に取り出した。陰 性対照群はスポンジのみを腔内に 留置した。	1.66 : 自発運動低下、眼瞼下垂、軟便、下痢	>1.66	4.2.3.1-1
雌 イヌ (ビー グル)	経腔	0、10、15、30 ^b PGE ₂ 0、10、15 又は 30 mg を含有 する担体を 1 匹あたり 1 個腔内に 挿入し、投与 8 時間後に取り出し た。	≥10 : 活動低下、下痢、嘔吐、振戦、外陰部腫 脹、水溶性腔分泌物	>30	4.2.3.1-2

a : 動物から抜去した担体には 0.34、0.68 及び 1.66 mg/匹投与群でそれぞれ 0.7% (平均値、以下同様)、0.2%及び 0.2% の PGE₂ が残留していた。

b : 動物から抜去した担体には 10、15 及び 30 mg/匹投与群でそれぞれ 0.8% (平均値、以下同様)、0.5%及び 0.3%の PGE₂ が残留していた。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験が実施された (表 8)。主な所見は活動性の低下及び消化器症状であった。

表 8 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/匹/日)	主な所見 (mg/匹/日)	無毒性量 (mg/匹/日)	添付資料 CTD
雌 ラット (SD)	経腔	2 週間	陰性対照、0、0.34、 0.68、1.66 ^a PGE ₂ 0、0.17、0.34 又 は 0.83 mg を含有す る担体を 1 匹あたり 2 個スポンジととも に投与し、24 時間間 隔で交換した。陰性 対照群はスポンジの みを腔内に留置し た。	陰性対照、0、1.66 : 腔粘膜における細胞浸潤 ≥0.68 : 体重増加抑制、胃 : 腺胃境界縁の肥厚、胃小 窩の伸展、粘膜上皮細胞数増加 1.66 : 活動低下、眼瞼下垂、軟便、下痢、腔粘膜に おける細胞浸潤、出血 (軽度)	0.34	4.2.3.2-1
雌 イヌ (ビー グル)	経腔	2 週間 + 休薬 15 日間 (3 mg/匹/ 日群)	0、0.3、1、3 ^b PGE ₂ 0、0.3、1 又は 3 mg を含有する担体 を 1 匹あたり 1 個毎 日投与し、毎日投与 8 時間後に取り出し た。	全群 : 腔粘膜のびまん性炎症、浮腫 ≥1 : 活動低下、嘔吐、振戦 3 : 摂餌量減少、体重増加抑制、粘液便、流涎 回復性 : あり	0.3	4.2.3.2-2

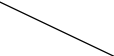
a : 動物から抜去した担体中の PGE₂ 残留量は測定していない。

b : 動物から抜去した担体には 0.3、1 及び 3 mg/匹/日群でそれぞれ 17.2±7.6% (平均値±標準偏差、以下同様)、8.3±5.7% 及び 5.5±2.2%の PGE₂ が残留していた。

5.3 遺伝毒性試験

PGE₂について、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及び CHL 細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験としてげっ歯類を用いる小核試験が実施された（表 9）。染色体異常試験の高用量群において構造異常が認められたが、これは本剤をヒトに投与した場合の PGE₂ の C_{max}（表 14）と比較して非常に高い濃度（75～800 µg/mL）でのみ誘発された所見であり、げっ歯類を用いる小核試験において染色体異常は認められていないことから、*in vitro* で認められた構造異常誘発性が本剤の臨床使用にあたって問題となる可能性は低いと申請者は判断した。

表 9 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (μg/plate 又は μg/mL) 用量 (mg/kg)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる 復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9 -／＋	0 ^a 、156、313、625、1250、 2500、5000	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌：WP2uvrA				
	CHL 細胞を用いる 染色体異常試験	CHL 細胞	S9 - (24 時間)	0 ^a 、50、75、100	≥ 75： 構造異常	4.2.3.3.1-2
			S9 - (48 時間)	0 ^a 、12.5、25、50	陰性	
			S9 -／＋ (6 時間)	0 ^a 、400、600、800	600 (S9－)： 数的異常 ≥ 600 (S9－)： 構造異常 800 (S9＋)： 構造異常	
in vivo	げっ歯類を用いる 小核試験	雌マウス (CD-1) 骨髄		0 ^b 、6.25、12.5、25	陰性	4.2.3.3.2-1

a：DMSO

b：2% Tween 80

5.4 がん原性試験

がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本剤の臨床使用は妊娠末期であることから、ラットを用いた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のみが実施された（表 10）。出生児への影響は認められなかった。

表 10 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/匹/日)	主な所見	無毒性量 (mg/匹/日)	添付資料 CTD
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経膣	母動物：妊娠 17 日～分娩当日	0、0.08、0.17、0.34 ^a PGE ₂ 0、0.08、0.17 又は 0.34 mg を含有する担体を 1 匹あたり 1 個毎日投与し、24 時間間隔で交換した。	【母動物】 0.34： 体重増加抑制、 摂餌量減少 【F1 出生児】 所見なし	【母動物の一般毒性】 0.17 【F1 出生児の発生】 0.34	4.2.3.5.3-1

a：動物から抜去した担体中の PGE₂ 残留量は測定していない。

5.6 その他の試験

5.6.1 局所刺激性試験

ウサギを用いて PGE₂ の膣粘膜に対する局所刺激性試験が実施された（表 11）。投与 1 日後では陰性対照群を含む全ての群で膣粘膜における細胞浸潤及び浮腫が認められたが、投与 4 日後には回復傾向が認められた。PGE₂ 投与群における投与局所の PGE₂ 曝露速度は投与後に回収した担体に残留していた PGE₂ 量の分析より 0.013 mg/kg/h であり、本剤の臨床使用時のヒトでの曝露速度（0.245～0.359 mg/h、ヒト体重 60 kg として 0.004～0.006 mg/kg/h）（6.R.1 参照）と比較して約 2.17～3.25 倍であった。

表 11 局所刺激性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/匹)	主な所見	添付資料 CTD
雌ウサギ (JW)	経膣	陰性対照、0、2.5 ^a PGE ₂ 0 又は 2.5 mg を含有する担体を 1 匹あたり 1 個投与し、投与 24 時間後に担体を取り出した。陰性対照群ではカテーテルの挿入操作のみ実施した。	陰性対照群含む全群： 膣粘膜における細胞浸潤、浮腫	4.2.3.6-1

a：2.5 mg/匹群の動物から抜去した担体には平均 38.1%の PGE₂ が残留していた。

5.7 net-ポリ [(1, 2, 6-ヘキサントリオール) -alt- (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) -block- (ポリエチレングリコール)] の毒性評価

5.7.1 局所刺激性試験

本剤を構成する net-ポリ [(1, 2, 6-ヘキサントリオール) -alt- (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) -block- (ポリエチレングリコール)] 製の担体の局所刺激性について、本剤の局所刺激性試験及び反復投与毒性試験において PGE₂ を含有しない net-ポリ [(1, 2, 6-ヘキサントリオール) -alt- (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) -block- (ポリエチレングリコール)] 製の担体が投与された 0 mg 投与群の所見に基づき評価された（表 11 及び表 8）。ウサギを用いた局所刺激性試験及びラットを用いた反復投与毒性試験で認められた膣粘膜における細胞浸潤及び浮腫は陰性対照群でも同様に認められたことから、net-ポリ [(1, 2, 6-ヘキサントリオール) -alt- (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) -block- (ポリエチレングリコール)] は膣粘膜に対する刺激性を有しないと申請者は判断した。

5.7.2 抽出液の遺伝毒性試験

net-ポリ [(1, 2, 6-ヘキサントリオール) -*alt*- (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) -*block*- (ポリエチレングリコール)] の抽出物を被験物質として、細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウスリンフォーマ Tk 試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった (表 12)。

表 12 *net*-ポリ [(1, 2, 6-ヘキサントリオール) -*alt*- (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) -*block*- (ポリエチレングリコール)] の抽出物を用いた遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (μg/plate 又は μg/mL) 用量 (mg/kg)	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる 復帰突然変異試験 (Ames 試験) ^a	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9 -／＋	0 ^b 、1000、2000、3000、 4000、5000	陰性	4.2.3.3.1-3～ 4.2.3.3.1-7
		大腸菌： WP2/pKM101、 WP2uvrA/pKM101				
	培養ヒトリンパ球 を用いる 染色体異常試験 (水性抽出物)	培養ヒトリンパ球	S9 - (3、20、 44 時間)	0 ^c 、2450、3500、5000	陰性	4.2.3.3.1-8
			S9 ＋ (3 時間)	0 ^c 、2450、3500、5000	陰性	
	培養ヒトリンパ球 を用いる 染色体異常試験 (アセトン抽出 物)		S9 - (3、20 及 び 44 時 間)	0 ^d 、2450、3500、5000	陰性	4.2.3.3.1-9
			S9 ＋ (3 時間)	0 ^d 、2450、3500、5000	陰性	
	マウスリンフォー マ Tk 試験 (水性 抽出物及びアセト ン抽出物)	マウスリンフォーマ	S9 -／＋	0 ^{c、d} 、2000、3000、4000、 5000	陰性	4.2.3.3.1-10 ～4.2.3.3.1- 11

a : *net*-ポリ [(1, 2, 6-ヘキサントリオール) -*alt*- (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) -*block*- (ポリエチレングリコール)] の水性抽出液、塩酸緩衝液 (pH 2) 抽出液、リン酸緩衝液 (pH 8) 抽出液、アセトン抽出液及び DMSO 抽出液について評価された。

b : 対照群には各抽出溶媒が用いられた。

c : 精製水

d : アセトン

5.8 ポリエステル製取出し用ネットの毒性評価

ポリエステル製取出し用ネットの抽出物について、単回投与毒性試験、局所刺激性試験、皮内反応性試験、溶血性試験、発熱性試験、皮膚感作性試験及び細胞毒性試験が実施され、いずれの試験においても毒性所見は認められなかった (表 13)。

表 13 ポリエステル製取出し用ネットの抽出物を用いた毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
単回投与毒性試験	マウス (CFLP-ICI)	生理食塩液及びエチルアルコール/生理食塩液 (1:20) による抽出液 50 mL/kg を静脈内投与並びに綿実油による抽出物 50 mL/kg 及び PEG400 による抽出液 (生理食塩液で 4.1 倍に希釈) 10 g/kg を腹腔内投与した。対照群には各溶媒を投与した。	所見なし	4.2.3.1-4
局所刺激性試験	雌 ウサギ (NZW)	生理食塩液による抽出液 1 mL/匹を 14 日間反復経腔投与した。対照群には生理食塩液を投与した。	刺激性なし	4.2.3.6-4
皮内反応性試験	ウサギ (NZW)	生理食塩液、エチルアルコール/生理食塩液 (1:20) 及び綿実油による抽出液 0.2 mL/部位を皮内投与した。PEG400 による抽出液 (生理食塩液で 7.4 倍に希釈) 0.2 mL/部位を皮内投与した。対照群には各溶媒を投与した。	所見なし	4.2.3.6-5
溶血性試験	ヒト新鮮血	ヒト新鮮血に生理食塩液による抽出液 10 mL/sample を添加した。	溶血性なし	4.2.3.7-1
発熱性試験	ウサギ	生理食塩液による抽出液 10 mL/kg を静脈内投与し、直腸温を測定した。	発熱性なし	4.2.3.7-2
皮膚感作性試験	雌 モルモット (Hartley)	生理食塩液又は流動パラフィンによる抽出液を Maximization 法により皮内 (0.1 mL/部位) 及び経皮 (0.4 mL/部位) 投与により感作した後、経皮 (0.2 mL/部位) 投与により惹起した。	感作性なし	4.2.3.7-3
細胞毒性試験	MRC-5 線維 芽細胞	培養液による抽出液 1 g/10.1 mL を単層培養された MRC-5 線維芽細胞を含む培地に添加した。	細胞毒性なし	4.2.3.7-4

5.R 機構における審査の概略

申請者は、以下のように説明した。PGE₂ は生物学的特性が明らかな生体内物質であること、本剤の臨床使用における PGE₂ 及び代謝物の曝露量は、本邦既承認の用法・用量での PGE₂ の経口剤投与時における曝露量を超えず (3.R.2 参照)、PGE₂ の代謝に投与経路による明らかな差異はないこと (4.R 参照) から、本剤の臨床使用において PGE₂ の経口剤と比較して、全身毒性の観点から毒性の増強又は新たな毒性が生じる可能性は低いと判断した。また、ウサギを用いた局所刺激性試験の PGE₂ 投与群で認められた細胞浸潤及び浮腫は、陰性対照群にも認められたことから腔への挿入操作による物理的な刺激によるものと考えられ、投与 4 日後には回復傾向を示したことから、本剤は投与局所においても毒性を示さないと判断した。以上より、本剤を臨床使用するにあたり、安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。PGE₂ の毒性評価のために提出された非臨床毒性試験に関する資料について、申請者の説明を踏まえると、本剤の臨床使用において既承認の PGE₂ の経口剤と比較して、全身毒性の観点から毒性の増強又は新たな毒性が生じる可能性は低く、PGE₂ を経腔投与した際の局所刺激性についても本剤の臨床使用において問題となるものではないと推定される。また、本剤を構成する、*net*-ポリ [(1, 2, 6-ヘキサントリオール) -*alt*- (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) -*block*- (ポリエチレングリコール)] 製の担体及びポリエチレン製取出し用ネットの毒性について、溶媒抽出物を用いた検討も含め提出された資料から、本剤を経腔投与した際にこれら構成品に由来する小分子化合物が及ぼす影響は評価がなされていると判断でき、毒性を示唆する結果は認められていないことから、本剤の臨床使用において特段の懸念はないと判断する。

以上より、本剤の臨床使用において経口剤と比較して、全身毒性及び局所刺激性の観点から、新たな安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断する。しかしながら、提出された非臨床毒性試験のほとんどは非妊娠動物を用いて検討されており、本剤を妊婦に経膣投与した際の投与部位局所における安全性及びその近傍組織である子宮における PGE₂ の子宮収縮作用による影響を含めた安全性については評価がなされていないことから、臨床試験の結果を踏まえ引き続き検討が必要と判断する（7.R 参照）。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第 I 相試験（000228 試験）及び国内第 III 相試験（000262 試験及び 000261 試験）では、市販予定製剤が使用された。

PGE₂ 及び代謝物である PGE_m の血漿中濃度は、LC-MS/MS 法により測定され、定量下限はそれぞれ 1 及び 2 pg/mL であった。なお、PGE₂ 及び PGE_m の血漿中濃度が定量下限未満の値を示した場合、それぞれ 0.5 及び 1 pg/mL（いずれも定量下限の 1/2）として扱われた。

6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人女性を対象とした国内第 I 相試験（000228 試験、CTD 5.3.3.1-1）

日本人及び外国人の閉経前健康成人女性 20 例（日本人及び外国人各 10 例）に、本剤を膣内に 12 時間留置したときの PGE₂ 及び PGE_m の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。なお、各薬物動態パラメータは、PGE₂ 及び PGE_m の血漿中濃度の実測値からベースライン値を減じた値を用いて算出された。

表 14 PGE₂ 及び PGE_m の薬物動態パラメータ

対象	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	t _{1/2} (h)
PGE ₂ の薬物動態パラメータ					
日本人	10	3.7±3.5	12.2	15.0±19.6 ^b	8.3±13.0 ^c
外国人	10	6.1±3.3 ^d	8.0	32.6±23.8 ^e	12.8±19.7 ^c
PGE _m の薬物動態パラメータ					
日本人	10	219.4±184.2	12.1	1891.5±2150.0	2.9±1.1
外国人	10	411.9±265.3	12.1	3267.1±2096.3	2.8±1.0

a：中央値

b：7 例

c：3 例

d：8 例

e：6 例

また、本剤抜去後の各時点における PGE₂ 及び PGE_m の血漿中濃度は、表 15 のとおりであった。本剤抜去後、PGE₂ 及び PGE_m の血漿中濃度はいずれも経時的に減少し、抜去後 12 時間の時点ではほとんどの症例で本剤投与前の値（日本人でそれぞれ 0.6～1.7 及び 3.6～6.5 pg/mL、外国人でそれぞれ 0.6～2.1 及び 3.3～4.9 pg/mL）又はその付近にまで減少した。

表 15 本剤抜去後の各時点における PGE₂ 及び PGE_m の血漿中濃度 (pg/mL) の推移

測定対象	対象	測定時点 ^a										
		2 分後	4 分後	6 分後	8 分後	10 分後	12 分後	14 分後	16 分後	18 分後	20 分後	12 時間後
PGE ₂	日本人	2.4 ±3.4	1.3 ±0.9	1.1 ±0.7	1.0 ±0.7	1.1 ±0.7	0.9 ±0.7	1.2 ±0.8	1.1 ±1.2	1.1 ±0.9	1.4 ±1.1	0.6 ±0.2
	外国人	2.9 ±2.9	1.8 ±1.8	1.6 ±1.7	1.8 ±2.0	1.5 ±1.6	1.6 ±1.5	1.6 ±1.5	1.5 ±1.7	1.6 ±1.4	1.7 ±1.8	1.2 ±1.1
PGE _m	日本人	209.4 ±165.8	213.3 ±156.4	203.6 ±145.5	196.8 ±134.3	190.0 ±131.2	185.2 ±121.4	185.6 ±125.4	181.2± 117.3	178.8 ±111.5	177.7 ±110.4	12.9 ±7.0
	外国人	398.9 ±267.8	398.0 ±259.1	391.0 ±249.0	378.5 ±231.9	370.0 ±222.4	367.5 ±214.9	362.9 ±206.0	356.6 ±200.9	352.0 ±194.2	347.8 ±191.7	16.8 ±12.6

各群 10 例

a: 本剤抜去からの時間

6.2.2 妊娠女性を対象とした国内第Ⅲ相試験 (000261 試験、CTD 5.3.5.2-1)

妊娠 37 週以上 41 週未満の日本人女性を対象に、本剤を腔内に留置したときの PGE₂ 及び PGE_m の血漿中濃度が検討された。なお、PGE₂ 及び PGE_m の血漿中濃度は、本剤を 6 時間以上留置した被験者 (7 例) では投与開始 6 時間後、投与開始 6 時間後までに本剤が抜去された被験者 (7 例) では抜去時に検討された。

本剤を 6 時間以上留置した被験者における PGE₂ 及び PGE_m の血漿中濃度は、ベースラインではそれぞれ 0.7 ± 0.4 及び 14.4 ± 7.0 pg/mL、本剤投与後ではそれぞれ 4.6 ± 4.2 及び 771.0 ± 596.7 pg/mL であった。また、投与開始 6 時間後までに本剤が抜去された被験者における PGE₂ 及び PGE_m の血漿中濃度は、ベースラインではそれぞれ 2.8 ± 5.8 及び 11.9 ± 6.4 pg/mL、本剤投与後ではそれぞれ 7.5 ± 8.4 及び 729.2 ± 554.3 pg/mL であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内第Ⅲ相試験 (000262 試験及び 000261 試験) における検討用法・用量について

本剤は、海外での開発時に承認されていた PGE₂ のゲル状の腔坐剤の推奨投与量 (6 時間毎に 1~2 mg) 等を踏まえ、PGE₂ を 10 mg 含有し、約 0.3 mg/h で放出する製剤 1 個を後腔円蓋に挿入し、最長 12 時間投与する用法・用量で臨床試験が実施され、当該臨床試験成績に基づき、1995 年に米国で、その後欧州諸国で同様の用法・用量で承認されている。以上の状況を踏まえ、国内第Ⅲ相試験 (000262 試験及び 000261 試験) における検討用法・用量は、健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験 (000228 試験) において本剤投与時の PGE₂ 及び PGE_m の薬物動態の国内外差を検討した上で、海外と同様の用法・用量を設定する計画とされた。

機構は、000228 試験において、本剤投与時の PGE₂ 及び PGE_m の血漿中濃度が外国人と比較して日本人で低い傾向が認められた理由と、国内第Ⅲ相試験 (000262 試験及び 000261 試験) における検討用法・用量の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。000228 試験で認められた本剤投与時の PGE₂ 及び PGE_m の薬物動態パラメータの日本人と外国人の間の差異について、以下のように考える。妊婦を対象とした海外臨床試験 (101-201 試験、101-601 試験、101-701 試験、PRO-001 試験及び L004ZPI/001 試験、CTD 5.3.4.2-1~5) 及び国内臨床試験 (63-PG-CP-01 試験及び 63-PG-CP-02 試験、CTD 5.3.4.2-6~7) の結果、本剤からの PGE₂ の放出速度は外国人では $0.270 \sim 0.336$ mg/h、日本人では $0.245 \sim 0.359$ mg/h であり、外国人と日本人で本剤からの PGE₂ の放出速度に明らかな差異は認められなかった。また、000228 試験において、本剤投与時の PGE₂ の $t_{1/2}$ は外国人及び日本人ともに評価可能な例数が 3 例と限られており、国内外の類

似性を評価することは困難であったものの、 PGE_m の $t_{1/2}$ は外国人（2.8 時間）と日本人（2.9 時間）で類似しており、本剤の代謝及び排泄に外国人と日本人で明らかな差異は認められていないと考える。一方、経腔投与された薬剤の吸収には、子宮頸管上皮の厚み、頸管腔分泌液の量又は粘性、腔内 pH 等が影響を及ぼし、子宮頸管上皮が薄い場合、又は頸管腔分泌液の量が多い場合若しくは粘性が低い場合には、薬剤の吸収率が高まるとの報告があること（Pharmaceutical Biotechnology. Springer Science + Business Media; 1996. p409、Pharmacie Globale 2013; 4(1): 1-4）、及び本剤の投与部位である子宮頸管上皮の厚みや頸管腔分泌液の量又は粘性は月経周期の影響を受けること（プリンシプル産科婦人科学 1 婦人科編第 3 版. メジカルビュー社; 2014. p50-113）を踏まえ、000228 試験における日本人集団と外国人集団でこれらの被験者背景の異同について検討した。その結果、本剤投与前の腔内 pH（平均値±標準偏差）については、日本人集団（ 4.3 ± 0.7 、10 例）と外国人集団（ 4.2 ± 0.7 、10 例）で類似していたが、外国人集団では黄体期の中でも排卵期に近い時期に本剤を投与された被験者が日本人集団と比較して多い傾向が認められたことから、黄体期に入ってからの日数と PGE_m の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} との関係を日本人集団及び外国人集団それぞれについて検討した。その結果は表 16 のとおりであり、日本人及び外国人ともに、本剤の投与時期が黄体期の中でも排卵期に近い時期であった被験者では月経期に近い被験者と比較して低い傾向が認められていると考える。したがって、000228 試験において、本剤投与時の PGE_2 及び PGE_m の血漿中濃度が外国人集団と比較して日本人集団で低い傾向が認められたことは、本剤投与時の月経周期の分布が集団間で異なったことにより、 PGE_2 の吸収に差異が生じたことに起因するものであり、本剤の薬物動態における国内外差を示唆する結果ではないと考える。なお、本剤は腔内から取り出すことで投与の途中中止が可能な製剤であること、及び PGE_2 は産生組織で速やかに代謝を受けることにより不活化する（日薬理誌 1989; 94: 159-71）ため、本剤から放出された PGE_2 が投与部位局所で高濃度に長時間滞留する可能性は低いと考えることを踏まえると、仮に、外国人と比較して日本人で本剤の吸収が低く投与部位局所の PGE_2 の濃度が高くなったとしても、海外と同様の用法・用量で本剤を日本人に安全に投与することは可能と考える。

以上より、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）における本剤の検討用法・用量として、海外と同様の用法・用量を設定することは可能と考えた。

表 16 黄体期に入ってからの日数と PGE_m の薬物動態パラメータ（ $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} ）との関係

	日本人				外国人			
	6	7～8	9～10	11	6	7～8	9～10	11
黄体期に入ってからの日数（日）								
例数	1	4	4	1	3	4	2	1
$C_{\max}$ (pg/mL)	167.6	299.3 ±221.8	182.8 ±122.7	97.9	519.1 ±309.3	361.1 ±241.7	351.9 ±174.3	413.9
AUC_{0-t} (pg·h/mL)	694.2	2917.0 ±2794.5	1401.6 ±847.3	946.5	4200.8 ±2438.8	2746.0 ±1893.6	2801.1 ±1261.3	3482.5

機構は、以下のように考える。000228 試験で認められた本剤投与時の PGE_2 及び PGE_m の血漿中濃度における日本人と外国人との差異は、本剤投与時の月経周期の分布が集団間で異なったことによるものであると申請者は考察しているが、限られた例数での検討ではあるものの、黄体期に入ってからの日数別に検討した場合においても外国人集団と比較して日本人集団で PGE_m の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} は一貫して低い傾向が認められていることを踏まえると、日本人と外国人で本剤投与時の PGE_2 及び PGE_m の薬物動態に差異がある可能性は否定できない。一方で、本剤は腔内から取り出すことで投与中止が可能であ

ることや本剤から放出された PGE₂ が投与部位局所で高濃度に長時間滞留する可能性は低いことが申請者より説明されており、ラットを用いた組織分布試験（4.2.1 参照）では PGE₂ の ³H-標識体を含む担体除去後 2 時間までに投与部位局所からの放射能の消失が、000228 試験（表 15）では本剤除去後の PGE₂ 及び PGE_m の血漿中濃度について経時的な低下がそれぞれ確認されている。

以上より、本剤投与時の薬物動態について、国内外で差異がある可能性は否定できないものの、日本人に本剤を投与したとき、PGE₂ の全身曝露は外国人を上回るものではない。一方で、投与部位局所の PGE₂ 濃度は外国人を上回る可能性は否定できないが、PGE₂ の消失プロファイルを考慮するとその状態が長時間に渡って維持されるとは想定されにくい。加えて、本剤の除去により、投与部位局所における継続的な PGE₂ の曝露は任意に終了させることが可能であることも考慮すると、PGE₂ の曝露量の観点では国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）における検討用法・用量として、豊富な臨床使用経験のある海外と同様の用法・用量を設定する方針は選択可能ではあったと判断する。しかしながら、当該用法・用量が日本人においても適切であるか否かは、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）における有効性及び安全性の成績等も踏まえて、引き続き検討する必要がある（7.R.4 参照）。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 17 に示す 3 試験が提出された（薬物動態については、6.2 参照）。

表 17 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	000228	I	閉経前女性（非妊婦）	20 例	本剤を後陰円蓋に挿入し、腔後壁と頸管後部との間に横向き（腔に対して垂直方向）に 12 時間留置する。	安全性 薬物動態
		000262	Ⅲ	妊娠 41 週の妊婦	113 例	本剤を後陰円蓋に挿入し、腔後壁と頸管後部との間に横向き（腔に対して垂直方向）に最長 12 時間留置する。	有効性 安全性
		000261	Ⅲ	妊娠 37 週以上 41 週未満の妊婦	68 例	本剤を後陰円蓋に挿入し、腔後壁と頸管後部との間に横向き（腔に対して垂直方向）に最長 12 時間留置する。	有効性 安全性

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 日本人及び外国人の閉経前健康成人女性を対象とした第Ⅰ相試験（000228 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

日本人及び外国人の閉経前健康成人女性を対象に、本剤投与時の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された（目標症例数：日本人 10 例、外国人 10 例）。

用法・用量は、本剤を後陰円蓋に挿入し、腔後壁と頸管後部との間に横向き（腔に対して垂直方向）に固定し、12 時間留置することとされた。治験薬が投与された 20 例が安全性解析対象集団とされた。

本試験において有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 妊娠 41 週の妊婦を対象とした国内第Ⅲ相試験（000262 試験、CTD 5.3.5.1-1、20 年 月～20 年 月）

分娩誘発及び子宮頸管熟化が必要な妊娠 41 週の妊婦を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 20 施設で実施された（目標症例数：各群 58 例、計 116 例）。

主な選択基準は、分娩誘発が必要とされ、BS（表 18）が 4 点以下で、妊娠 41 週の単胎（頭位）の 20 歳以上の妊婦とされた。なお、治験薬投与開始前に破水した妊婦は除外することとされた。

表 18 BS

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
児頭下降度	－3	－2	－1、0	＋1、＋2
頸部の硬度	硬	中	軟	－
子宮口の位置	後方	中央	前方	－

用法・用量は、本剤又はプラセボを後腔円蓋に挿入し、腔後壁と頸管後部との間に横向き（腔に対して垂直方向）に固定し、最長 12 時間留置することとされた。各被験者は、少なくとも 20 分間分娩監視装置によるモニタリングを実施し、胎児機能不全や陣痛を示唆する子宮収縮が認められないことを確認した上で治験薬を投与し、投与中は分娩監視装置による連続モニタリングを実施した。また、治験薬投与後少なくとも 30 分間は臥位で安静にし、治験薬が脱落した場合、再投与はしないこととされた。治験薬は、1) アクティブな分娩²⁾の開始が認められた場合、2) 破水した場合、3) 治験薬の抜去を必要とする有害事象が発現した場合、又は 4) 治験責任医師等が治験の中止が必要と判断した場合には、直ちに抜去することとされ、1)～4) に該当しない場合であっても、治験薬投与開始 12 時間後には抜去することとされた。また、子宮収縮薬投与、子宮頸管熟化薬投与又は器械的頸管熟化処置は、治験薬投与開始 12 時間は実施しないこととされたが、治験責任医師等が治験薬抜去時又は規定の時点での BS が 7 点以上であることを確認した場合、又は BS が 7 点未満であっても臨床的に必要と判断した場合は、治験薬抜去後少なくとも 60 分経過していれば、実施可能とされた。また、子宮収縮抑制薬投与又は羊水補充療法は治験薬投与中には実施しないこと、並びに人工破膜は子宮口の全開大まで実施しないことが規定され、これらの処置の実施時には治験薬を抜去することとされた。なお、被験者は出産歴（初産婦、経産婦）及びベースラインの BS（≤2、≥3）により層別割付された。

無作為化された 114 例（本剤群 57 例、プラセボ群 57 例）のうち、治験薬投与前の胎児機能不全心拍パターンの発現により治験薬を投与しなかったプラセボ群の 1 例を除く 113 例（本剤群 57 例、プラセボ群 56 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

FAS における被験者の分娩誘発の主な理由は、本剤群及びプラセボ群ともに、全例が過期産予防であった。治験薬の投与時間は本剤群で 8.78 ± 3.484 時間、プラセボ群で 11.63 ± 1.432 時間であった。

有効性について、主要評価項目は「治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化に成功した被験者の割合」とされ、子宮頸管熟化の成功は BS が 7 点以上又は経腔分娩のいずれかに至った場合と定義された。

2) 子宮頸管の熟化にかかわらず、規則的で明らかな痛みを伴う 3 分間隔の子宮収縮が 30 分間にわたりある場合

主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は表 19 及び 20 のとおりであった。主要評価項目について、群間差の両側 95%CI の下限値は 0 を上回っており、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 19 治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化に成功した被験者の割合 (FAS)

	本剤群 (57 例)	プラセボ群 (56 例)
子宮頸管熟化に成功した被験者数	28 例	8 例
調整割合 ^{a, b}	48.9 [37.8, 59.9]	14.5 [3.4, 25.7]
プラセボ群との群間差 ^{a, b}	34.3 [18.6, 50.0]	—
p 値 ^a	<0.0001	

a : % [両側 95%CI]

b : ベースラインの BS を共変量、投与群、時点（治験薬投与後 3、6、9、12 時間）、投与群と時点の交互作用項、出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインの BS (≤ 2 、 $3 \leq$) を固定効果とした反復測定の変分分散分析モデル（変分分散構造は無構造）

表 20 主な副次評価項目の結果 (FAS)

		本剤群 (57 例)	プラセボ群 (56 例)
治験薬投与開始 12 時間以内に経腔分娩に至った被験者の割合	被験者数	14 例	0 例
	調整割合 ^{b, c}	24.6 [16.6, 32.7]	0 [0.0, 8.1]
	プラセボ群との群間差 ^b	24.7 [13.2, 36.1]	—
初回入院期間中 ^a に経腔分娩に至った被験者の割合	被験者数	43 例	44 例
	割合	75.4%	78.6%
初回入院期間中 ^a の治験薬投与から経腔分娩までの時間 (h) ^d	25 パーセンタイル値	11.05	29.32
	50 パーセンタイル値	26.18	33.02
	75 パーセンタイル値	33.80	76.93
初回入院期間中 ^a に帝王切開に至った被験者の割合	被験者数	14 例	11 例
	割合	24.6%	19.6%
初回入院期間中 ^a の治験薬投与から帝王切開までの時間 (h) ^d	25 パーセンタイル値	35.40	54.82
	50 パーセンタイル値	58.23	81.12
	75 パーセンタイル値	74.13	145.83
初回入院期間中 ^a の治験薬投与開始からアクティブな分娩開始までの時間 (h) ^d	25 パーセンタイル値	7.85	26.16
	50 パーセンタイル値	12.15	29.33
	75 パーセンタイル値	25.20	54.25

a : 同意取得・入院後、初めて退院するまでの期間。分娩誘発を実施しても分娩が十分に進行しない被験者は一旦退院し、その後再入院してすることとされ、その場合は同意取得から一旦退院した時点までとした。

b : % [両側 95%CI]

c : ベースラインの BS を共変量、投与群、時点（治験薬投与後 3、6、9、12 時間）、投与群と時点の交互作用項、出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインの BS (≤ 2 、 $3 \leq$) を固定効果とした反復測定の変分分散分析モデル（変分分散構造は無構造）

d : Kaplan-Meier 法により推定

安全性について、全試験期間を通じて母体若しくは胎児又は新生児に認められた有害事象の発現割合は本剤群で 93.0% (53/57 例)、プラセボ群で 92.9% (52/56 例) であった。母体又は胎児に認められた有害事象の発現割合は、治験薬投与期間（治験薬投与から治験薬抜去後 30 分まで）、治験薬抜去後分娩前期間（治験薬抜去後 30 分から胎児娩出まで）及び分娩後期間（胎児娩出から試験終了時まで）で、本剤群ではそれぞれ 10.5% (6/57 例)、47.4% (27/57 例)、87.7% (50/57 例)、プラセボ群ではそれぞれ 0% (0/56 例)、51.8% (29/56 例)、82.1% (46/56 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 21、22 及び 23 のとおりであった。

表 21 治験薬投与期間に発現した主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤群 (57 例)	プラセボ群 (56 例)
胎児一過性徐脈異常	3.5 (2)	0 (0)
胎児機能不全心拍パターン ^a	3.5 (2)	0 (0)

% (例数)

a：産婦人科診療ガイドラインに従い、基線細変動、心拍数基線、一過性徐脈の組み合わせに基づいた分娩時の胎児心拍数波形のレベル分類の 3～5（異常波形軽度、中等度、高度）に該当する場合「胎児機能不全心拍パターン」として報告された。

表 22 治験薬抜去後分娩前期間に発現した主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤群 (57 例)	プラセボ群 (56 例)
胎児機能不全心拍パターン ^a	19.3 (11)	21.4 (12)
分娩過程停止	7.0 (4)	8.9 (5)
胎児一過性徐脈異常	5.3 (3)	1.8 (1)
胎児心拍数異常	5.3 (3)	1.8 (1)
胎位異常	5.3 (3)	0 (0)
分娩停止	3.5 (2)	7.1 (4)
子宮内感染	3.5 (2)	0 (0)
陣痛	0 (0)	3.6 (2)
子宮筋緊張低下	0 (0)	3.6 (2)

% (例数)

a：産婦人科診療ガイドラインに従い、基線細変動、心拍数基線、一過性徐脈の組み合わせに基づいた分娩時の胎児心拍数波形のレベル分類の 3～5（異常波形軽度、中等度、高度）に該当する場合「胎児機能不全心拍パターン」として報告された。

表 23 分娩後期間に発現した主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤群 (57 例)	プラセボ群 (56 例)
後陣痛	56.1 (32)	55.4 (31)
貧血	36.8 (21)	39.3 (22)
分娩後出血	17.5 (10)	21.4 (12)
便秘	12.3 (7)	12.5 (7)
痔核	8.8 (5)	7.1 (4)
子宮出血	5.3 (3)	7.1 (4)
会陰損傷	5.3 (3)	3.6 (2)
創合併症	3.5 (2)	3.6 (2)
処置による疼痛	3.5 (2)	1.8 (1)
頭痛	3.5 (2)	1.8 (1)
発熱	3.5 (2)	0 (0)
下痢	0 (0)	3.6 (2)

% (例数)

また、新生児（試験終了時まで）に認められた有害事象の発現割合は本剤群で 36.8% (21/57 例)、プラセボ群で 26.8% (15/56 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 24 のとおりであった。

表 24 新生児に発現した主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤群 (57 例)	プラセボ群 (56 例)
新生児黄疸	10.5 (6)	8.9 (5)
代謝性アシドーシス	5.3 (3)	0 (0)
新生児一過性頻呼吸	3.5 (2)	5.4 (3)
酸素飽和度低下	3.5 (2)	0 (0)
呼吸困難	3.5 (2)	0 (0)
便秘	0 (0)	5.4 (3)

% (例数)

全試験期間を通じて、母体若しくは胎児又は新生児の死亡は認められなかった。

母体又は胎児における重篤な有害事象は、治験薬投与期間に本剤群 2 例（胎児機能不全心拍パターン 2 例）、プラセボ群 0 例、治験薬抜去後分娩前期間に本剤群 12 例（胎児機能不全心拍パターン 5 例、分娩過程停止 3 例、分娩停止 2 例、羊膜腔感染、分娩誘発不成功各 1 例）、プラセボ群 11 例（分娩過程停止、分娩停止各 4 例、胎児機能不全心拍パターン 3 例）、分娩後期間に本剤群 1 例（処置後血腫 1 例）、プラセボ群 2 例（動脈損傷、会陰損傷各 1 例）に認められたが、治験薬投与期間に本剤群の 1 例に発現した胎児機能不全心拍パターンを除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。新生児における重篤な有害事象は本剤群 10 例（新生児黄疸 6 例、陰嚢水腫、乳児無呼吸、新生児仮死、気胸各 1 例）、プラセボ群 5 例（陰嚢水腫、四肢奇形、新生児高ビリルビン血症、新生児黄疸、感染予防各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止（抜去）に至った有害事象は本剤群で 1 例（胎児機能不全心拍パターン）に認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

7.2.2 妊娠 37 週以上 41 週未満の妊婦を対象とした国内第Ⅲ相試験（000261 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 20 年 月～20 年 月）

分娩誘発及び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、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 14 施設で実施された（目標症例数：67 例）。

主な選択基準は、分娩誘発が必要とされ、BS が 4 点以下で、妊娠 37 週以上 41 週未満の単胎（頭位）の 20 歳以上の妊婦とされた。なお、治験薬投与開始前 48 時間以内に破水した妊婦は対象に含める規定とされた。

用法・用量は、本剤を後腔円蓋に挿入し、横向き（腔に対して垂直方向）に固定し、最長 12 時間留置することとされた。各被験者は、少なくとも 20 分間分娩監視装置によるモニタリングを実施し、胎児機能不全や陣痛を示唆する子宮収縮が認められないことを確認した上で治験薬を投与し、投与中は分娩監視装置による連続モニタリングを実施した。また、治験薬投与後少なくとも 30 分間は臥位で安静にし、治験薬が脱落した場合、再投与はしないこととされた。治験薬は、1) アクティブな分娩¹⁾の開始が認められた場合、2) 破水した場合、3) 治験薬の抜去を必要とする有害事象が発現した場合、又は 4) 治験責任医師等が治験の中止が必要と判断した場合には、直ちに抜去することとされ、1) ～4) に該当しない場合であっても、治験薬投与開始 12 時間後には抜去することとされた。子宮収縮薬投与、子宮頸管熟化薬投与又は器械的頸管熟化処置は、治験薬投与開始後 12 時間は実施しないこととされたが、治験責任医師等が治験薬抜去時又は規定の時点での BS が 7 点以上であることを確認した場合、又は BS が 7 点未満であっても臨床的に必要と判断した場合は、治験薬抜去後少なくとも 60 分経過していれば、実施可能とされた。また、子宮収縮抑制薬投与又は羊水補充療法は治験薬投与中には実施しないこと、並びに人

工破膜は子宮口の全開大まで実施しないことが規定され、これらの処置の実施時には治験薬を抜去することとされた。

登録された 68 例に本剤が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、1 例が同意撤回³⁾により中止し、67 例が試験を完了した。

FAS における被験者の分娩誘発の主な理由は、妊娠の継続が母体の危険を招くおそれ 42.6% (29/68 例)、妊娠糖尿病 14.7% (10/68 例)、妊娠高血圧 13.2% (9/68 例)、前期破水 10.3% (7/68 例) 等であった。治験薬の投与時間は 8.33 ± 3.732 時間であった。

有効性について、主要評価項目は「治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化に成功した被験者の割合」とされ、子宮頸管熟化の成功は BS 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された。主要評価項目及び主な副次評価項目の結果は表 25 及び 26 のとおりであった。主要評価項目について、治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化に成功した被験者の割合の両側 95%CI の下限値 (45.5%) は、事前に設定した評価の基準 (20%) を上回った。

表 25 治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化に成功した被験者の割合 (FAS)

	本剤群 (68 例)
子宮頸管熟化に成功した被験者数	39 例
調整割合 ^{a, b}	57.4 [45.5, 69.2]

a : % [両側 95%CI]

b : ベースラインの BS を共変量、時点 (治験薬投与後 3、6、9、12 時間) を固定効果とした反復測定 of 共分散分析モデル (共分散構造は無構造)

表 26 主な副次評価項目の結果 (FAS)

		本剤群 (68 例)
治験薬投与後 12 時間以内に経膈分娩に至った被験者の割合	被験者数	18 例
	調整割合 ^{b, c}	26.5 [15.8, 37.2]
初回入院期間中 ^a に経膈分娩に至った被験者の割合	被験者数	60 例
	割合	88.2%
初回入院期間中 ^a の治験薬投与から経膈分娩までの時間 (h) ^d	25 パーセンタイル値	11.52
	50 パーセンタイル値	26.86
	75 パーセンタイル値	35.35
初回入院期間中 ^a に帝王切開に至った被験者の割合	被験者数	5 例
	割合	7.4%
初回入院期間中 ^a の治験薬投与から帝王切開までの時間 (h) ^d	25 パーセンタイル値	52.67
	50 パーセンタイル値	82.13
	75 パーセンタイル値	—
初回入院期間中 ^a の治験薬投与開始からアクティブな分娩開始までの時間 (h) ^d	25 パーセンタイル値	5.76
	50 パーセンタイル値	9.65
	75 パーセンタイル値	24.25

a : 同意取得・入院後、初めて退院するまでの期間。分娩誘発を実施しても分娩が十分に進行しない被験者は一旦退院し、その後再入院してすることとされ、その場合は同意取得から一旦退院した時点までとした。

b : % [両側 95%CI]

c : ベースラインの BS を共変量、時点 (治験薬投与後 3、6、9、12 時間) を固定効果とした反復測定 of 共分散分析モデル (共分散構造は無構造)

d : Kaplan-Meier 法により推定

3) 治験薬投与の翌日に分娩に至り、分娩の 2 日後に同意が撤回されたが、同意撤回前までのデータの利用については同意が得られている。

安全性について、全試験期間を通じて母体若しくは胎児又は新生児に認められた有害事象の発現割合は 95.6% (65/68 例) であった。母体又は胎児に認められた有害事象の発現割合は、治験薬投与期間（治験薬投与開始から治験薬抜去 30 分後まで）、治験薬抜去後分娩前期間（治験薬抜去 30 分後から胎児娩出まで）及び分娩後期間（胎児娩出後から試験終了時まで）でそれぞれ、11.8% (8/68 例)、47.1% (32/68 例) 及び 85.3% (58/68 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は表 27、28 及び 29 のとおりであった。

表 27 治験薬投与期間に発現した主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤群 (68 例)
悪心	2.9 (2)
血圧上昇	2.9 (2)
% (例数)	

表 28 治験薬抜去後分娩前期間に発現した主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤群 (68 例)
遷延分娩	13.2 (9)
胎児機能不全心拍パターン ^a	7.4 (5)
分娩過程停止	7.4 (5)
発熱	5.9 (4)
児頭骨盤不均衡	4.4 (3)
羊水混濁	4.4 (3)
胎児一過性徐脈異常	2.9 (2)
子宮内感染	2.9 (2)
血圧上昇	2.9 (2)
羊水過少	2.9 (2)
% (例数)	

a：産婦人科診療ガイドラインに従い、基線細変動、心拍数基線、一過性徐脈の組み合わせに基づいた分娩時の胎児心拍数波形のレベル分類の 3～5（異常波形軽度、中等度、高度）に該当する場合「胎児機能不全心拍パターン」として報告された。

表 29 分娩後期間に発現した主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤群 (68 例)
後陣痛	63.2 (43)
貧血	20.6 (14)
分娩後出血	19.1 (13)
便秘	10.3 (7)
痔核	10.3 (7)
鉄欠乏性貧血	5.9 (4)
子宮出血	5.9 (4)
会陰損傷	4.4 (3)
産褥子宮復古不全	2.9 (2)
% (例数)	

また、新生児（試験終了時まで）に認められた有害事象の発現割合は 36.8% (25/68 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は表 30 のとおりであった。

表 30 新生児に発現した主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	本剤群（68 例）
新生児黄疸	16.2（11）
低血糖	7.4（5）
消化管運動低下	2.9（2）
嘔吐	2.9（2）
呼吸困難	2.9（2）
新生児呼吸不全	2.9（2）

%（例数）

全試験期間を通じて、母体若しくは胎児又は新生児の死亡は認められなかった。母体又は胎児における重篤な有害事象は、治験薬投与期間では認められず、治験薬抜去後分娩前期間で 7 例（分娩過程停止 3 例、子宮内感染・分娩過程停止、胎児心拍数異常、分娩誘発不成功、肩甲難産各 1 例）、分娩後期間に 5 例（貧血、妊娠貧血、動脈損傷、CRP 増加、分娩後出血各 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。新生児における重篤な有害事象は 12 例（新生児黄疸 7 例、新生児黄疸・低出生体重児、吐血、感染・新生児呼吸不全、選択的摂食障害、新生児体重増加不良各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止（抜去）に至った有害事象は 2 例（胎児頻脈、胎児心拍数異常各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の試験デザインについて

7.R.1.1.1 妊娠週数別で異なる評価を行う臨床試験デザインの妥当性について

機構は、妊娠 37 週以上 42 週未満の妊婦を対象とした国内第Ⅲ相試験で、妊娠 37 週以上 41 週未満及び 41 週の妊婦に分けて評価する計画とした理由及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験で対象とした妊娠週数について、分娩誘発の適応と診断される場合は、正期産（妊娠 37 週 0 日から妊娠 41 週 6 日の分娩）（産科婦人科用語集・用語解説集改訂第 4 版、日本産科婦人科学会編：2018. p183）で所定の要件を満たした場合以外に、妊娠 37 週以前の妊娠高血圧症候群の症例、妊娠 34～36 週での前期破水の症例、過期産（妊娠 42 週 0 日以後の分娩）等も想定されるが、分娩誘発の適応と診断された妊婦の約 90%が正期産であることから（日産婦誌 2017; 70(6): 1504-37）、正期産の妊婦を対象とした。

国内第Ⅲ相試験の対照群の設定について、本邦で子宮頸管熟化に対して標準的に使用されている器械的頸管熟化処置は、子宮口に医療機器を挿入することにより熟化を図るものであり、対照群とした場合に盲検性を維持することが困難であることから対照群とはしなかった。また、子宮頸管熟化に関する効能・効果で承認されているプラステロン硫酸エステルナトリウムは、分娩誘発予定の 2 週間前から投与され（NEW 産婦人科学、南山堂；1997. p347-55）、本剤とは同じタイミングで使用する薬剤ではないことから対照群とすることは適切ではないと考えた。したがって、国内第Ⅲ相試験における対照群としてプラセボ群を設定することが適切であると考え、プラセボ対照比較試験の実施を検討した。国内第Ⅲ相試験の対象とした妊娠週数のうち、妊娠 41 週未満で分娩誘発の医学的適応と診断される要件は、前期破水、妊娠高血圧症候群又は糖尿病合併妊娠等が挙げられ（表 38）、例えば、妊娠 37 週以降の妊娠高血圧腎症の軽症例では 24～48 時間以内の分娩が推奨されている（妊娠高血圧症候群の診療指針 2015 -Best Practice Guide-、日本妊娠高血圧学会；2015. p208-9）。加えて、国内第Ⅲ相試験の計画時に子宮頸管熟化

が不良な日本人妊婦における本剤の有効性及び安全性は確認されていなかったが、海外では本剤が長年にわたり子宮頸管熟化に標準的に使用されている状況があることや国内で実施された妊娠 37 週～40 週の BS が 4 点以下の妊婦を対象とした臨床薬理試験（63-PG-CP-01 試験及び 63-PG-CP-02 試験）において、本剤による子宮頸管熟化不全の改善傾向が示唆されていたこと等も踏まえれば、妊娠 37 週以上 41 週未満の妊婦を対象とした臨床試験にプラセボ群を設定することは倫理的な観点から許容されないと考えた。

一方、過期産予防の要件で分娩誘発の医学的適応と診断される妊娠 41 週の妊婦について、妊娠 42 週以降になると児の死亡率が急上昇することが知られており（産婦人科診療ガイドライン、p274-7）、その回避のための使用であることを考慮すると、妊娠 41 週未満の妊婦ほどに、母児のリスク回避の観点からの迅速な娩出が必要な状況ではないことから、プラセボを投与することは許容できると考えた。以上より、妊娠週数に応じて異なる試験デザインとする必要があったため、妊娠 37 週以上 41 週未満の妊婦では非対照試験（000261 試験）、妊娠 41 週の妊婦ではプラセボ対照比較試験（000262 試験）として、本剤の有効性及び安全性をそれぞれ評価することとした。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において、分娩誘発が必要と診断される妊婦の多くを占める正期産（妊娠 37 週 0 日から妊娠 41 週 6 日）の妊婦を対象としたことは妥当である。国内第Ⅲ相試験は日本人において本剤の有効性及び安全性が明確とまでは言えない状況下で実施されるものであるが、申請者が説明したように、試験を計画した時点で本剤の日本人における有効性及び安全性に関する情報が全くない状況ではなかったこと、並びに妊娠高血圧症候群等の理由で分娩誘発が必要と診断された妊娠 37 週以上 41 週未満の妊婦では、妊娠継続が母児双方へのリスクであり、例えば、軽症の妊娠高血圧腎症のように 24～48 時間以内の娩出が推奨される等、速やかな娩出を目指して分娩誘発が実施されている状況を踏まえると、当該妊婦を組み入れた臨床試験でプラセボ群を設定することが倫理的ではないと判断されうる状況であった。したがって、妊娠 37 週以上 41 週未満の妊婦では非対照試験（000261 試験）、妊娠 41 週の妊婦ではプラセボ対照比較試験（000262 試験）と、本剤の有効性及び安全性を妊娠週数別で異なるデザインの臨床試験で評価したことはやむを得ないものであったと判断する。

7.R.1.1.2 国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の主要評価項目について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の主要評価項目を「治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化が成功した被験者の割合」としたことの妥当性について、組み入れ対象とした子宮頸管熟化の程度を BS が 4 点以下とし、子宮頸管熟化成功の定義を「BS が 7 点以上又は経膈分娩のいずれかに至った場合」とした根拠等を踏まえて、以下のように説明した。

英国のガイドラインには子宮頸管熟化の程度は BS により評価されること（NICE, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Induction of labour）、国内の文献や成書にも子宮頸管の熟化は一般的には BS で評価されていること（日産婦誌 2009; 61(10): 484-90、プリンシプル産科婦人科学 2 産科編第 3 版、メジカルビュー社; 2014. p633-47）が記載されており、主観的な評価指標ではあるものの子宮頸管熟化の程度を評価する唯一の指標として国内外で BS が標準的に用いられていることから、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）における子宮頸管熟化の程度は BS を用いて評価した。

また、以下の内容等を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）では、BS が 4 点以下を子宮頸管熟化が不良な状態として組み入れ対象とし、BS が 7 点以上となった場合を子宮頸管熟化の成功と定義した。

- 本邦の診療ガイドラインには子宮頸管熟化の統一基準はないが一般に BS が 6 点以下を子宮頸管熟化不良として扱うことが多いこと（産婦人科診療ガイドライン p290-1）、米国の診療ガイドラインには大部分の無作為化試験では BS が 6 点又はそれ以下を子宮頸管の熟化不良と定義していること（ACOG Practice Bulletin No.107: Induction of labour）が、それぞれ記載されていること。
- 海外の成書には研究目的の場合は BS が 4 点以下を子宮頸管熟化不全として取り扱うこと（Williams Obstetrics 25th edition. McGraw-Hill Education; 2018. p503-14）、本邦の文献には陣痛未発来例では BS が 4 点以下の場合に子宮頸管熟化不全と診断されること（日産婦誌 2009; 61(10): 484-90）が、それぞれ記載されていること。
- 米国の診療ガイドラインには子宮頸管熟化の目的は分娩誘発失敗率の低減であること（ACOG Practice Bulletin No.107: Induction of labour）、本邦の成書には、BS が低いほど分娩誘発失敗率が高くなり、一般的には BS が 9 点以上での分娩誘発はほぼ全例で成功する一方、5 点以下では分娩誘発が困難なことが多く、通常 BS が 7～8 点になっていることが陣痛誘発の条件とされること（プリンシプル産科婦人科学 2 産科編第 3 版. メジカルビュー社; 2014. p633-47）が、それぞれ記載されていること。また、分娩誘発時の BS が 7 点以上の場合に約 75%以上が経膣分娩に至ると報告されていること（Obstet Gynecol 2011; 117: 805-11）。

なお、BS が 7 点以上となったことが観測されなくても、経膣分娩に至った場合には子宮頸管熟化成功と取り扱った。また、BS で 13 点に相当する子宮口全開大後である分娩第 2 期の急速遂娩時のみに行うとされている吸引分娩及び鉗子分娩（産婦人科診療ガイドライン p259-63）に至った場合も子宮頸管熟化成功と取り扱った。

主要評価項目の評価期間は、妊娠 36 週以上の妊婦に本剤を最長 24 時間投与した海外臨床試験（Miso-Obs-303 試験）において、BS は、本剤投与開始 12 時間後まで増加し、それ以降はほとんど増加しなかったことから、治験薬投与開始後 12 時間以内とすることが妥当であると考えた。

以上より、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の主要評価項目は「治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化が成功した被験者の割合」とすることが妥当であると考えた。

機構は、以下のように考える。子宮頸管熟化処置の目的は経膣分娩率の向上及び経膣分娩までの時間の短縮（ACOG Practice Bulletin No.107: Induction of labour）であることから、経膣分娩の達成状況等に基づき本剤の有効性を評価することが適切であるが、申請者の説明から子宮頸管熟化の程度と経膣分娩の成功率の関係について一定の知見が集積していることを考慮すると、経膣分娩の成功に寄与できる程度に子宮頸管が熟化したことを主要評価項目として評価する方針は妥当と判断する。さらに、国内外のガイドライン及び成書等の記載を踏まえると、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）において、子宮頸管熟化の程度を BS で評価することとし、子宮頸管熟化不全として BS が 4 点以下の妊婦を組み入れ、子宮頸管熟化成功を「BS が 7 点以上又は経膣分娩のいずれかに至った場合」と定義したことは妥当であった。また、主要評価項目の評価期間についても海外臨床試験における本剤投与中の BS の推移を踏まえて、治験薬投与開始後 12 時間以内としたことは妥当であった。

以上より、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の主要評価項目を「治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化が成功した被験者の割合」としたことは妥当と判断するが、本剤の有効性を評価する上では、子宮頸管熟化処置の目的を考慮して、副次評価項目とされた経膣分娩に至った被験者の割合や経膣分娩までの時間等の結果も加味して評価する必要があると判断する。

7.R.1.1.3 000261 試験における有効性の評価の基準について

申請者は、非対照試験である 000261 試験における有効性の評価の基準について、以下のように説明した。000261 試験では、本剤投与時の主要評価項目の両側 95%CI の下限値が 20%を上回った場合に、本剤の有効性が示されたと判断することとした。この評価の基準は、妊娠 38～42 週の日本人妊婦を対象にプラステロン硫酸エステルナトリウム又はプラセボを投与したときの BS の変化量を観察した試験 (Acta Obstet Gynecol Scand 1978; 57: 397-401) においてプラセボが投与された被験者では 1～2 週間あたりの BS の変化量は約 3 点程度であったことを踏まえ、000261 試験においてプラセボを投与した場合の主要評価項目である治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化が成功した被験者の割合は極めて限られたものになると考え、保守的な基準として 20%と設定した。なお、海外で実施されたプラセボ対照試験⁴⁾ (101-003 試験、101-103 試験及び 101-801 試験) について、000261 試験と同様に、妊娠 37 週以上 41 週未満かつベースラインの BS が 4 点以下の妊婦における「プラセボ投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化が成功した被験者 (BS が 7 点以上又は経膈分娩に至った場合を子宮頸管熟化成功と定義した) の割合」を算出したところ、8.8% (16/181 例、両側 95%CI [4.7, 13.0]) であったことから、評価の基準を 20%としたことは保守的であり、妥当と考えた。

機構は、申請者の説明を踏まえると、000261 試験では、主要評価項目の両側 95%CI の下限値が 20%を超えることを以て、本剤を有効と評価することは可能と判断する。

7.R.1.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。プラセボ対照比較試験である 000262 試験において主要評価項目とした「治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化が成功した被験者の割合」について本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された (表 19)。また、非対照試験である 000261 試験において主要評価項目とした「治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化が成功した被験者の割合」の両側 95%CI の下限値が事前に設定した評価の基準を上回った (表 25)。加えて、子宮頸管熟化処置の目的は、経膈分娩率の向上、すなわち帝王切開率の低下、及び経膈分娩までの時間の短縮とされており (ACOG Practice Bulletin No.107: Induction of labour)、それらに寄与することが本剤の臨床的な意義であると考えたことから、経膈分娩又は帝王切開に至った被験者の割合や治験薬投与から経膈分娩又は帝王切開までの時間に関する副次評価項目についても検討した結果、主要評価項目の結果を支持するものであった (表 20 及び 26)。したがって、国内第Ⅲ相試験 (000262 試験及び 000261 試験) の結果から、本剤の子宮頸管熟化に関する有効性は示されたものとする。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (000262 試験及び 000261 試験) における主要評価項目について、治験薬投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化が成功したか否かを評価するとしながら、治験薬投与後 3、6、9 及び 12 時間以内に子宮頸管熟化が成功したか否かの各時点までのデータを含めて評価した理由について、評価指標及び評価項目の特性も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験 (000262 試験及び 000261 試験) の主要評価項目は、標準誤差を減少させ推定精度を高めること等を考慮して、治験薬投与後 3、6、9 及び 12 時間以内に子宮頸管熟化が成功したか否かの各データに基づき評価する計画とした。しかしながら、分娩時の母体の生理学的変化である子宮頸管の熟化は経時的に進行し、一度熟化した子宮頸管の状態が後退すること

4) 米国での本剤の承認申請に用いられた第Ⅲ相臨床試験であり、1999～2001 年に実施された。

は考えにくいこと、及び測定タイミングによっては子宮収縮のおさまりにより一時的に BS が低下する可能性はあるものの当該 BS の低下は子宮頸管の状態が後退したことを示すものではないことを踏まえると、主要評価項目は、各時点までのデータに基づく評価よりも、治験薬投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化が成功していたか否かのデータのみに基づき評価の方が、評価指標及び評価項目の特性に則していると考ええる。

機構は、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）は、治験薬投与後 60 分後からは陣痛誘発又は陣痛促進を目的とした子宮収縮作用を有する薬剤の投与や子宮頸管熟化処置の実施が可能な規定とされており、これらの追加処置の後に BS が 7 点以上に至った場合又は経膈分娩に至った場合も子宮頸管熟化成功と評価される計画であったことを踏まえ、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）において本剤の有効性が適切に評価されたといえるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）において、子宮頸管熟化に影響を及ぼすと考えられる子宮収縮作用を有する薬剤の投与や子宮頸管熟化処置を実施する前の BS が 7 点未満であった症例は、000262 試験の本剤群及びプラセボ群で各 1 例であった。本剤群の 1 例は、治験薬投与開始約 6 時間後に治験薬が自然脱落し、治験薬投与開始約 11 時間 30 分後から子宮収縮薬（オキシトシン）の投与が開始された症例であり、治験薬投与開始 6、9 及び 12 時間後の BS はそれぞれ 5、6 及び 8 点であったことから、治験薬投与開始 12 時間以内の子宮頸管熟化は成功と判断された。プラセボ群の 1 例は、治験薬投与開始約 5 時間後に治験薬が自然脱落し、治験薬投与開始約 7 時間 30 分後から器械的頸管熟化処置が開始され、その 1 時間後に子宮収縮薬（オキシトシン）が投与された症例であり、治験薬投与開始 5、6、9 及び 12 時間後の BS はそれぞれ 2、2、3 及び 5 点であったことから、治験薬投与開始 12 時間以内の子宮頸管熟化は不成功と判断された。以上より、追加処置実施前の BS が 7 点未満であった症例は追加処置が主要評価項目の結果に影響を及ぼしたと考える。したがって、000262 試験については追加処置実施前の BS が 7 点未満であった本剤群の 1 例を治験薬投与開始 12 時間以内の子宮頸管熟化不成功として取り扱った上で、主要評価項目に対する感度分析の 1 つとして事前に計画されていた治験薬投与後 12 時間以内に子宮頸管熟化が成功していたか否かのデータのみに基づく解析を行った。その結果は表 31 及び 32 のとおりであり、本剤の有効性は示されていると考える。

表 31 治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化に成功した被験者の割合（000262 試験：FAS）

	本剤群（57 例）	プラセボ群（56 例）
子宮頸管熟化に成功した被験者数	27 例 ^a	8 例
割合 ^b	47.4 [34.0, 61.0]	14.3 [6.4, 26.2]
プラセボ群との群間差 ^b	33.1 [15.6, 50.0]	—
p 値 ^c	0.0002	—

a：治験薬投与開始 12 時間以内の追加処置実施前の BS が 7 点未満であった本剤群の 1 例は子宮頸管熟化不成功として取り扱った。

b：% [両側 95%CI]

c：Fisher の正確検定

表 32 治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化に成功した被験者の割合（000261 試験：FAS）

	本剤群（68 例）
子宮頸管熟化に成功した被験者数	39 例
割合 ^a	57.4 [44.8, 69.3]

a：% [両側 95%CI]

また、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の主な副次評価項目のうち、主要評価項目で事前に計画された方法と同様の方法により評価した「治験薬投与開始 12 時間以内に経膣分娩に至った被験者の割合」について、治験薬投与後 12 時間以内のデータのみに基づく解析を行った結果は表 33 のとおりであり、主要評価項目の結果を支持するものであった。

なお、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の主要評価項目は、海外臨床試験（Miso-Obs-303 試験）の本剤投与時の結果と同様であったことから、臨床的に意義があるものであったと考える。

以上より、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の結果に基づき、本剤の臨床的に意義のある子宮頸管熟化の促進効果が示されたと考える。

表 33 治験薬投与開始 12 時間以内に経膣分娩に至った被験者の割合
(000262 試験及び 000261 試験：FAS)

	000262 試験		000261 試験
	本剤群 (57 例)	プラセボ群 (56 例)	本剤群 (68 例)
治験薬投与開始 12 時間以内に経膣分娩に至った被験者数	14 例	0 例	18 例
割合 ^a	24.6 [14.1, 37.8]	0 [0.0, 6.4]	26.5 [16.5, 38.6]
プラセボ群との差 ^a	24.6 [6.5, 41.9]	—	—

a：％〔両側 95%CI〕

機構は、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）における追加処置の実施割合及び実施時期等を踏まえ、それらの処置が副次評価項目とした「初回入院期間中に経膣分娩に至った被験者の割合」に及ぼす影響について考察するとともに、000262 試験における当該評価項目の結果は、本剤の有効性を否定するものではないのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）における追加処置の実施状況は表 34 のとおりであった。なお、いずれの試験においても子宮頸管熟化薬が追加投与された症例はなかった。プラセボ対照比較試験である 000262 試験では、治験薬投与後に追加処置である器械的頸管熟化処置又は/及び子宮収縮作用を有する薬剤が投与された被験者における経膣分娩に至った被験者の割合は本剤群と比較してプラセボ群で高かった。加えて、同様に副次評価項目とした「初回入院期間中の治験薬投与から経膣分娩までの時間」はプラセボ群と比較して本剤群で短かったことを踏まえると、副次評価項目とした「初回入院期間中に経膣分娩に至った被験者の割合」はプラセボ群よりも本剤群で低い結果ではあったが、本剤の有効性は否定されないものとする。

表 34 追加処置の実施状況（000262 試験及び 000261 試験：FAS）

		000262 試験		000261 試験
		本剤群 (57 例)	プラセボ群 (56 例)	本剤投与群 (68 例)
器械的頸管 熟化処置	実施した被験者の割合 ^a	24.6% (14 例)	71.4% (40 例)	16.2% (11 例)
	処置の継続時間 ^b	8.183	10.675	11.667
	治験薬投与開始から実施までの時間 ^b	13.3	13.3	13.3
	治験薬除去後から実施までの時間 ^b	2.4	1.4	1.3
子宮収縮薬	使用した被験者の割合 ^a	54.4% (31 例)	91.1% (51 例)	63.2% (43 例)
オキシト シン	使用した被験者の割合 ^a	52.6% (30 例)	91.1% (51 例)	61.8% (42 例)
	投与量 (U) ^c	4.095±2.9101	6.044±5.7467	5.468±4.4372
	治験薬投与開始から投与までの時間 ^b	23.5	24.5	22.2
	治験薬除去後から投与までの時間 ^b	12.9	12.6	11.2
PGE ₂	使用した被験者の割合 ^a	0% (0 例)	7.1% (4 例)	4.4% (3 例)
	投与量 (mg) ^c	—	5.000±5.4924	1.333±0.7638
	治験薬投与開始から投与までの時間 ^b	—	23.8	20.1
	治験薬除去後から投与までの時間 ^b	—	11.8	15.4
PGF _{2α}	使用した被験者の割合 ^a	8.8% (5 例)	5.4% (3 例)	10.3% (7 例)
	投与量 (mg) ^c	6.400±2.6077	2.633±0.5508	5.936±1.4279
	治験薬投与開始から投与までの時間 ^b	48.9	72.8	47.7
	治験薬除去後から投与までの時間 ^b	36.9	60.8	35.8
メチルエル ゴメト リンマレ イン酸塩 ^d	使用した被験者の割合 ^a	0% (0 例)	1.8% (1 例)	0% (0 例)
	投与量 (mg) ^c	—	0.125	—
	治験薬投与開始から投与までの時間 ^b	—	32.8	—
	治験薬除去後から投与までの時間 ^b	—	20.6	—

a：%（例数）

b：中央値

c：平均値±標準偏差

d：メチルエルゴメトリンマレイン酸塩錠は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、及び児頭娩出前には投与が禁忌とされている。メチルエルゴメトリンマレイン酸塩が投与された症例では、治験薬（プラセボ）を 12 時間投与したが、治験薬投与開始 12 時間時点の BS は 4 点であり、翌日まで経過観察を行い子宮頸管が熟化したことを確認した後、オキシトシンが投与された。オキシトシン投与開始約 5 時間 30 分後にアクティブな分娩開始が認められ、オキシトシン投与開始約 9 時間後にメチルエルゴメトリンマレイン酸塩 1 錠 (0.125 mg) が投与された。オキシトシン投与開始約 9 時間 30 分後に陣痛（非重篤／軽度）が発現し、オキシトシン投与開始約 10 時間 30 分後に経膈分娩に至った（児の体重：3204 g、アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点、臍帯動脈血 pH：7.38）。

機構は、000262 試験で「初回入院期間中に帝王切開に至った被験者の割合」がプラセボ群と比較して本剤群で高かったこと（表 20）が本剤の有用性に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。初産婦における分娩誘発では帝王切開の実施割合が高くなることが知られており（Williams Obstetrics 25th edition, McGraw-Hill Education: 2018, p503-14）、BMI が高いと緊急帝王切開等が多くなることも報告されている（妊産婦のための食生活指針「健やか親子 21」推進検討会報告書、厚生労働省「健やか親子 21」推進検討会; 2006）。000262 試験に組み入れられた初産婦、並びに BMI が 35 kg/m² 以上であった被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群で、それぞれ 82.5%（47/57 例）及び 78.6%（44/56 例）、並びに 8.8%（5/57 例）及び 3.6%（2/56 例）であり、帝王切開が実施された 25 例のうち、初産婦は 24 例（本剤群 13 例、プラセボ群 11 例）、BMI が 35 kg/m² 以上は 3 例（本剤群）であった。そのため、「初回入院期間中に帝王切開に至った被験者の割合」がプラセボ群よりも本剤群で高くなった一因としてこれらの被験者背景の違いが考えられた。

000262 試験において帝王切開が実施された理由は、胎児機能不全心拍パターン（本剤群 7 例、プラセボ 3 例）、分娩停止（本剤群 2 例、プラセボ 4 例）、分娩過程停止（本剤群 3 例、プラセボ群 4 例）、分娩誘発不成功（本剤群 1 例）及び羊膜腔感染（本剤群 1 例）であった。また、000262 試験の本剤群に

において投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化に成功したと判断された 28 例⁵⁾のうち、6 例で帝王切開が実施され、その実施理由の内訳は、胎児機能不全心拍パターン 3 例、分娩停止、分娩過程停止及び羊膜腔感染各 1 例であり、胎児機能不全心拍パターン 1 例を除き、いずれも帝王切開の実施理由と本剤との因果関係は否定された。分娩停止及び分娩過程停止により帝王切開が選択された症例は、子宮頸管熟化に成功したと判断された後にオキシトシンが投与されたが分娩過程が進まなかった症例であり、本剤抜去から相当時間（最短でも約 27 時間以上）が経過した後に分娩（過程）停止と判断された症例であった。胎児機能不全心拍パターンにより帝王切開が選択された症例のうち因果関係が否定された 2 例は、本剤抜去約 12 時間後に開始されたオキシトシン投与後から兆候が発現した症例、並びに娩出後の病理検査で絨毛膜羊膜炎（ステージⅡ）及び臍帯炎（ステージⅢ）が確認された症例であり、他の要因によって胎児機能不全となったことが否定できない症例であった。羊膜腔感染により帝王切開が実施された症例は本剤脱落約 5 時間 30 分後に発熱、本剤脱落約 8 時間 30 分後に破水を認め、その後 CRP 上昇が確認されて絨毛膜羊膜炎と判断された症例であった⁶⁾。そのため、本剤投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化に成功したと判断されたが、最終的に帝王切開が実施された症例については、オキシトシンに対する反応性が低かったことやオキシトシンによる子宮収縮又は本剤投与前の子宮内感染が存在したことが原因と考えられたこと等から、本剤を使用することに大きな懸念はないと考えた。

以上を踏まえると、000262 試験における帝王切開の実施割合の差は本剤に起因するものではなく、本剤の有用性には影響しないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）における主要評価項目は、申請者が説明したように、治験薬投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化が成功していたか否かのデータのみに基づき評価することが適切であった。また、治験薬投与 12 時間以内の追加処置実施時の BS が 7 点未満であった症例については、追加処置の内容によっては子宮頸管熟化の達成に影響を及ぼす可能性があることから、治験薬投与開始 12 時間以内の子宮頸管熟化は不成功として取り扱うように事前に規定しておくことが適切であった。これらの考え方に沿って、より適切と判断された取扱い方法で結果を解析した結果、000262 試験では本剤群とプラセボ群の間に有意差が示され、その群間差には臨床的に意義があると判断できること、及び 000261 試験では子宮頸管熟化に成功した被験者の割合の両側 95%CI の下限値は事前に設定した評価の基準を上回る結果であったことから、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）で得られている結果自体により、既に子宮頸管熟化の促進に関する本剤の臨床的に意義のある有効性は示されていると判断でき、本剤の有効性を確認する臨床試験を改めて実施する必要まではないと判断する。加えて、子宮頸管熟化処置の目的は経膣分娩率の向上及び経膣分娩までの時間の短縮であること（ACOG Practice Bulletin No.107: Induction of labour）を考慮して設定された副次評価項目については以下のように考えることから、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の結果から、総合的に臨床的意義のある本剤の子宮頸管熟化の促進に関する有効性が確認できたと判断する。

- ・妊娠 41 週の妊婦を対象とした 000262 試験において「治験薬投与開始 12 時間以内の経膣分娩に至った被験者の割合」及び「初回入院期間中の経膣分娩までの時間」はプラセボ群と比べて本剤群で良好な結果であったことに加え、「初回入院期間中に経膣分娩に至った被験者の割合」はプラセボ群より

5) 治験薬投与 12 時間以内の追加処置実施前の BS が 7 点未満であったが、治験薬投与開始 12 時間後の BS は 8 点であったことから、治験薬投与開始 12 時間以内の子宮頸管熟化は成功と判断された症例を含む。

6) 治験薬投与開始 12 時間以内の追加処置実施前の BS が 7 点未満であったことから、最終的に治験薬投与開始 12 時間以内の子宮頸管熟化は不成功と取り扱われた。

も本剤群で低い結果ではあったが、追加処置の実施状況を踏まえると、本剤の有効性が否定されるものではないとする申請者の説明は妥当と判断できること。

- ・妊娠 41 週の妊婦を対象とした 000262 試験において「初回入院期間中に帝王切開に至った被験者の割合」はプラセボ群と比べて本剤群で高かったが、申請者の説明を踏まえると、妊娠 41 週の妊婦に本剤を投与することで帝王切開の実施割合が高くなることが明らかとはいえないこと。
- ・妊娠 37 週～41 週未満の妊婦を対象とした 000261 試験（非対照試験）における「治験薬投与開始 12 時間以内に経膣分娩に至った被験者の割合」について、一般的に子宮頸管熟化不全と診断された場合に無処置で 12 時間以内に経膣分娩に至ることはまれであると考えられている当該週数の妊婦において、妊娠 41 週の妊婦を対象とした 000262 試験や本剤が子宮頸管熟化の目的で標準的に使用されている海外での臨床試験の結果と遜色ない結果であったこと。また、000261 試験における「初回入院期間中の経膣分娩までの時間」は、申請者が説明した当該試験に組み入れられた妊娠週数で分娩誘発の適応となった際に推奨されている分娩までの時間（妊娠 37 週以降の妊娠高血圧腎症の軽症例では 24～48 時間以内、7.R.1.1.1 参照）や 000262 試験及び海外臨床試験の結果と遜色ない結果であったこと。

7.R.2 安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）で発現した有害事象並びに本剤の使用に際して注意すべき事象である過強陣痛及び胎児機能不全に関連する有害事象の検討結果等を踏まえ、本剤により得られる有効性を考慮すると、日本人の妊娠末期の子宮頸管熟化不全の妊婦における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.2.1 本剤による重要な有害事象について

7.R.2.1.1 過強陣痛に関連する有害事象について

機構は、過強陣痛は母児ともに死亡や後遺症等の重大な転帰に至る可能性がある事象であり、本剤の有効成分である PGE₂ の薬理作用の関与が否定できないこと、及び過強陣痛を疑う所見の一つである子宮収縮異常が国内第Ⅲ相試験で発現していることを踏まえ、本剤の臨床使用にあたって、当該事象が臨床的に許容されうる程度に管理可能であるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。過強陣痛は、PGE₂ の薬理作用から発現が想定される事象であり、過強陣痛を含む子宮の過度な収縮は、胎児機能不全、子宮破裂、頸管裂傷及び羊水塞栓等を来す可能性がある。本剤は、過強陣痛を含む子宮の過度な収縮に対するリスク管理のため、海外において従来使用されていた PG のゲル状の腔坐剤、経口剤及び静脈注射剤と比較して投与の中止が容易で、かつ PGE₂ を徐々に放出する製剤として開発され、更に容易かつ迅速に腔から取り出すことができるよう取出し用ネットを追加した改良製剤として開発された経緯がある。また、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）においては、過強陣痛を含む子宮の過度な収縮のリスク管理のために、以下の規定を設けた。

- ・国内外の PGE₂ 製剤の投与や海外での本剤の使用状況等から投与すべきでない患者として、子宮破裂のおそれがある患者、胎児機能不全のある患者は、対象から除外すること。
- ・分娩監視装置によるモニタリングに関する規定として、少なくとも 20 分間は分娩監視装置によるモニタリングを実施し胎児機能不全や陣痛を示唆する子宮収縮が認められないことを確認した上で治験薬を投与するとともに、投与中も分娩監視装置による連続モニタリングを実施すること。

- ・ アクティブな分娩²⁾の開始が認められた場合には、頸管熟化の程度にかかわらず分娩の過程が急速に進む可能性があり、投与を継続することにより子宮の過度な収縮を来す懸念があることから治験薬を抜去すること。
- ・ 本剤投与中に破水が生じた場合、急激に羊水にさらされることにより腔内の pH が上昇して本剤からの PGE₂の放出速度が急に上昇する可能性、及び破水を契機に内因性の PGE₂が急に上昇する可能性があり、投与を継続することにより子宮の過度な収縮を来す懸念があることから治験薬を抜去すること。
- ・ 治験薬の抜去を必要とする有害事象が認められた場合や治験責任医師等が治験の中止が必要と判断した場合には、母児の安全を確保するために治験薬を抜去すること。
- ・ 陣痛誘発及び陣痛促進を目的とした子宮収縮作用を有する薬剤の投与及び子宮頸管熟化処置等の処置と本剤の併用は禁止し、これらの処置を実施する場合には本剤抜去から 60 分以上の間隔を設けること。また、人工破膜を実施する際には、破水が生じた場合と同一の理由から、治験薬を抜去してから実施すること。

その結果、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）では、過強陣痛に関連する有害事象⁷⁾として、本剤との因果関係は否定されない子宮収縮異常が 1 例（非重篤／重度）認められた。当該症例は、本剤投与開始約 5 時間後に子宮収縮異常が認められた後、胎児機能不全心拍パターン（重度の胎児遷延一過性徐脈）が認められたため本剤が抜去された症例であり、本剤抜去 17 分後に緊急帝王切開が実施され、母子ともに予後は良好であった。また、子宮の過度な収縮により生じる可能性のある事象のうち、子宮破裂、頸管裂傷及び羊水塞栓は認められなかった。なお、胎児機能不全については 7.R.2.1.2 で述べる。以上より、過強陣痛を含む子宮の過度な収縮に対するリスク管理のための規定の下で実施された国内第Ⅲ相試験で死亡や後遺症等の重大な転帰に至るような有害事象を発現した症例は認められなかったことから、本邦の実臨床での本剤の使用においても国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）で実施されたリスク管理のための方策が必要と判断した。

本剤を最長 24 時間投与した海外臨床試験（Miso-Obs-004 試験及び Miso-Obs-303 試験）においても、過強陣痛を含む子宮の過度な収縮に対するリスク管理のために、治験薬投与中は分娩監視装置によるモニタリングを行うこと、アクティブな分娩¹⁾開始時や有害事象発現時には治験薬を抜去すること、並びに陣痛誘発及び陣痛促進を目的とした子宮収縮作用を有する薬剤の投与及び頸管熟化処置等を実施する場合には治験薬抜去から一定時間以上の間隔を設けること等の規定のもと実施された。その結果、過強陣痛に関連する有害事象¹⁾の発現状況は表 35 のとおりであり、発現した事象はいずれも非重篤であった。また、子宮の過度な収縮により生じる可能性のある事象のうち、子宮破裂及び羊水塞栓は認められておらず、頸管裂傷が 1 例（非重篤／軽度）に認められたが転帰は回復であった。以上を踏まえると、海外臨床試験において、本剤投与中に分娩監視装置による子宮収縮と胎児心拍のモニタリング等が行われたことにより、過強陣痛に関連する有害事象¹⁾の重篤化が回避できた可能性があると考えた。

7) MedDRA PT：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

表 35 Miso-Obs-004 試験及び Miso-Obs-303 試験における過強陣痛に関連する
有害事象及び副作用の発現例数（安全性解析対象集団）

	発現割合 (%)	発現 例数	重篤度		重症度			転帰					
			重篤	非重篤	重度	中等度	軽度	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明
Miso-Obs-004 試験													
子宮筋過緊張	5.7(4.4)	25(19)	0(0)	25(19)	0(0)	3(2)	22(17)	25(19)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
子宮収縮異常	18.6(14.9)	81(65)	0(0)	81(65)	0(0)	10(9)	71(56)	81(65)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Miso-Obs-303 試験													
子宮筋過緊張	0.1(0.1)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
子宮収縮異常	1.3(0.6)	9(4)	0(0)	9(4)	0(0)	1(1)	8(3)	9(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

括弧内は副作用

Miso-Obs-004 試験では 436 例、Miso-Obs-303 試験では 680 例に本剤が投与された

海外市販後において、PGE₂を放出する腔内留置用製剤の重篤な副作用⁸⁾として過強陣痛に関連する有害事象¹⁾が発現した症例は 138 例であった。なお、これらの症例の中には、本剤の投与期間が 12 時間を超過した症例、1 回の子宮頸管熟化に本剤を 2 個以上投与した症例、本剤の抜去基準に該当しているにもかかわらず速やかに抜去されていなかった症例、分娩監視装置による連続モニタリングがされていなかった症例等、本邦の添付文書案における注意喚起に照らした場合に不適正使用に該当することが明確な症例が含まれていた。不適正使用に該当することが明確な症例を除く 99 例の母体の転帰は、回復 63 例、軽快 3 例、未回復 1 例、後遺症 5 例（帝王切開及び子宮摘出術各 1 例並びに後遺症の詳細不明 3 例）、不明 27 例であった。転帰が後遺症と報告された症例について、情報が限られる中での検討であるが、子宮過剰刺激が認められた後に本剤を除去したものの帝王切開に至った症例、本剤投与 30 分で強い収縮と大量出血を認め、帝王切開及び子宮摘出術が行われた症例もあり、このような症例については、本剤の臨床使用において想定している分娩監視装置による連続モニタリングを適切に行うことにより、より早期に本剤を除去できた可能性もあると考える。

また、海外市販後において、PGE₂を放出する腔内留置用製剤の重篤な副作用¹⁾として子宮の過度な収縮により生じる可能性のある事象である頸管裂傷、子宮破裂及び羊水塞栓が発現した症例はそれぞれ 0 例、71 例及び 29 例であった。本邦の添付文書案における注意喚起に照らした場合に不適正使用に該当することが明確な症例を除くと、頸管裂傷、子宮破裂及び羊水塞栓はそれぞれ 0 例、37 例及び 22 例であり、当該症例の母体の転帰は、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。子宮破裂が発現し、その転帰が後遺症と報告された症例について、経過の詳細が不明な症例や本剤除去 1 時間前に運動過多のため子宮収縮の状況について測定ができなかった症例も含まれたが、その他の症例の経過を踏まえると、本剤投与後に腹痛、子宮出血等の症状並びに子宮収縮及び胎児心拍減少といった分娩監視装置によるモニタリングで検出できる所見が見られており、仮にこれらの所見が徐々に発現した場合は、分娩監視装置による連続モニタリングにより、さらに早期に発見され、重篤化が防げた可能性があると考ええる。また、仮に突然異常所見が認められた場合であっても、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）と同様のリスク管理の方策が講じられた状況であれば、重篤化を防ぐことはできないまでも速やかな処置が可能であったと考える。羊水塞栓が発現し、その転帰が死亡と報告された症例は、結果的に本剤との因果関係がなしと報告された症例、本剤

8) 1995 年 3 月 30 日から 2018 年 9 月 30 日時点までに申請者が収集した情報。なお、本剤と担体の厚さやネットの有無が異なる製剤の報告も含まれるが、いずれの製剤を使用したかは特定されていない。

抜去後かつ分娩後に事象が発現した症例も含まれ、その他の症例は経過の詳細が不明であった症例がほとんどであったが、得られた経過情報から、子宮破裂と同様、分娩監視装置による連続モニタリングを行うことの徹底により管理可能なものとする。

以上の国内外の臨床試験と海外市販後の投与例での有害事象の発現状況より、過強陣痛に関連する有害事象¹⁾及び子宮の過度な収縮より生じる可能性のある事象について、PGE₂の反応性には個人差があることが知られていることも踏まえると、海外市販後のように幅広く使用された場合には死亡例を含む重篤な症例が一定程度発現する可能性は否定できないと考える。しかしながら、これらの事象については、分娩監視装置を用いた連続モニタリングによる子宮収縮や胎児心拍の異常の早期発見によって重篤化を防ぎうると考える。実際に厳格なリスク管理の規定の下で実施された国内外の臨床試験では、死亡を含む重大な転帰に至るほどの過強陣痛及び子宮の過度な収縮により生じる可能性のある有害事象を発現した症例は認められなかったことも踏まえると、本剤の投与においては、分娩管理に十分な知識及び経験をもつ医師の下で、過強陣痛やそれに伴う子宮破裂等のリスク回避の観点からの本剤投与の適否を慎重に判断した上で、分娩監視装置による連続モニタリングを行うとともに、子宮収縮や胎児心拍の異常が認められた場合には本剤の抜去を含む迅速かつ適切な処置が実施される必要があり、これらの注意喚起を徹底することにより、過強陣痛に関連する有害事象¹⁾及び子宮の過度な収縮より生じる可能性のある事象（胎児機能不全を除く）については、臨床的に許容されうる程度に管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の薬理作用によって発現することがある過強陣痛に関連する有害事象は母児ともに死亡や後遺症等の重大な転帰に至る可能性があることから、その兆候を早期に発見するとともに迅速かつ適切な対応を行う等、重篤な状態を回避するための対応が適切に講じられる必要がある。分娩監視装置による連続モニタリングや本剤抜去等の過強陣痛を含む子宮の過度な収縮に対するリスク管理の下で実施された国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）においては、結果的に、過強陣痛に関連する有害事象として子宮収縮異常が1例認められたのみであり、当該症例は胎児機能不全心拍パターンも見られたが、本剤抜去を含む処置がなされ、母児の予後は良好であった。過強陣痛を含む子宮の過度な収縮に対するリスク管理の下で実施された海外臨床試験においても、結果的に、死亡や後遺症等の重大な転帰に至った症例は認められなかった。一方、海外市販後の情報では死亡や後遺症に至った症例も認められており、それらの中で、母体の運動過多によって子宮収縮の状態が測定困難であり、その1時間後に本剤が抜去され、子宮摘出術が必要とされた症例があったことを踏まえると、分娩監視装置による連続モニタリングが適切に実施できない状況に陥った場合には速やかに本剤を抜去する対応が採られるべきと判断する。また、海外市販後の情報において、異常所見の前にその兆候と考えられる所見がみられていたのかの判断ができるほどの経過の詳細は得られておらず、分娩監視装置による連続モニタリングを行うことで後遺症や死亡を回避できた可能性があるとの申請者の説明を強く支持するような情報は得られていないことや、本薬の反応性には個人差があることが知られているとの申請者の説明も踏まえると、分娩監視装置による連続モニタリングを適切に実施した場合であっても死亡や後遺症等の重篤な転帰に至るような症例が発現する可能性はないとはいえない。一方で、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）での過強陣痛に関連する有害事象の発現状況を踏まえると、当該試験のように、現在、国内での分娩時にとりうる厳格な管理の下で本剤が使用されるのであれば、急激な経過であったとしても迅速に処置が可能で、致死的な状況を回避するための最大限の対応は採られうるとする申請者の説明に一定の妥当性はある。

以上を踏まえると、本剤投与にあたっては、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）において実施された過強陣痛や過剰な子宮収縮で生じる可能性のある事象の管理に劣らないリスク管理の方策として、分娩管理に十分な知識及び経験をもつ医師の下で、以下の対応が徹底されることにより、過強陣痛やそれにより生じる可能性のある事象は、本剤の有効性を考慮すると、臨床的に許容可能な程度に管理が可能と判断する。

- ・過強陣痛やそれにより生じる可能性のある事象のリスク回避の観点から本剤の投与の適否を慎重に判断すること
- ・投与中は分娩監視装置による子宮収縮と胎児心拍の連続モニタリングを適切に実施する等、過強陣痛が生じる兆候であることを疑わせる変化を早期に発見するための方策を講じる必要があること、及び過強陣痛が生じる兆候であることを疑わせる変化が認められた場合には本剤を腔内から抜去することも含め迅速かつ適切に対応する必要があること
- ・アクティブな分娩⁹⁾ 開始時等には本剤を抜去する規定を設けること
- ・子宮収縮作用を有する薬剤や子宮頸管熟化処置との併用禁止及びこれらの処置を実施する場合には本剤抜去から一定の間隔を設けること

7.R.2.1.2 胎児機能不全に関連する有害事象について

機構は、胎児機能不全は児が死亡や後遺症等の重大な転帰に至る可能性がある事象であること、本剤の有効成分である PGE₂ の薬理作用からも発現が想定されると申請者が説明していること、及び国内第Ⅲ相試験において本剤との因果関係が否定されない胎児機能不全心拍パターン、胎児一過性徐脈異常、代謝性アシドーシス、胎児心拍数異常及び胎児頻脈の発現が認められていることを踏まえ、本剤の臨床使用にあたって、当該事象が臨床的に許容されうる程度に管理可能であるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。胎児機能不全は、PGE₂ の薬理作用である子宮収縮が過剰又は長時間となることによる臍帯の圧迫等により、胎児への酸素供給の急激な低下が引き起こされることで発現が想定される事象であり、重症な低酸素症の場合には過度な代謝性アシドーシスとなる等、児が後遺症や死亡等の重大な転帰に至る可能性がある。以上の観点から、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）は、胎児機能不全に対するリスク管理として過強陣痛を含む子宮の過度な収縮に対するリスク管理（7.R.2.1.1 参照）と同様の規定（除外基準の設定、分娩監視装置による投与対象の適否確認と投与中の連続モニタリングの実施及び迅速かつ適切な処置、治験薬の抜去基準の設定並びに追加処置に関する規定）の下で実施した。その結果、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）における胎児機能不全に関連する有害事象⁹⁾の発現状況は表 36 のとおりであり、本剤との因果関係は否定されない事象として、胎児機能不全心拍パターン 2 例、胎児一過性徐脈異常、代謝性アシドーシス、胎児心拍数異常及び胎児頻脈各 1 例が認められた。このうち、胎児機能不全心拍パターン（重篤／重度）が発現した 1 例は、本剤との因果関係は否定されない子宮収縮異常が認められた症例（7.R.2.1.1 参照）と同一の症例であり、本剤投与開始約 5 時間後に子宮収縮異常が認められた後、胎児機能不全心拍パターン（重度の胎児遷延一過性徐脈）が認められたため本剤が抜去され、本剤抜去 17 分後に緊急帝王切開が実施され、母

9) MedDRA PT：胎児に影響する異常分娩、胎児心拍障害、胎児一過性徐脈異常、胎児徐脈、胎児心拍数異常、胎児心拍数減少、胎児心拍数増加、胎児頻脈、胎児アシドーシス、羊水中胎便、アプガールスコア低値、新生児脳症、低酸素性虚血性脳症、新生児不整脈、胎児心拍数基線細変動障害、新生児徐脈、胎児不整脈、胎児機能不全心拍パターン、新生児チアノーゼ、乳児無呼吸、新生児無酸素症、新生児仮死、新生児低酸素症、新生児呼吸抑制、胎児ジストレス症候群、胎児モニタリング異常、代謝性アシドーシス、新生児呼吸窮迫症候群及び新生児呼吸促進

子ともに予後は良好であった。また、胎児心拍数異常（非重篤／重度）が発現した 1 例は、本剤投与約 1 時間 30 分後に胎児心拍数異常が認められたことから本剤を抜去したところ、胎児心拍数異常は 5 分以内に回復し、経膣分娩により出産できた症例であった。その他の事象は、非重篤かつ軽度又は中等度であった。

表 36 000262 試験及び 000261 試験における胎児機能不全に関連する有害事象及び副作用の発現例数（安全性解析対象集団）

	発現割合 (%)	発現 例数	重篤度		重症度			転帰						
			重篤	非重篤	重度	中等度	軽度	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明	
000262 試験														
胎児機能不全心拍パターン ^a	22.8(1.8)	13(1)	7(1)	6(0)	6(1)	7(0)	0(0)	13(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
胎児一過性徐脈異常	7.0(1.8)	4(1)	0(0)	4(1)	0(0)	0(0)	4(1)	4(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
胎児心拍数異常	5.3(0)	3(0)	0(0)	3(0)	0(0)	0(0)	3(0)	3(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
代謝性アシドーシス	5.3(1.8)	3(1)	0(0)	3(1)	0(0)	2(0)	1(1)	3(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
乳児無呼吸	1.8(0)	1(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
新生児仮死	1.8(0)	1(0)	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
000261 試験														
胎児機能不全心拍パターン ^a	7.4(1.5)	5(1)	0(0)	5(1)	0(0)	3(1)	2(0)	5(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
胎児一過性徐脈異常	2.9(0)	2(0)	0(0)	2(0)	0(0)	1(0)	1(0)	2(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
胎児心拍数異常	2.9(1.5)	2(1)	1(0)	1(1)	2(1)	0(0)	0(0)	2(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
胎児頻脈	1.5(1.5)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
新生児呼吸窮迫症候群	1.5(0)	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
代謝性アシドーシス	1.5(0)	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
新生児仮死	1.5(0)	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	

括弧内は副作用

000262 試験では 57 例、000261 試験では 68 例に本剤が投与された。

a：産婦人科診療ガイドラインに従い、基線細変動、心拍数基線、一過性徐脈の組み合わせに基づいた分娩時の胎児心拍数波形のレベル分類の 3～5（異常波形軽度、中等度、高度）に該当する場合「胎児機能不全心拍パターン」として報告された。

また、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の安全性解析対象集団における出生児の臍帯動脈血の pH（平均値±標準偏差）は、000262 試験の本剤群、プラセボ群及び 000261 試験の本剤群で、それぞれ 7.2613 ± 0.07996 、 7.2871 ± 0.06396 及び 7.3110 ± 0.05907 であり、低酸素状態が持続して代謝性アシドーシスの所見が認められる臍帯動脈血 pH7.0 以上 7.1 未満である症例がプラセボ投与例（1 例）と比較して本剤投与例（4 例）で多く報告された。しかしながら、本剤投与例で報告された症例は、本剤投与中には胎児機能不全に関連する症状は見られておらず、陣痛誘発又は陣痛促進を目的とした子宮収縮作用を有する薬剤の投与後に胎児機能不全に関する症状が発現した症例や分娩後の病理検査から本剤投与開始前からの子宮内感染が確認された症例等、代謝性アシドーシスとなりうる本剤以外の原因があったことから因果関係は否定されている。また、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の安全性解析対象集団における出生児のアプガースコア 5 分値（平均値±標準偏差）は、000262 試験の本剤群、プラセボ群及び 000261 試験の本剤群で、それぞれ 9.1 ± 0.55 、 9.1 ± 0.50 及び 9.1 ± 0.53 であり、試験間及び投与群間で差はなかった。

以上のように、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）で設けたリスク管理のための規定により、死亡や後遺症等の重大な転帰に至るような胎児機能不全に関連する症状を発現した症例は認めら

れなかったことから、本邦の実臨床での本剤の使用においても国内第Ⅲ相試験で実施されたリスク管理のための方策が必要と判断した。

本剤を最長 24 時間投与した海外臨床試験（Miso-Obs-004 試験及び Miso-Obs-303 試験）においても、胎児機能不全に対するリスク管理のために、治験薬投与中は分娩監視装置によるモニタリングを行うこと、アクティブな分娩¹ 開始時や有害事象発現時には治験薬を抜去すること、並びに陣痛誘発及び陣痛促進を目的とした子宮収縮作用を有する薬剤の投与及び器械的頸管熟化処置等の処置を実施する場合には治験薬抜去から一定時間以上の間隔を設けること等の規定のもと実施された。その結果、胎児機能不全に関連する有害事象¹ の発現状況は表 37 のとおりであった。胎児機能不全に関連する有害事象の発現割合は、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験、表 36）より高い傾向が認められているが、この理由としては、国内外での胎児心拍数波形の分類の違いの影響が考えられ、本邦の診療ガイドラインでは 5 段階のレベル 3 以上、ACOG では 3 段階のカテゴリーⅡ（中間群）以上を異常としており、中間群が非常に広いことから（産婦人科診療ガイドライン p283-9）、有害事象として取り扱う範囲が国内と比較して海外で広がった可能性が考えられる。また、国内外の臨床試験の最長留置時間の違い（国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）では 12 時間、海外臨床試験では 24 時間）が影響した可能性もあり、海外臨床試験において胎児機能不全に関連する有害事象が発現した症例のうち本剤投与時間が 12 時間を超えた症例及び 12 時間以内の症例は、それぞれ 58.4%（288/493 例）及び 41.4%（204/493 例）であった（1 例で本剤の投与時間の情報がなかった）。海外臨床試験において認められた胎児機能不全に関連する有害事象のうち、本剤との因果関係が否定されない重篤な有害事象は 16 例であり、このうち、本剤の投与時間が 12 時間以下の症例は 11 例であった。これらの症例の転帰はいずれも回復であったことから、これらの臨床試験において、胎児機能不全に関連する有害事象は、本剤投与中に分娩監視装置による子宮収縮と胎児心拍のモニタリング等が行われたことにより、臨床的に許容されうる程度に管理できたものと考えられる。

表 37 Miso-Obs-004 試験及び Miso-Obs-303 試験における胎児機能不全に関連する
有害事象及び副作用の発現例数（安全性解析対象集団）

	発現割合 (%)	発現 例数	重篤度		重症度			転帰					
			重篤	非重篤	重度	中等度	軽度	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明
Miso-Obs-004 試験													
胎児に影響する異常分娩 ^a	6.4(4.8)	28(21)	0(0)	28(21)	0(0)	11(9)	17(12)	28(21)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胎児心拍障害	38.3(15.6)	167(68)	35(11)	132(57)	12(4)	52(21)	103(43)	167(68)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胎児頻脈	0.2(0)	1(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
羊水中胎便	10.1(5.0)	44(22)	0(0)	44(22)	0(0)	8(3)	36(19)	43(21)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
アプガールスコア低値	2.3(0.2)	10(1)	0(0)	10(1)	0(0)	4(1)	6(0)	10(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
新生児呼吸窮迫症候群	0.9(0)	4(0)	4(0)	0(0)	1(0)	2(0)	1(0)	4(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
新生児徐脈	0.2(0.2)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
新生児チアノーゼ	0.7(0)	3(0)	1(0)	2(0)	0(0)	2(0)	1(0)	3(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
新生児呼吸抑制	3.2(0.5)	14(2)	5(0)	9(2)	1(0)	3(1)	10(1)	14(2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Miso-Obs-303 試験													
胎児に影響する異常分娩 ^a	2.8(1.2)	19(8)	0(0)	19(8)	1(1)	13(5)	5(2)	19(8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胎児心拍障害	26.0(1.3)	177(9)	46(5)	131(4)	9(1)	115(6)	53(2)	177(9)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
胎児アシドーシス	0.6(0)	4(0)	0(0)	4(0)	0(0)	0(0)	4(0)	4(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
羊水中胎便	13.5(0.6)	92(4)	0(0)	92(4)	1(0)	30(3)	61(1)	92(4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
アプガールスコア低値	1.0(0)	7(0)	0(0)	7(0)	0(0)	1(0)	6(0)	7(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
新生児呼吸窮迫症候群	1.0(0)	7(0)	1(0)	6(0)	0(0)	5(0)	2(0)	7(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
新生児脳症	0.1(0)	1(0)	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
新生児不整脈	0.3(0)	2(0)	0(0)	2(0)	0(0)	0(0)	2(0)	0(0)	0(0)	2(0)	0(0)	0(0)	0(0)
新生児徐脈	0.1(0)	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
新生児呼吸抑制	4.6(0)	31(0)	1(0)	30(0)	1(0)	8(0)	22(0)	31(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

括弧内は副作用

Miso-Obs-004 試験では 436 例、Miso-Obs-303 試験では 680 例に本剤が投与された。

a：胎児機能不全を伴う子宮過剰刺激と定義された。

海外市販後において、PGE₂を放出する腔内留置用製剤の重篤な副作用¹⁾として胎児機能不全に関連する有害事象¹⁾が発現した症例は212例であった。本邦の添付文書案における注意喚起に照らした場合に不適正使用に該当することが明確な症例を除くと130例であり、児の転帰は、回復63例、軽快1例、未回復1例、後遺症5例（後遺症の詳細はいずれも不明）、死亡17例、不明43例であった。胎児機能不全に関連する有害事象が発現し、児の転帰が後遺症又は死亡と報告された症例について、経過の詳細が不明な症例も含まれたが、本剤投与後に、胎児心拍の減少といった分娩監視装置によるモニタリングで検出できる所見の確認後に本剤抜去を行った症例が複数あり、このような症例については、連続モニタリングが実施されていたかは不明であるため、本剤の臨床使用において想定している分娩監視装置を用いた連続モニタリングを適切に行うことにより、さらに早期に異常を発見し、迅速に適切な処置ができた可能性もあると考える。また、胎児心拍の異常が認められたものの母体肥満によりモニターが正常に機能していないとの判断で処置が行われなかった症例もあり、本剤投与に先立ち、分娩監視装置による子宮収縮及び胎児心拍のモニタリングが正常に実施可能であるかの確認も必要と考える。

以上の国内外の臨床試験と海外市販後の投与例での有害事象の発現状況より、胎児機能不全に関連する有害事象について、海外市販後のように幅広く使用された場合には、死亡例を含む重篤な症例が一定程度発現する可能性は否定できないと考える。しかしながら、これらの事象については、分娩監視装置を用いた連続モニタリングによる子宮収縮や胎児心拍の異常の早期発見によって重篤化を防ぎうると考える。実際に厳格なリスク管理の規定の下で実施された国内外の臨床試験では、死亡を含む重大な転帰に至るような胎児機能不全に関連する有害事象を発現した症例は認められなかったことも踏まえると、

本剤の投与においては、分娩管理に十分な知識及び経験をもつ医師の下で、分娩監視装置による連続モニタリングを行うとともに、子宮収縮や胎児心拍の異常が認められた場合には本剤の抜去を含め迅速かつ適切な処置が実施される必要があり、これらの注意喚起を徹底することにより、胎児機能不全に関連する有害事象は、臨床的に許容されうる程度に管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。児が死亡や後遺症等の重大な転帰に至る可能性がある胎児機能不全に関連する事象は、通常分娩においても見られることのある事象ではあるが、国内外の臨床試験及び海外市販後の情報から、本剤との関連性が否定できない症例が認められており、本剤投与時に発現しうる副作用でもあることから、本邦の医療現場での本剤の使用にあたってはそのリスクを最小化するための方策を講じる必要があると判断する。

海外市販後の情報では死亡等に至った症例もあり、その中には、胎児心拍が適切に把握できない状況下で一定時間本剤が投与され、最終的に本剤は抜去されたものの児が死亡に至った症例が認められたことから、申請者が説明するように、分娩監視装置による連続モニタリングが適切に実施できない患者には本剤を投与するべきではないと判断する。また、海外市販後の情報において、異常所見の前にその兆候と考えられる所見がみられていたのかの判断ができるほどの経過の詳細は得られておらず、分娩監視装置による連続モニタリングを行うことで後遺症や死亡が回避できた可能性があるとの申請者の説明を強く支持するような情報は得られていないことから、分娩監視装置による連続モニタリングを適切に実施した症例であっても、結果的に本剤投与により児の死亡や後遺症といった重大な転帰に至るような症例が発現する可能性がないとはいえない。一方で、分娩監視装置による連続モニタリングや治療薬の抜去等の胎児機能不全に対するリスク管理の下で実施された国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）において胎児機能不全に関連する有害事象が認められたものの、本剤の抜去を含む処置がなされ、母児の予後は良好であった。また、胎児機能不全に対するリスク管理の下で実施された海外臨床試験においても胎児機能不全に関連する有害事象は認められたものの、結果的に死亡や後遺症等の重大な転帰に至った症例は認められなかった。

以上を踏まえると、本剤投与にあたっては、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）において実施された胎児機能不全に関する事象の管理に劣らないリスク管理の方策として、分娩管理に十分な知識及び経験をもつ医師の下で、以下の対応が徹底されることにより、胎児機能不全に関連する有害事象は、本剤の有効性を考慮すると、臨床的に許容可能な程度に管理が可能と判断する。

- ・ 胎児機能不全のリスク回避の観点から本剤の投与の適否を慎重に判断すること
- ・ 投与中は分娩監視装置による子宮収縮と胎児心拍の連続モニタリングを適切に実施する等、胎児機能不全の兆候の早期発見のための方策を講じる必要があること、及び胎児機能不全が生じる兆候であることを疑わせる変化が認められた場合には、本剤を抜去することも含め迅速かつ適切な対応が必要であること
- ・ アクティブな分娩¹ 開始時等には本剤を抜去する規定を設けること
- ・ 子宮収縮作用を有する薬剤や子宮頸管熟化処置との併用禁止及びこれらの処置を実施する場合には本剤抜去から一定の間隔を設けること

7.R.2.2 000262 試験及び 000261 試験で発現した有害事象について

申請者は、以下に示した 000262 試験及び 000261 試験において母体若しくは胎児又は新生児に認められた有害事象の発現状況を踏まえ、過強陣痛及び胎児機能不全に関連する有害事象以外に、懸念すべき安全性上の問題は認められなかったと説明した。

① 治験薬投与期間（治験薬投与から抜去 30 分後まで）に発現した有害事象について

000262 試験及び 000261 試験において発現した主な有害事象は、それぞれ表 21 及び 27 のとおりであり、胎児機能不全に関連する有害事象を除き、因果関係が否定されなかった事象は悪心 1 例のみであり、重症度は軽度であった。また、治験薬との因果関係が否定されなかった重篤又は治験薬の抜去に至った有害事象はいずれも胎児機能不全に関連する有害事象であった。

② 治験薬抜去後分娩前期間（治験薬抜去 30 分後から胎児娩出まで）に発現した有害事象について

000262 試験において発現した主な有害事象は表 22 のとおりであり、胎児機能不全に関連する有害事象を除き、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い事象は胎位異常及び子宮内感染であったが、いずれの症例も本剤との因果関係は否定されている。000261 試験において発現した主な有害事象は表 28 のとおりであり、胎児機能不全に関連する有害事象を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は発熱及び血圧上昇各 1 例であったが、重症度はいずれも軽度で、通常分娩過程でよくみられる事象であり、管理可能な事象であった。なお、000262 試験及び 000261 試験のいずれにおいても当該期間中に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

③ 分娩後期間（胎児娩出から試験終了時まで）に発現した有害事象について

000262 試験において発現した主な有害事象は表 23 及び 24 のとおりであり、分娩後の母体では、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い事象は発熱であったが、いずれの症例も本剤との因果関係は否定されており、新生児でプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い事象は、代謝性アシドーシス、酸素飽和度低下及び呼吸困難であったが、代謝性アシドーシスの 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されている。000261 試験に発現した主な有害事象は表 29 及び 30 のとおりであり、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。なお、000262 試験及び 000261 試験のいずれにおいても当該期間中に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。000262 試験及び 000261 試験において発現した主な有害事象のうち、過強陣痛及び胎児機能不全に関連する有害事象を除いて、本剤との因果関係が否定されていない事象は、PGE₂ の経口剤でも発現が知られている事象であることに加え、軽度でかつ通常分娩過程でも認められる事象であったことを踏まえると、本剤の臨床使用において大きな問題となるような新たな事象等は検出されていないと判断する。

7.R.2.3 その他の妊娠又は分娩中に見られる重要な有害事象について

7.R.2.3.1 常位胎盤早期剥離について

申請者は、常位胎盤早期剥離について、国内外の臨床試験では有害事象の発現は認められていないが、海外市販後に重篤な常位胎盤早期剥離の発現例が報告されており、常位胎盤早期剥離が本剤の副作用として生じている可能性も否定はできないと説明している。これについて、機構は、常位胎盤早期剥離は通常の妊娠及び分娩の経過でも生じうる事象であり、その発生のリスク因子として様々な要因が知られている一方、本邦の診療ガイドラインでは子宮収縮作用を有する薬剤の使用は常位胎盤早期剥離の発生リスクを上昇しない報告があると記載があること（産婦人科診療ガイドライン p186-90）等も考慮し、

本剤の投与により常位胎盤早期剥離の発現頻度や重篤性が増加する可能性があるとは判断できる具体的根拠を示した上で、当該説明の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外市販後において、PGE₂を放出する腔内留置用製剤の重篤な副作用¹⁾として常位胎盤早期剥離が発現した症例は 32 例であった。それらの症例経過を精査したところ、本剤投与後に事象は発現しているものの、経過から常位胎盤早期剥離が発現したとは考え難い症例、経過等の情報に不明な点がありで本剤との因果関係の判断ができない症例、本剤投与前の患者の所見や使用薬剤等から、妊娠高血圧症の合併等、常位胎盤早期剥離のリスク因子として国内外で広く知られている要因を有している可能性が強く疑われ、本剤ではなくそれらの要因が影響している可能性のある症例が含まれており、これらの点を踏まえると、本剤との因果関係が否定できない症例は認められなかった。また、PGE₂の投与により常位胎盤早期剥離の発現頻度等が増加することを示唆するような文献や成書の記載内容等の情報は得られていない。以上を踏まえ、現時点において、本剤の投与により常位胎盤早期剥離の発現頻度等が増加する可能性があるとは判断できる具体的な根拠はなく、常位胎盤早期剥離を本剤の副作用であると結論付けることは困難であると考えた。

機構は、以下のように考える。母児ともに死亡や後遺症等の重大な転帰に至る可能性のある常位胎盤早期剥離は、通常の妊娠及び分娩の経過において生じうることから、本邦の医療現場において子宮収縮作用を有する薬剤の投与の有無にかかわらず妊娠又は分娩中には十分な注意がなされている事象である。加えて、疫学調査において子宮収縮作用を有する薬剤の使用は常位胎盤早期剥離の発生リスクを上昇しない旨の報告（Arch Gynecol Obstet 2014; 289: 987-91）がある等、PGE₂の投与により常位胎盤早期剥離の発現頻度の増加等を示唆する文献報告が現時点ではないこと等も踏まえると、常位胎盤早期剥離の発生のリスク因子であることが知られている母体の情報（合併症や生活習慣等）が得られていない等、本剤投与後に発現したということ以上の情報が限られている海外市販後の情報を含め、これまでに得られている情報からは、常位胎盤早期剥離が本剤の副作用と結論付けることは困難であるとの申請者の説明は妥当である。また、本剤投与時には、過強陣痛及び胎児機能不全に関連する事象の管理のために、分娩管理に十分な知識及び経験をもつ医師の下で、分娩監視装置による子宮収縮と胎児心拍の連続モニタリングを行うという、現在、国内での分娩時にとりうる厳格な管理がなされることから、異常な所見が認められた場合には迅速かつ適切な対応がなされる状況にあることを踏まえると、本剤投与時に常位胎盤早期剥離が発現する可能性を考慮した特別な方策を講じる必要性は、現時点では示されていないものと判断する。

7.R.3 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の結果から、本剤の子宮頸管熟化不全における頸管熟化の促進に関する有効性が示されており（7.R.1 参照）、安全性については、過強陣痛及び胎児機能不全に関連する有害事象の発現に特に注意を要するが、それらの事象は、分娩管理に十分な知識及び経験をもつ医師の下で、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）に劣らないリスク管理の方策（投与対象の適否確認、分娩監視装置による投与中の連続モニタリングの実施と迅速かつ適切な処置、本剤の抜去基準の設定及び追加処置に関する規定）を講じた上で、それらの方策に関する注意喚起とその遵守により臨床的に許容されうる程度に管理可能と考える（7.R.2 参照）。以上より、本剤の効能・効果を、申請者から提示されたとおり「妊娠末期の子宮頸管熟化不全における熟化の促進」とすることは妥当と判断する。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。本剤は、海外での開発時に承認されていたゲル状の腔坐剤の推奨投与量（6 時間毎に 1～2 mg）等を踏まえ、PGE₂ を 10 mg 含有し、約 0.3 mg/h で放出する製剤 1 個を後腔円蓋に挿入し、最長 12 時間留置する用法・用量で臨床試験が実施され、それらの臨床試験成績に基づき、1995 年に米国で、その後、欧州諸国で同様の用法・用量で承認されている。国内では、日本人及び外国人に本剤を投与したときの PGE₂ 及び PGE_m の血漿中濃度の検討結果から、海外と同様、PGE₂ を 10 mg 含有し、約 0.3 mg/h で放出する製剤 1 個を後腔円蓋に挿入し、最長 12 時間留置する用法・用量で国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000216 試験）を実施した（6.R 参照）。なお、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000216 試験）においては、過強陣痛や胎児機能不全の重篤化を回避する等、母児の安全性を確保する観点から、海外と同様、1) アクティブな分娩¹⁾ の開始が認められた場合、2) 破水した場合、3) 治験薬の抜去を必要とする有害事象が発現した場合、又は 4) 治験責任医師等が治験の中止が必要と判断した場合には、治験薬投与開始 12 時間以内であっても抜去する規定を設けて実施した（7.R.2.1.1 参照）。その結果、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000216 試験）において、本剤の子宮頸管熟化不全における頸管熟化の促進に関する有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は、上記の抜去基準を含め過強陣痛及び胎児機能不全に関するリスク管理の規定を遵守すること等により臨床的に許容されうる程度に管理可能と考えたことから（7.R.2 参照）、本剤の用法・用量を「本剤 1 個を後腔円蓋に横向きに挿入し、最長 12 時間適用する」として申請を行うことは妥当と考えた。また、本剤の挿入及び留置の方法に誤解が生じないように、「本剤 1 個を後腔円蓋に挿入し、腔後壁と頸管後部との間に横向き（腔に対し垂直方向）に最長 12 時間適用する。」とする。加えて、用法・用量に関連する注意に、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000216 試験）において、過強陣痛や胎児機能不全の重篤化を回避する等の母児の安全性を確保する観点から設定した本剤の抜去基準について、海外添付文書の注意喚起も参考として、アクティブな分娩¹⁾ の開始が認められた場合や破水が生じた場合には本剤を速やかに抜去すること、並びに本剤の抜去が必要な有害事象をより具体的に記載し、過強陣痛やその徴候、胎児機能不全、又は悪心、嘔吐、低血圧等の全身性の副作用が認められた場合には本剤を速やかに抜去することを注意喚起する必要があると考える。なお、悪心、嘔吐、低血圧等の全身性の副作用については、PGE₂ は産生組織で速やかに代謝を受けることにより不活化することが知られていることから（日薬理誌 1989; 94: 159-71）、全身性の副作用が発現した場合には何らかの要因により PGE₂ の曝露量が高くなっている懸念があるため、本剤の抜去が必要と考えている。また、本剤は投与 12 時間以降も PGE₂ を放出し続ける製剤であることから、12 時間経過した場合には子宮頸管熟化の有無にかかわらず抜去することを注意喚起する。

機構は、申請者が、本剤投与中に破水が生じた場合には、急激な腔内の pH の変化に伴い本剤からの PGE₂ の放出速度が速くなるおそれがあることから本剤を抜去すべきと説明している一方で、前期破水のある妊婦には本剤の投与が可能と説明していることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤からの PGE₂ の放出速度は pH が高くなるにつれて上昇すること、破水前の妊婦の腔内の pH は 3.5～5.5、羊水の pH は 7.2 であることから（プリンシプル産科婦人科学 2 産科編第 3 版、メジカルビュー社、2014; p6-110）、本剤投与中に破水が生じた場合には腔内 pH が急激に高くなることにより、本剤からの PGE₂ の放出速度も上昇する可能性がある。加えて、破水を契機に分娩が進行し、それに伴い内因性の PGE₂ が増加する可能性があることから、本剤投与中に破水が生じ

た場合には本剤を抜去するよう注意喚起することが適切と考えた。一方、前期破水後一定時間が経過しても分娩が進行しない場合は感染リスクの観点から迅速な娩出が必要と考えられ、分娩誘発が推奨されており（産婦人科診療ガイドライン p158-62）、子宮頸管熟化不全であれば本剤の投与が想定される。前期破水後には持続的に腔内が少量の羊水にさらされている状況も想定されるが、前期破水が生じた妊婦を対象とした海外臨床試験において前期破水後の本剤投与時の腔内 pH（5.6）は、破水前の妊婦の腔内の pH（3.5～5.5）に近い値であったことから、前期破水後の腔内の pH は、分娩誘発の対象となる状況下では概ね破水前の値に戻ると考えられ、本剤からの PGE₂ の放出速度は、問題となるほど速くはないと考えた。前期破水が生じた妊婦を組み入れ可能とした 000261 試験では、前期破水が生じた妊婦が 8 例組み入れられ、子宮頸管熟化が成功した被験者の割合は 87.5%（7/8 例）と 000261 試験全体の結果を下回るものではなく、本剤との因果関係は否定されない胎児心拍数異常が 1 例（非重篤／重度）認められ、当該症例は本剤抜去に至ったものの、抜去 5 分後には当該事象は消失し、経陰分娩により出産していることから、有効性及び安全性について、本剤投与が推奨されないほどの懸念は認められなかったと判断している。以上を踏まえると、前期破水が生じた妊婦への投与では、本剤からの PGE₂ の放出速度が増加するおそれがあるものの、その程度は大きくないと考えられ、適切な注意喚起を行った上であれば投与は可能と考える。したがって、破水に関する抜去基準は、本剤投与開始後に新たに破水が生じた場合には本剤を抜去する基準として設定することが適切と考える。

機構は、本剤投与開始後に人工破膜が実施されることも想定され、本剤投与中に人工破膜を行った場合には破水時と同様、腔内が大量の羊水で曝露される状況になることや急激に分娩が進む可能性があること、国内第Ⅲ相試験の規定等を踏まえ、人工破膜を行う前に本剤を抜去することも注意喚起する必要があるか、検討するよう求めた。

申請者は、人工破膜とは、羊膜を人為的に破り破水を発生させる処置であることから、腔内が大量の羊水で曝露されることにより本剤からの PGE₂ 放出速度が上昇する可能性があるため、人工破膜を実施する場合には本剤を抜去することを注意喚起すると説明した。

機構は、本剤が投与される妊婦には、陣痛誘発又は陣痛促進を目的として子宮収縮作用を有するオキシトシン、PGF_{2α}、PGE₂ の経口剤の投与や器械的頸管熟化処置の実施も想定されることから、これらの薬剤の投与や処置を実施する場合の実施時期に関する注意喚起の妥当性について、本剤の有効成分である PGE₂ は子宮収縮作用を有することを踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）では、陣痛誘発又は陣痛促進を目的として子宮収縮作用を有するオキシトシン、PGF_{2α}、PGE₂ の経口剤の投与及び器械的頸管熟化処置は、本邦の診療ガイドラインの記載や本剤の有効成分である PGE₂ の子宮収縮作用が残存し、過強陣痛が発現する可能性を考慮して、併用禁止とし（7.R.2.1.1 参照）、治験薬抜去 60 分以降の実施を可とした（7.R.1.2 参照）。国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）で追加処置が実施された症例における本剤投与開始又は本剤抜去からの追加処置までの時間は表 34 のとおりであり、これらの症例で発現した有害事象の発現状況を確認したところ、本剤投与開始又は本剤抜去からこれらの処置までの時間によって、有害事象の発現が多い等の傾向はなく、本剤投与開始からのいずれのタイミングであっても、本剤抜去から 60 分以上経過すれば、これらの処置を実施することが問題となることはないと考えことから、オキシトシン、PGF_{2α} 及び PGE₂ の経口剤の投与及び器械的頸管熟化処置を実施する場合には本剤を抜去してから 60 分以上の間隔をあけることを注意喚起することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）における本剤の検討用法・用量及び各試験の結果を踏まえると、本剤の用法・用量について、本剤 1 個を後腔円蓋に横向きに挿入することとし、留置可能な時間として最長 12 時間であることを明示することは妥当と判断する。また、本剤は、腔内に一定の時間留置して用いる製剤であることから、それが明確となるよう、「本剤 1 個を後腔円蓋に挿入し、腔後壁と頸管後部との間に横向き（腔に対し垂直方向）に最長 12 時間留置する。」とすることが適切と考える。

また、本剤を抜去すべき状況を用法・用量に関連する注意において注意喚起する方針は妥当であり、その内容について、申請者の説明を踏まえると、アクティブな分娩¹⁾の開始が認められた場合、過強陣痛やその兆候が認められた場合、胎児機能不全やその兆候が認められた場合、新たに破水が生じた場合、全身性の副作用が認められた場合を規定することは妥当と判断する。なお、申請者の説明を踏まえると、前期破水が生じた妊婦の腔内の羊水の曝露状況によっては腔内の pH に影響を及ぼし、本剤からの PGE₂ の放出速度が増加する可能性があることから、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抜去の要否を慎重に判断する必要があると判断する。さらに、本剤の有効成分は子宮収縮作用を有する PGE₂であることを踏まえると、本剤と、子宮収縮作用を有するオキシトシン、PGF_{2α}、PGE₂の経口剤や器械的頸管熟化処置の同時併用を禁止することは適切であり、本剤投与後にこれらの処置を実施する場合には、000262 試験及び 000261 試験での規定のとおり、本剤を抜去してから 60 分以上の間隔をあけるよう注意喚起を行うことは妥当と判断する。

7.R.5 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の投与対象及びそれを踏まえた子宮頸管熟化処置における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。子宮頸管熟化不全とは、妊娠及び分娩の進行に伴う軟産道の熟化が起これず、その進展性が不良の状態である軟産道強靱のうち、子宮口の機能的強靱、狭窄により頸管の伸展、拡張が妨げられ、外子宮口が十分開大されない状態である（日産婦誌 2009; 61(10): 484-90）。子宮頸管の熟化の程度が低いほど分娩誘発の成功率が低くなることが知られており、分娩誘発の適応と診断された妊婦において、子宮頸管熟化不全と判断された場合には、まずは、子宮頸管の熟化処置を行うことが推奨されている（プリンシプル産科婦人科学 2 産科編第 3 版、メジカルビュー社; 2014. p633-47）。

本邦において、分娩誘発の医学的な適応と診断される場合は表 38 のとおりとされており（産婦人科診療ガイドライン p290-1）、分娩誘発が必要と診断される状況の多くは正期産（妊娠 37 週 0 日から妊娠 41 週 6 日の分娩）の妊婦であることが報告されている（日産婦誌 2017; 70(6): 1504-37）。

表 38 陣痛誘発もしくは促進の適応となりうる場合

医学的適応	胎児側の因子	・ 児救命等のために新生児治療を必要とする場合 ・ 絨毛膜羊膜炎 ・ 過期妊娠またはその予防 ・ 糖尿病合併妊娠 ・ 胎児発育不全 ・ 巨大児が予想される場合 ・ 子宮内胎児死亡 ・ その他、児早期娩出が必要と判断された場合
	母体側の因子	・ 微弱陣痛 ・ 前期破水 ・ 妊娠高血圧症候群 ・ 墜落分娩予防 ・ 妊娠継続が母体の危険を招くおそれがある場合

また、子宮頸管熟化の統一基準はないが一般に BS が 6 点以下を子宮頸管熟化不良とすることが多く（産婦人科診療ガイドライン p290-1）、陣痛未発来例では BS が 4 点以下の場合に子宮頸管熟化不全と診断される（日産婦誌. 2009; 61(10); 484-90）とされている。以上の状況を踏まえ、妊娠 37 週以上 42 週未満で、分娩誘発が必要とされ、かつ BS が 4 点以下で頸管熟化が不良と判断された妊婦を対象とした国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）を実施した。その結果、本剤投与により臨床的に意義のある程度の子宮頸管熟化の促進が認められ、安全性は臨床的に許容可能と判断できるものであった（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。

以上のことから、本剤は、妊娠末期の分娩誘発の適応があると診断された妊婦のうち、子宮頸管の熟化が不良な妊婦が投与対象となると考える。

分娩誘発が必要な妊婦に対する子宮頸管熟化処置として、現時点において、欧米では本剤を含む PG の経腔製剤投与が標準的に選択されている。一方、本邦ではそれらの製剤は承認されておらず、主に器械的頸管熟化処置が実施されている（プリンシプル産科婦人科学 2 産科編第 3 版. メジカルビュー社; 2014. p633-47）。しかしながら、器械的頸管熟化処置では母児の感染が懸念され、メトロイリントルでは使用中又は使用後の臍帯下垂及び脱出が報告されている（プリンシプル産科婦人科学 2 産科編第 3 版. メジカルビュー社; 2014. p633-47、産婦人科診療ガイドライン p292-5）。本剤は、器械的頸管熟化処置を実施した場合と比べて子宮口への挿入に伴う痛みの軽減や感染リスクの低減、メトロイリントル使用中の臍帯下垂及び脱出の回避を期待できる。以上より、本剤は、本邦において、分娩誘発を目的とした頸管熟化不良例の子宮頸管熟化処置として主流である器械的頸管熟化処置に対しては、よりメリットのある治療法として位置づけられると考える。

機構は、以下のように考える。効能・効果についての項（7.R.3 参照）で検討した本剤の有効性及び安全性に加え、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）で対象とされた患者の背景、並びに本邦の診療ガイドライン及び成書の記載を踏まえると、本剤の投与対象を妊娠末期の分娩誘発の適応があると診断された妊婦のうち、子宮頸管の熟化が不良な妊婦とする申請者の説明は妥当と判断でき、これは現在本邦において器械的頸管熟化処置が実施されている対象と概ね一致するものと考えられる。

子宮頸管熟化処置における本剤の位置付けについて、申請者は、現在本邦で主に用いられている器械的頸管熟化処置を実施した場合と比べて感染等の有害事象発現の低減が期待できるとして、よりメリットのある治療法と主張しているが、本剤にも薬理作用による過強陣痛や胎児機能不全に関連する副作用が生じる可能性があり、それらに対する厳格なリスク管理の下で投与する必要があること、及び本剤と器械的頸管熟化処置との有効性比較が可能なデータはないことから、一概に本剤が器械的頸管熟化処置を上回る有用性をもつとは判断できない。

以上を踏まえ、本剤は妊娠末期の子宮頸管熟化不全における熟化の促進に用いる処置の選択肢の一つとして、本邦の医療現場に提供することが適切と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について以下のように説明した。本剤の製造販売後には、使用実態下における過強陣痛及び胎児機能不全に関連する有害事象の発現割合が国内第Ⅲ相試験と同程度であるかを確認し、リスク最小化活動の適切性を評価すること、並びに胎児機能不全の発現に関するリスク因子を検討することを目的とする一般使用成績調査を実施する（調査期間：1 年 6 カ月間）。観察

期間については、国内第Ⅲ相試験で認められた副作用の発現時期は、本剤抜去後数時間以内又は分娩数分後までであったこと、並びに本剤の代謝物は抜去後 12 時間でほとんど消失することから(6.2.1 参照)、本剤の最長投与期間を考慮して、本剤投与終了後 24 時間又は分娩後 2 時間までの長い方の期間とした。目標症例数については、国内第Ⅲ相試験では過強陣痛に関連する有害事象として、子宮収縮異常の発現割合が 0.8% (1/125 例) であったことを踏まえ、使用実態下での過強陣痛に関連する有害事象の発現割合が国内第Ⅲ相試験と同程度と仮定した場合に、その発現割合を一定の精度で推定可能な症例数として 400 例と設定した。なお、国内第Ⅲ相試験における胎児機能不全に関連する有害事象の発現割合は 26.4% (33/125 例) であったことから、目標症例数を 400 例とすることで、胎児機能不全について、一定の精度での発現割合の推定並びにリスク因子の探索が可能であると考ええる。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の妊娠末期の子宮頸管熟化不全における熟化の促進に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、妊娠末期の子宮頸管熟化不全に対する処置に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 10 月 7 日

申請品目

[販 売 名] プロウペス腔用剤 10 mg
[一 般 名] ジノプロストン
[申 請 者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 25 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した、本薬の有効性に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性について

機構は、審査報告 (1) で記載した内容に加え、本剤の薬理作用である子宮収縮作用に関連する副作用である過強陣痛や胎児機能不全が発現した場合、母体の死亡はもとより、次世代の死亡や障害に直結する等の重大な転帰に至る可能性があること、及び既承認の PGE₂ の経口剤よりも本剤の方が、子宮における PGE₂ の曝露量が高い可能性もあることも踏まえ、過強陣痛に関する事象や胎児機能不全のリスク管理の方策の一つとして「分娩監視装置による連続モニタリングの実施」の必要性について専門委員に説明し、専門委員より、以下の意見が示された。本剤の投与にあたっては、国内第Ⅲ相試験 (000262 試験及び 000261 試験) 及び現在、本邦での分娩時にとりうる厳格な管理と同等の連続的なモニタリングを実施することが必要と考える。ただし、現在、本邦での分娩時にとりうる厳格な管理である分娩監視装置による連続的なモニタリングが実施される場合、産婦人科診療ガイドラインにも記載されているように、トイレ歩行時等、医師が必要と認めた場合には短時間のモニタリングの一時中断は認められており、正確なモニタリングが実施された状態を継続的に担保する観点からは、装置がモニタリングに適した位置から動いてしまう可能性のある歩行時等、装置を装着したままとせず一度外し、改めて正しく装着を行うべき状況もあることに配慮する必要がある。実際に、国内第Ⅲ相試験 (000262 試験及び 000261 試験) は、例えばトイレ歩行時等、医師が必要と認めた場合には一時的に分娩監視装置を外すことが許容された中で実施されていたことを踏まえると、「分娩監視装置による連続モニタリングの実施」という一時的な中断が許容されないとの誤解を招きかねない表現での注意喚起は妥当とは言えない。以上を考慮して、本剤投与中の分娩監視装置による連続的なモニタリングの方法を添付文書に反映することが適切である。

以上の指摘に対して、機構は、本剤投与中の分娩監視装置による子宮収縮と胎児心拍のモニタリングについて、本剤の有効性及び安全性が示された国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）での規定等を踏まえ、トイレ歩行時等、医師が必要と認めた場合に短時間の一時中断は可能であるが、長時間の中断は行わないことが明確となるような注意喚起を行うよう申請者に求める旨説明し、機構の方針は専門委員から支持された。

また、機構は、分娩監視装置による連続的なモニタリングを含めた本剤投与に伴うリスク管理の方策の適正な実施のためには、医療従事者のみでなく、妊婦の理解と協力が必要であることから、本剤投与に際しては、妊婦に対し、本剤を用いた子宮頸管熟化の必要性及びそれに伴うリスクについて十分な説明を行い、同意を得ることが必要と考える旨説明し、専門委員より、以下の意見が示された。本剤投与に際して、本剤の子宮収縮作用に関連する副作用のリスクとそのリスクを最小化するために必要な方策等について正確かつ十分に説明し、妊婦から同意を得ることが必要であり、その達成に資する妊婦への説明事項をまとめた資料を作成し、医療現場に提供することは有用と考える。また、具体的にどのような説明し同意を得るのかについては、一般的に使用薬剤を含む医療行為の説明と同意の手順は全ての医療機関や患者で一律ではなく、それぞれ状況と目的に応じて整備等されていることを考慮すると、本剤による子宮頸管熟化の処置に際しても妊婦が適切な説明を受けた上で同意に至ることができるよう医療機関等の状況に応じて最適化のための工夫がなされるべきと考えられ、本剤投与に際して妊婦の適切な理解を得る上で、本剤の添付文書（案）のように、画一的に文書を用いて同意を得るということのみを規定することは本質ではない。加えて、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の安全性に関する結果からは、本剤の添付文書にそのような記載を要するとはいえないと考える。

以上の指摘に対して、機構は、本剤投与に際しての妊婦へ説明し同意を得るために活用できる資料等を作成・提供すること、及び添付文書（案）は妊婦へ説明し同意を得る手段を医療現場それぞれで工夫し最適化できるような記載とすることを申請者に求める旨専門委員に説明し、機構の方針は専門委員から支持された。

以上の機構の方針を含め、審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」の項に記載した、過強陣痛及び胎児機能不全に関連する有害事象は本剤の有効性を考慮すると、臨床的に許容可能な程度に管理が可能とした機構の判断、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）で発現した有害事象について本剤の臨床使用において大きな問題となるような新たな事象等は検出されていないとした機構の判断、並びに常位胎盤早期剥離について現時点で本剤の副作用と結論付けることは困難であるとの申請者の説明を妥当とした機構の判断は、いずれも専門委員から支持された。

機構は、以上の内容を踏まえた添付文書（案）の記載、及び妊婦へ説明し同意を得るために活用可能な資料の作成と提供を行うよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。添付文書（案）について、連続的なモニタリングに関する記載は、「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」とし、併せて長時間のモニタリングの中断は行わないよう注意喚起を行う。妊婦への説明及び同意取得に関する記載は、「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」とする。また、妊婦へ説明し同意を得るために活用できる資料の作成・提供を行う。

機構は、申請者の対応は、妥当と判断した。

1.2 効能・効果及び臨床的位置付けについて

専門委員より、以下の意見が示された。機構は「妊娠末期」を本剤の対象とした効能・効果（案）を提示しているが、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の対象とされなかった妊娠週数のうち、妊娠 37 週未満で分娩誘発及び頸管熟化が必要な妊婦では、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の対象とされた妊娠週数（妊娠 37～41 週）で分娩誘発及び頸管熟化が必要な妊婦と比べ、胎児の生育状態が進んでおらず、また、正期産より早い妊娠週数の妊婦では、一般的には、正期産以降の妊娠週数の妊婦と比べて分娩に関わる生理的な状態の変化が進んでいないと考えることから、妊娠 37 週未満の妊婦でも妊娠 37 週以上の妊婦と同様の有効性及び安全性が得られるのか懸念される。妊娠 37 週以前の妊娠高血圧症候群の症例や妊娠 34～36 週での前期破水の症例等では、分娩誘発の適応となることが想定されること（審査報告（1）7.R.1.1.1 参照）を考慮すると、臨床的には、妊娠 37 週未満の妊婦においても本剤による子宮頸管熟化の必要性は高いと考えるが、本剤には薬理作用により胎児機能不全等の副作用が生じる可能性があること、及び妊娠 37 週未満の妊婦に対しても器械的頸管熟化処置が使用可能であり、現在の本邦の医療現場において選択肢が全くない状況ではないことを考慮すると、妊娠 37 週未満の日本人の子宮頸管熟化不全の妊婦において本剤を有効かつ安全に使用できることを裏付ける具体的なエビデンスがないのであれば、本剤の効能・効果は「妊娠末期の子宮頸管熟化不全における熟化の促進」でなく、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）での有効性及び安全性の結果から本剤を推奨できる集団が明確となるようにすることが適切と考える。

機構は、以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）に組み入れた妊娠週数以外の妊娠週数の日本人の子宮頸管熟化不全の妊婦に本剤を投与したときに臨床的に意義のある有効性及び許容されうる安全性が示されることが期待できるのか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。妊娠 36 週以上の妊婦に本剤を最長 24 時間投与した海外臨床試験（Miso-Obs-303 試験）では、680 例に本剤が投与され、そのうち妊娠 36 週の妊婦は 16 例であった。これらの症例において、副作用は胎児に影響する異常分娩（非重篤/中等度）が 1 例に認められたのみで、分娩前（投与開始から児の娩出まで）の副作用の発現割合は 6.3%（1/16 例）であった。症例数が限られていることを考慮すると比較には限界があるが、正期産の妊婦での分娩前の副作用の発現割合（4.2%（28/662 例））と大きな違いはなく、正期産の妊婦と比較して過強陣痛及び胎児機能不全に関連する有害事象の発現リスクが大きくなる傾向は示されなかった。しかしながら、妊娠 36 週の妊婦 16 例における、本剤投与開始 12 時間以内に子宮頸管熟化に成功した妊婦の割合は 6.3%（1/16 例）であり、正期産の妊婦（45.2%（298/659 例¹⁰⁾）と比較して低い割合であった。以上の現時点で得られている情報から、37 週未満の妊婦については、本剤により臨床的に意義のある有効性が期待できること、及びその際の安全性が許容されうることを確認できているとまでは言えない。一方、妊娠 42 週以降の妊婦については、海外臨床試験（Miso-Obs-303 試験）には 2 例が組み入れられたのみであり、当該試験の結果から有効性及び安全性を検討することは困難と考える。しかしながら、正期産（妊娠 41 週）から過期産への変化として胎盤機能低下や羊水過少が生じやすくなることが知られているものの（国立成育医療研究センター産科実践ガイド EBM に基づく成育診療サマリー改訂第 2 版. 診断と治療社; 2014. p79-82）、妊娠 41 週の妊婦と子宮頸管の状態を含めて本剤の作用に影響を及ぼす生理学的な面での違いはないことから、本剤投与に伴うリスクが妊娠 41 週の妊婦と比較して著しく高くなることは想定されず、過期産の妊婦と

10) ベースラインの BS が 4 点を超える又は欠測であった 3 例は集計から除外された。

妊娠 41 週の妊婦で本剤の有効性及び安全性は大きく異ならないと考える。したがって、妊娠 42 週以降の妊婦に対しては、臨床的に意義のある有効性及び許容されうる安全性が期待できると考える。

機構は、専門協議での議論及び申請者の説明を踏まえ、提出された資料に基づき本剤の投与を広く一般に推奨できる集団を明確にする観点から、本剤の効能・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」とすることが適切と判断し、機構の判断は専門委員から支持された。また、妊娠 37 週未満の妊婦においても本剤による子宮頸管熟化に高いニーズがあるとの専門委員の意見を踏まえ、機構は、妊娠 37 週未満の妊婦での本剤の有効性及び安全性並びに適切な用法・用量を速やかに検討することが適切である旨申請者に伝え、申請者は、検討する旨回答した。以上の対応を含む機構の効能・効果及び臨床的位置付けに関する判断は、いずれも専門委員から支持された。

1.3 用法・用量について

専門委員より、機構の用法・用量（案）は「本剤 1 個を後腔円蓋に挿入し、腔後壁と頸管後部との間に横向き（腔に対し垂直方向）に最長 12 時間留置する。」であるが、挿入後（最長）12 時間にわたって「後腔円蓋に横向きに留まっている」ということが確認されていないのであれば、適切ではないとの意見が示された。

機構は、本剤が、挿入後に後腔円蓋に横向きに留まり続けることは確認されていないが、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）では、本剤が規定した部位に規定された向きで挿入され、腔内には留まっていた患者で有効性が検証されたことから、「本剤 1 個を後腔円蓋に挿入し、最長 12 時間腔内に留置する。」に変更し、用法・用量に関連する注意で挿入の仕方の図説を行うことが適切と判断し、以上を含む機構の用法・用量に関する判断は、いずれも専門委員から支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量の変更、及び用法・用量に関連する注意での図説を行うよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 39 に示す安全性検討事項等を設定すること、表 40 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 41 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 39 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・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	・なし	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成と提供

表 41 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における過強陣痛及び胎児機能不全に関連する有害事象の発現状況の把握、並びに胎児機能不全のリスク因子に関する情報収集
調査方法	連続調査方式
対象患者	妊娠 37 週以降の子宮頸管熟化不全患者
観察期間	本剤投与開始から本剤投与終了後 24 時間又は分娩後 2 時間までの長い方の期間
予定症例数	400 例
主な調査項目	・患者背景（年齢、身長、体重、喫煙歴、妊娠週数、既往・合併症、併用薬、併用療法等） ・胎児心拍数及び子宮収縮の評価 ・出産データ（分娩様式〔経膣分娩、帝王切開〕、出産日時、単胎／多胎） ・胎児の状態（アプガースコア（1 分、5 分後）、臍帯血 pH、出生時体重）

1.5 その他

国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）で使用した EDC の設計不備のため、症例報告書（eCRF）の内容が解析に用いたデータベースに正しく反映されていなかったことが審査中に明らかとなり、本申請において提出された治験総括報告書における被験者の妊娠週数に関する情報及びその集計結果が訂正された。これについて、申請者は、妊娠週数が訂正された症例が訂正後の妊娠週数であっても国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）の組み入れ基準に抵触しなかったこと、また、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）では、主要評価項目及び副次評価項目、部分集団解析並びに割付に関して、妊娠週数の情報を利用していないことから、当該変更によって試験結果の有効性及び安全性に関する解釈に影響はないと考えたと説明した。

機構は、今回のような治験薬の評価に用いるデータベースの誤りは試験結果の解釈に影響を及ぼしかねない重大な問題であるが、国内第Ⅲ相試験（000262 試験及び 000261 試験）における妊娠週数の情報の利用に関する申請者の説明も踏まえて本試験における本剤の有効性及び安全性を再度検討し、上記事例は試験結果の有効性及び安全性に関する評価には影響を及ぼしていないものと判断する。

そのほか、本申請においては、申請者が作成した、製造販売承認申請書、添付資料及び照会事項への回答中に不備や誤記等が多く、審査においてそれらに関する事実確認及び是正の作業に多大な時間を要した。機構は、今後の医薬品開発にあたって、申請者は、各種資料等の記載内容の正確性確保も含めた適切な作成ができる手順並びに社内体制を整備する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
42	23	結果的に死亡や後遺症等の重大な転帰に至った症例は認められなかった。	結果的に、 <u>本剤の投与時間が 12 時間以下の症例では、</u> 死亡や後遺症等の重大な転帰に至った症例は認められなかった。
49	3	本剤投与終了後 24 時間又は分娩後 2 時間までの長い方の期間とした。	<u>本剤投与開始から本剤投与終了後 24 時間又は分娩後 2 時間までの長い方の期間とした。</u>

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品としての申請であることから、再審査期間は6年間とすることが適切であり、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・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

[用法・用量]

本剤 1 個を後腔円蓋に挿入し、最長 12 時間腔内に留置する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACOG	American College Of Obstetricians And Gynecologists	米国産婦人科医会
AUC	Area under the concentration-time curve of the analyte	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から投与 t 時間後までの AUC
BMI	Body mass index	体格指数
BS	Bishop score	ビショップスコア
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
eCRF	electronic case report form	—
EDC	Electronic data capture	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH S7A ガイドライン	—	「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号)
ICH S7B ガイドライン	—	「ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」(平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 4 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JW	Japanese white	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	—
MF	—	原薬等登録原簿
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	—
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
PGE ₂	Prostaglandin E2	プロスタグランジン E ₂ 、ジノプロストン
PGF _{2α}	Prostaglandin F2 alpha	プロスタグランジン F ₂ アルファ
PGE _m	13,14-dihydro-15-keto-PGE ₂	13, 14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン E ₂
PT	Preferred term	基本語
SD	Sprague dawley	—
t _{1/2}	Terminal elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time of maximum observed concentration	最高血漿中濃度到達時間
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸収度測定法
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

産婦人科診療ガイドライン	－	産婦人科診療ガイドラインー産科編 2017. 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会編；2017
本剤	－	プロウペス腔用剤 10 mg（申請時：プロペス腔用剤 10 mg）