プロウペス膣用剤 10 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容に対する責任はフェリング・ファーマ株式会社にあり、当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

フェリング・ファーマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1 起原 4
1.5.2 開発の経緯 4
1.5.2.1 非臨床試験及び臨床試験の実施の経緯 6
1.5.2.1.1 非臨床開発 6
1.5.2.1.2 臨床開発 6
1.5.2.2 開発の概略 7
1.5.2.2.1 品質の概要 7
1.5.2.2.2 非臨床試験の概要 7
1.5.2.2.3 臨床試験の概要 8
1.5.3 治験相談等の経緯 16
1.5.4 ジノプロストン膣内留置用製剤の特長及び有用性 16
1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量 16
1.5.6 参考文献 17

表の目次

表 1.5-1 承認申請に用いる臨床試験の一覧 10

図の目次

図 1.5-1 開発の経緯図 7

略語

略語	英語表記	日本語表記
BS	Bishop score	ビショップスコア
CI	Confidence interval	信頼区間
DVI	Controlled-release Dinoprostone Vaginal Insert	ジノプロストン腟内留置用製剤
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
PGE_2	Prostaglandin E_2	プロスタグランジン E_2
PGE_m	Prostaglandin E_2 metabolite	プロスタグランジン E_2 代謝物
SD	Standard deviation	標準偏差

用語の定義

アクティブな分娩	アクティブな分娩は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する
陣痛（発来）	子宮頸管の熟化にかかわらず、60 分間にわたり規則的で明らかな痛みを伴う 10 分間隔の子宮収縮がある場合と定義する
経産婦	経産婦は出産数が 1 以上の場合と定義する
出産歴	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定義する

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 起原

ジノプロストン〔プロスタグランジン E_2（PGE_2）〕は体内の多くの組織で産生される生体分子で、多くの生物学的機能を持つ(1) (2) (3)。産生された組織で、prostaglandin 15-OH dehydrogenase によって 15-keto PGE_2 metabolite に急速に代謝される（推定半減期は 1～3 分）。さらに還元によって 13, 14-dihydro-15-keto-PGE_2 metabolite〔プロスタグランジン E_2 代謝物（PGE_m）〕が産生される。局所での代謝を免れた PGE_2 は肺循環の初回通過効果で急速に消失する（95%が初回通過効果で消失する）(1) (2)。妊娠末期においては、PGE_2 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頸管熟化及び子宮収縮において重要な役割を果たす。子宮頸管熟化は、胎児が産道を通過するために、硬い構造から柔らかくしなやかで、かつ拡張した形態へと変化しなければならない子宮頸管の結合組織の著明なリモデリングを伴う(4) (5) (6)。そのため、PGE_2 は頸管熟化を必要とする妊婦の頸管熟化促進の処置を目的に使用することが検討された。現在、PGE_2 経口剤は分娩誘発剤として、PGE_2 腟用剤は子宮頸管熟化剤として使用されている。

1.5.2 開発の経緯

平成 29 年人口動態統計によれば、日本人の出生数は年間約 95 万人と推定される(7)。また、周産期委員会が行っている周産期統計調査(8)によれば、分娩の 27.8%が誘発促進分娩であったとしている。出生数と分娩数は一致するものではないが、近似した数であると仮定すると、誘発促進分娩が必要とされる患者数は年間約 26 万人と推定される。さらに、上記調査では子宮頸管熟化処置の合計件数は 25821 件（重複あり）と報告されている。報告件数に重複はあるが、この件数が子宮頸管熟化が必要な患者数と近似していると仮定すると子宮頸管熟化が必要な患者数は誘発促進分娩を必要とする患者の 39.3%となるため(8)、国内における患者数は約 10 万人と推定できる。

誘発促進分娩の目的は、自然分娩開始前に子宮収縮を促すことによる経腟分娩の成功である。一般的に医学的又は社会的適応があり、出産を早めるリスクが妊娠を継続するリスクを下回る場合、治療のメリットがあると判断され、誘発促進分娩が行われるが、子宮頸管が熟化していない場合、誘発促進分娩が不成功になりやすい。子宮頸管熟化不全とは、日本産婦人科学会によると、「軟産道強靭のうち、子宮口の機能的強靭、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、分娩が遷延し、続発性微弱陣痛になったり、逆に陣痛が強い場合には、子宮破裂や頸管裂傷の危険性が生じることがある」とされている(9)。臨床的な概念としては、子宮頸管熟化不全は、異常分娩の状態を指すものではなく、分娩が必要とされる時に子宮頸部における分娩準備が整ってない状態、つまり、子宮頸管が十分に開大、展退または軟化していない状態のことを指す(10) (11)。子宮頸管が熟化すると、頸管は軟化、拡大し、誘発促進分娩を成功に導き、また分娩までの時間が減少する(12) (13)。したがって、誘発促進分娩が必要な妊婦に子宮頸管熟化不全が認められる場合、子宮頸管を熟化させることが誘発促進分娩の成功に不可欠となる(14)。

諸外国のガイドラインでは、プロスタグランジン（PG）の経腟投与が子宮頸管熟化促進の標準的な処置となっている。

一方、国内では PG 経腟投与剤は無く、頸管熟化促進には主に器械的な頸管拡張方法が用いられているのが現状である。プラステロン硫酸エステルナトリウムの静脈注射用製剤が、唯一、妊娠末期子宮

頸管熟化不全における熟化の促進の効能・効果で製造販売されているが、誘発促進分娩予定の 2 週間前から、週 2 回の静脈注射による投与が必要であることと、子宮頸管熟化に対する評価が一定でないと評価されている(14)。そのため、国内における子宮頸管熟化促進には器械的方法が使用されていることがほとんどである。一方、器械的な頸管拡張方法は、挿入に痛みを伴い、感染リスクもあるため、国内の医療現場において、海外で標準的な子宮頸管熟化促進の治療方法である PGE_2 経膣投与製剤の開発が強く求められている。

ジノプロストン膣内留置用製剤（Controlled release dinoprostone vaginal insert、DVI、以下、本剤）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。本剤は有効成分として PGE_2 10 mg を含有する平板状の親水性ポリマーとこれを包含する取り出し用のネットで構成される。現在、国内外で妊娠末期の妊婦において使用される PGE_2 製剤の中で、本剤以外に PGE_2 を担体から放出させて投与する薬剤はなく、本剤は PGE_2 を担体から放出する唯一の製剤といえる。本剤は以下の特長を有し、他の投与経路及び剤形（例：ゲル状の膣坐剤、経口剤、及び静脈注射剤）に比べて安全であると考えられる。

- PGE_2 を担体から放出する唯一の製剤であり、12 時間にわたって一定の速度（約 0.3 mg/h）で PGE_2 を持続的に放出するように設計されている。
- 必要に応じて、容易かつ迅速に膣から取り出すことができる。これにより、副作用発生時も PGE_2 の投与を完全かつ迅速に中止することができる。
- 通常は 1 回の適用で十分な薬効を示し、繰り返しの適用や頻回な膣内診の必要がない。

本剤は当初、取り出し用のネットの無い形態（PGE_2 10 mg を含有する厚さが 1.1 mm の親水性ポリマーのみ）で開発され、1989 年に英国で最初に承認された。現行の市販品は、膣腔内からの取り出しを容易にするため、取り出し用のネットを追加するとともに、親水性ポリマーの厚さを 0.8 mm に薄くした製剤である。1995 年に米国で CERVIDIL の販売名で最初に承認されて以降、現在までに、子宮頸管熟化を促進する薬剤として 66 ヵ国以上の国と地域で承認されている。厚さが 0.8 mm の製剤は 1.1 mm のものよりも PGE_2 の放出速度が速く、投与後 12 時間まで PGE_2 を約 0.3 mg/h で長時間にわたり持続的に放出することが確認されている［2.7.6.6 個々の試験のまとめ］。2008 年以降、1.1 mm の製剤は販売されておらず、すべて 0.8 mm の製剤へ置き換えられている。臨床試験における本剤（厚さ 0.8 mm 及び 1.1 mm を含む）の投与例は 4171 例あり（表 1.5-1）、現行の製剤の市販後使用例は約 20 年間で約 1340 万人にのぼると推定されている（2013 年 Periodic Safety Update Report）。前述のとおり PG の経膣投与は海外では過去数十年間にわたり使用されており、頸管熟化促進のための標準的な処置と位置付けられており、本剤はその代表的な薬剤の 1 つである。

一方、国内では、PG 膣投与剤は未承認である。過去に本剤の開発権を保有していた企業によって、1999~2000 年にかけて子宮頸管熟化不全の妊娠末期の妊婦を対象に臨床薬理試験 2 試験（63-PG-CP-01 及び 63-PG-CP-02）が、本剤（0.8 mm）を使用して実施された。両試験により、本剤の PGE_2 放出速度は日本人被験者集団においても海外の臨床試験で報告されている結果と同程度であることが確認された［2.7.6.9 個々の試験のまとめ］［2.7.6.10 個々の試験のまとめ］。また PGE_2 の頸管熟化薬としての有効性が確認され、開発可能性が示唆された。しかしながら、社会的背景により当時の開発会社は本剤の開発を断念している。

今回、フェリング・ファーマ株式会社は、頸管熟化促進の適応を有する経膣投与剤の医療上の必要性が高いこと、及び医療現場において本剤の要望が高まっていることを考慮し、海外では有効性及び安全性ならびに高い利便性が示されている本剤を妊娠末期の子宮頸管熟化不全における熟化促進のための薬剤として開発することを計画した。

1.5.2.1 非臨床試験及び臨床試験の実施の経緯

1.5.2.1.1 非臨床開発

本剤の経膣投与における非臨床試験は、過去に本剤の開発権を保有していた企業である、[redacted]株式会社（旧、[redacted]株式会社）や[redacted]社（旧、[redacted] (Scotland)社）等によって、1980 年代から 2000 年初頭にかけて実施された。具体的には、主に膣内投与における、PGE_2の効力を裏付ける試験及び一般薬理試験、PGE_2及び親水性ポリマーの薬物動態試験、PGE_2、親水性ポリマー及び取り出し用ネットの毒性試験である。

なお、国内で本剤の有効成分であるPGE_2の経口製剤、PGE_2錠 0.5 mg が「妊娠末期における陣痛誘発並びに陣痛促進」を効能・効果として承認され、1984 年から製造販売されている。したがって、PGE_2は日本人妊婦に 30 年以上にわたり臨床使用されてきており、全身曝露を介したPGE_2の安全性プロファイルは日本においても確立されていると考えられる。

1.5.2.1.2 臨床開発

国内では、頸管熟化不全における熟化促進を効能・効果とした本剤の開発に際し、試験計画及び臨床データパッケージの妥当性について、医薬品医療機器総合機構と 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に対面助言（薬機審長第[redacted] 号 平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）を実施した。その結果を踏まえて、本剤の申請データパッケージを構築した。

国内では、日本人及び非日本人女性を対象に薬物動態、安全性及び忍容性の評価した第 I 相試験（000228）、妊娠 37 週 0 日以上 41 週 0 日未満でビショップスコア（BS）4 点以下の妊婦を対象に有効性及び安全性を評価した非盲検、第Ⅲ相試験（000261）、妊娠 41 週 0 日以上 41 週 6 日以下で BS 4 点以下の妊婦を対象に有効性及び安全性を評価したプラセボ対照、二重盲検、第Ⅲ相試験（000262）を評価試験とした。また、1980～2000 年代に国内外で実施された以下の臨床試験 28 試験を参考資料として臨床データパッケージを構築した。なお、参考資料とした 28 試験のうち、ミソプロストール膣内留置用製剤（MVI）と本剤を比較した MISO-OBS-004 試験及び MISO-OBS-303 試験を除く 26 試験は報告書のみの入手であり、解析報告書及び解析データ等は入手できていない。

- 臨床薬理試験（0.8 mm）：101-201 試験、101-601 試験、101-701 試験、PRO-001 試験、L004ZPI/0001 試験、63-PG-CP-01 試験（国内）、63-PG-CP-02 試験（国内）
- 二重盲検プラセボ対照試験（0.8 mm）：101-801 試験、101-003 試験、101-103 試験（二重盲検相及びクロスオーバー相）、101-107 試験
- 実薬対照試験（0.8 mm）：MISO-OBS-004 試験、MISO-OBS-303 試験、PRO-002/003/004/005 試験
- 非盲検試験（0.8 mm）：101-003 試験（非盲検相）、101-105 試験、101-113 試験

- 非盲検試験及びその他の臨床薬理試験（1.1 mm）：101-100 試験、101-100 試験（小児追跡試験）、101-101 試験、101-104 試験、101-109 試験、101-401 試験、101-501 試験、101-550 試験
- 第Ⅳ相市販後臨床試験：FE 999901 CS01 試験
- 第 IV 相市販後調査：PRO-95-001 試験、UK/89/PRO-01 試験

開発の経緯図（申請資料中で評価資料と位置付けた試験の経緯）を図 1.5-1 に示す。

		添付資料番号	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
臨床	治験相談		[redacted]									
	第Ⅰ相	5.3.3.1-1										
	第Ⅲ相	5.3.5.1-1										
	第Ⅲ相	5.3.5.2-1										

図 1.5-1　　開発の経緯図

1.5.2.2　　開発の概略

1.5.2.2.1　　品質の概要

製造販売承認申請製剤は海外で市販されている製剤と同一製剤である。

本剤は、ジノプロストンを 10 mg 含有する平板状のハイドロゲルポリマーとこれを包含する取出し用紐で構成されている。ハイドロゲルポリマーからジノプロストンを持続的に放出する製剤を目指し、製剤設計された。

原薬は EP 収載品である。また、本剤の規格及び試験方法は、実測値、安定性試験及びロット分析の結果並びに平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 568 号「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」に加え、[redacted] 社が海外で設定している規格及び試験方法を考慮して設定した。

製剤の安定性は、長期保存試験（–25～–10°C）を実施して評価した。長期保存試験については 36 ヵ月までの安定性を確認している。

1.5.2.2.2　　非臨床試験の概要

In vitro ウサギ子宮頸管線維芽細胞、妊娠ラット及び妊娠ヒツジを用いた効力を裏付ける試験において、PGE_2 の子宮頸部熟化作用が確認された。一般薬理試験において認められた作用は、すべて PGE_2 の既知の作用であり、さらに、作用が認められた投与量は臨床用量の数倍に相当する用量であったことなどを考慮すると、本剤の経腟投与によって、新たな安全性上の問題が生じる懸念はないものと考えられた。

ラットに ^{3}H-PGE_2 を含有する本剤を経腟投与した時、子宮、胎児及び胎盤への放射能の移行はわずかであった。一方で、全身循環に吸収された PGE_2 は速やかに不活化され、既知の PG と同様に排泄さ

れることが示された。また、^{14}C で放射性標識した親水性ポリマーを経口投与した時、親水性ポリマーは組織に吸収されず、経膣投与でも吸収されないと考えた。。

PGE_2 のラット及びイヌにおける単回及び反復膣内投与毒性試験の結果、本剤を臨床使用するうえで懸念される新たな毒性所見は認められなかった。PGE_2 の復帰突然変異試験及びマウス小核試験は陰性であった。染色体異常試験では染色体の構造異常の増加が認められたが、これは非生理的な高濃度において認められた変化であった。生殖発生毒性試験では、高用量で母動物及び出生児に対する影響が認められたが、無毒性量と臨床用量には放出速度換算で約 8 倍の乖離が認められた。局所刺激性試験では、病理組織学的検査において、細胞浸潤及び浮腫が認められたが、軽度かつ無処置群でも認められる変化であり、投与後に回復傾向が認められた。

親水性ポリマー及びポリエステル製の取り出し用ネットに関して、膣粘膜刺激性試験を含む種々の毒性試験を実施した結果、問題となる毒性は認められなかった。

1.5.2.2.3　　臨床試験の概要

国内での PGE_2 10 mg を含有した本剤の開発に際し、妊娠末期の日本人妊婦に対し、PGE_2 10 mg を含有する本剤の 12 時間適用の妥当性を確認するために、健康な非妊婦の日本人及び非日本人女性を対象として国内第 I 相試験（000228）を実施し日本人及び非日本人の薬物動態を検討した。適用前観察期間の平均血漿中 PGE_2 濃度及び平均血漿中 PGE_m 濃度は、日本人群及び非日本人群で同程度であった。日本人群及び非日本人群の適用後 24 時間（適用期間 12 時間及び適用後観察期間 12 時間）の平均血漿中 PGE_2 濃度及び平均血漿中 PGE_m 濃度－時間プロファイルは類似していた。日本人群の PGE_2 のベースライン値で補正した AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} 及び $t_{1/2}$ は 、非日本人群と比べて低く、t_{max} は高かった。AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ の平均値±標準偏差（SD）の分布は両群間でオーバーラップしていたが、評価可能例数が少なかったため、AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ について両群間の類似性は評価できなかった。$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} 及び t_{max} の平均値±SD の分布は両群間でオーバーラップしており、本剤適用時の日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示された。また、日本人群の PGE_m のベースライン値で補正した AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}t}$、及び C_{max} は、非日本人群と比べて低かったが、意味のある差ではなかった。両群間の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は同程度であった。AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値±SD の分布は両群間でオーバーラップしており、本剤適用時の日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示された。日本人女性における PGE_2 及び PGE_m の薬物動態プロファイルは非日本人女性と類似しており、本剤の薬物動態の差はなく、PGE_2 及び PGE_m の薬物動態プロファイルに内因性民族的要因は影響しないことが確認できた。さらに、本試験では、日本人及び非日本人のいずれにも有害事象は認められず、本剤の忍容性は良好であり、安全性の面からも民族的要因の影響はないことが示された。

国内第 I 相試験（000228）の結果を踏まえ、子宮頸管熟化が必要な妊娠 37 週以上 41 週未満の日本人妊婦に対し非盲検下で実施した国内第Ⅲ相試験（000261）では、適用後 12 時間以内の本剤の子宮頸管熟化成功率（調整済み割合）は 57.4%〔95%信頼区間（CI）（45.5,69.2）〕であり、その 95%信頼区間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。また、出産歴別にみると、初産婦の子宮頸管熟化成功率は 50.0%〔95%CI（35.2,64.8）〕、経産婦では 72.7%〔95%CI（52.1,93.3）〕であり、初産婦と比べて経産婦で高かったが、子宮頸管熟化の差は、一般的に初産婦と経産婦では分娩過程でも差が見られることから、予測されているものであった。

適用後 6 時間の血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGE_m 濃度は、いずれもベースラインから増加した。また、試験期間中、血漿中 PGE_2 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。試験期間中に認められた有害事象は、出産過程でよく見られる既知の事象であり、安全性上新たに懸念すべき事象は認められず、本剤の忍容性は高いと判断した。本剤の最長 12 時間の適用により、これまでの海外試験と比べ、同程度の子宮頸管熟化成功率が得られ、また、妊婦、胎児及び新生児に対する忍容性は良好であった。子宮頸管熟化が必要な妊娠末期（妊娠 37 週以上 41 週未満）の日本人妊婦に対する本剤の有効性及び安全性が示された。

子宮頸管熟化が必要な妊娠 41 週の日本人妊婦に対しプラセボを対照に実施した国内第Ⅲ相試験（000262）では、適用後 12 時間以内の子宮頸管熟化成功率（調整済み割合）は、本剤群 48.9%〔95%CI（37.8,59.9）〕、プラセボ群 14.5%〔95%CI（3.4,25.7）〕であった。プラセボ群との投与群間差は 34.3%〔95%CI（18.6,50.0）〕であり、群間差の 95%CI の下限が 0 を超えており、本剤のプラセボに対する優越性が示された。適用後 12 時間以内の初産婦での子宮頸管熟化成功率は、46.6%〔95%CI（34.4,58.7）〕、経産婦は、59.5%〔95%CI（29.6,89.5）〕であり、初産婦及び経産婦ともにプラセボより有意に高い子宮頸管熟化成功率が得られた。適用後 12 時間以内の子宮頸管熟化成功率は、初産婦と比べ経産婦が多かったが、子宮頸管熟化の差は、一般的に初産婦と経産婦では分娩過程でも差が見られることから、予測されているものであった。試験期間中に認められた有害事象は、出産過程でよく見られる既知の事象であり、安全性上新たに懸念すべき事象は認められず、本剤の忍容性は高いと判断した。

本剤の最長 12 時間の適用によりプラセボより有意に高い子宮頸管熟化成功率が得られ、本剤のプラセボに対する優越性が示された。また、これまでの海外試験と同程度の子宮頸管熟化成功率であり、妊婦、胎児及び新生児に対する忍容性は良好であった。子宮頸管熟化が必要な妊娠末期（妊娠 41 週）の日本人女性に対する本剤の有効性及び安全性が示された。

本申請の臨床データパッケージとした臨床試験の一覧を表 1.5-1 に示した。

表 1.5-1　　承認申請に用いる臨床試験の一覧

資料区分 実施地域	試験番号	試験の 主要目的	試験 デザイン	試験薬	被験 者数	最大適用 時間	対象被験者 主な選択基準	主な評価項目	添付資料 番号
評価 国内	000228	薬理	非盲検	DVI 0.8 mm ネットあり	20	12	20-40 歳 非妊婦	血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度 安全性	5.3.3.1-1
評価 国内	000261	有効性安全性	非盲検	DVI 0.8 mm ネットあり	68	12	20 歳以上 妊娠週数 37 週以上 41 週未満 BS≤ 4	治療成功率 [a] 子宮頸管熟化成功した初産婦及び経産婦の割合 経腟分娩に至った被験者の割合 BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合 帝王切開を行った被験者の割合 子宮収縮薬を使用した被験者の割合とその投与量 器械的頸管熟化処置を実施した被験者の割合 器械的頸管熟化処置時間 陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者の割合 アクティブな分娩開始までの時間 胎児娩出までの時間 血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度 安全性	5.3.5.2-1
評価 国内	000262	有効性安全性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検	DVI 0.8 mm ネットあり	113	12	20 歳以上 妊娠週数 41 週 BS≤ 4	治療成功率 [a] 子宮頸管熟化成功した初産婦及び経産婦の割合 経腟分娩に至った被験者の割合 BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合 帝王切開を行った被験者の割合 子宮収縮薬を使用した被験者の割合とその投与量 器械的頸管熟化処置を実施した被験者の割合 器械的頸管熟化処置時間 陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者の割合 アクティブな分娩開始までの時間 胎児娩出までの時間 安全性	5.3.5.1-1
参考 海外	101-201	薬理	非盲検	DVI 0.8 mm ネットなし	24	8	18-40 歳 妊娠週数≥ 38 週 BS≥ 5	PGE_2 放出速度 血漿中 PGE_m 濃度 治療成功率 [b] 安全性	5.3.4.2-1

表 1.5-1　　承認申請に用いる臨床試験の一覧（続き）

資料区分 実施地域	試験番号	試験の 主要目的	試験 デザイン	試験薬	被験 者数	最大適用 時間	対象被験者 主な選択基準	主な評価項目	添付資料 番号
参考 海外	101-601	薬理	非盲検	DVI 0.8 mm ネットなし	31	12	18-40 歳 妊娠週数≥ 38 週 BS≤ 4	PGE_2 放出速度 血漿中 PGE_m 濃度 治療成功率 [b] 安全性	5.3.4.2-2
参考 海外	101-701	薬理	非盲検	DVI 0.8 mm ネットなし及び ネットあり	63	12	18-40 歳 妊娠週数≥ 38 週 BS≤ 4	PGE_2 放出速度 治療成功率 [b] 安全性	5.3.4.2-3
参考 海外	PRO-001	薬理	非盲検	DVI 0.8 mm ネットあり	68	24	≥ 18 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 6	PGE_2 放出速度 前期破水した被験者での PGE_2 放出速度 安全性	5.3.4.2-4
参考 海外	L004ZPI/0001	薬理	非盲検	DVI 0.8 mm 又は 1.1 mm ネットあり	184 0.8 mm：90 1.1 mm：94	24	≥ 16 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 6	PGE_2 放出速度 陣痛発来、分娩までの時間 BS 増加≥ 3 の被験者の割合 オキシトシン投与した被験者の割合 オキシトシンの平均投与量 安全性	5.3.4.2-5
参考 海外	63-PG-CP-01	薬理	非盲検	DVI：[redacted]-63[c] 0.8 mm ネットあり	9	12	20-40 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 4	PGE_2 放出速度 血漿中 PGE_m 濃度 治療成功率 [b] 安全性	5.3.4.2-6
参考 海外	63-PG-CP-02	薬理	非盲検	DVI：[redacted]-63[c] 0.8 mm ネットあり	30	12	20-40 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 4	PGE_2 放出速度 血漿中 PGE_m 濃度 治療成功率 [b] 安全性	5.3.4.2-7
参考 海外	MISO-OBS-004	MVI の 有効性 及び 安全性	無作為化 実薬対照 二重盲検	DVI 0.8 mm ネットあり 又は MVI 100 又は 50 μg	1308	24	≥18 歳 妊娠週数≥ 36 週 mBS[d]≤ 4	経腟分娩までの平均時間 帝王切開率	5.3.5.1-2

表 1.5-1　　承認申請に用いる臨床試験の一覧（続き）

資料区分 実施地域	試験番号	試験の 主要目的	試験 デザイン	試験薬	被験 者数	最大適用 時間	対象被験者 主な選択基準	主な評価項目	添付資料 番号
参考 海外	MISO-OBS-303	MVI の 有効性 及び 安全性	無作為化 実薬対照 二重盲検	DVI 0.8 mm ネットあり 又は MVI 200 µg	1358	24	≥18 歳 妊娠週数≥ 36 週 mBS[d]≤ 4	経腟分娩までの平均時間 帝王切開率	5.3.5.1-3
参考 海外	101-003 クロスオーバー相	有効性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 非盲検	DVI 0.8 mm ネットなし 又はプラセボ DVI 0.8 mm ネットなし	371 142	12 12	≥ 18 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 4 101-003 のプラセボ群における治療不成功例	治療成功率 [b] オキシトシンを投与した被験者の割合 陣痛発来、分娩までの時間 帝王切開率 安全性	5.3.5.1-4
参考 海外	101-103	有効性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検	DVI 0.8 mm ネットなし 又はプラセボ	81	12	≥ 18 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 4	治療成功率 [b] オキシトシンを投与した被験者の割合 陣痛発来、分娩までの時間 帝王切開率 安全性	5.3.5.1-5
参考 海外	101-801	有効性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検	DVI 0.8 mm ネットあり 又はプラセボ	206	12	≥ 15 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 4	治療成功率 [b] オキシトシンを投与した被験者の割合 分娩までの時間 安全性	5.3.5.1-6
参考 海外	PRO-002/003/004/005	有効性	非盲検	DVI 0.8 mm ネットあり 又は PGE_2 含有ゲル製剤 0.5, 1, 又は 2 mg	476	24	≥18 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 4	両群の治療成功率 [b] 安全性	5.3.5.1-7

表 1.5-1　　承認申請に用いる臨床試験の一覧（続き）

資料区分 実施地域	試験番号	試験の 主要目的	試験 デザイン	試験薬	被験 者数	最大適用 時間	対象被験者 主な選択基準	主な評価項目	添付資料 番号
参考 海外	101-109[e]	安全性	非盲検	DVI 1.1 mm ネットなし DVI の反復適用又は、DVI 取り出し後オキシトシン投与[g]	27	24	16-40 歳 妊娠週数≥ 38 週 BS≤ 6	－	5.3.5.1-8
参考 海外	101-100[e]	安全性	非盲検	DVI 1.1 mm ネットなし PGE_2 5 mg 又は 10 mg ウィテップゾール PGE_2膣ペッサリーPGE_2 2.5 mg 又は 5 mg	195	分娩第I期まで	妊娠週数≥ 38 週 BS 4-8	－	5.3.5.1-9
参考 海外	101-100[e] 小児調査	安全性	レトロスペクティブ	－	31	－	101－100 試験の出生児	－ 小児の追跡調査	5.3.5.1-10
参考 海外	101-003 非盲検相	有効性	非盲検	DVI 0.8 mm ネットなし	67	12	≥18 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS 5-6	治療成功率[b] 陣痛発来、分娩までの時間 オキシトシンの必要性 安全性	5.3.5.2-2
参考 海外	101-105	有効性 安全性	非盲検	DVI 0.8 mm ネットなし	6	8	18-40 歳 妊娠週数≥ 38 週 BS≤ 4	陣痛発来及び分娩までの時間 BS の増加 オキシトシンの必要性 安全性	5.3.5.2-3
参考 海外	101-113	有効性	非盲検	DVI 0.8 mm ネットなし	67	12	≥ 18 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 4	治療成功率[b] 陣痛発来、分娩までの時間 オキシトシンの必要性 帝王切開の必要性 安全性	5.3.5.2-4

表 1.5-1　　承認申請に用いる臨床試験の一覧（続き）

資料区分 実施地域	試験番号	試験の 主要目的	試験 デザイン	試験薬	被験 者数	最大適用 時間	対象被験者 主な選択基準	主な評価項目	添付資料 番号
参考 海外	101-101[e]	安全性	非盲検	DVI 1.1 mm ネットなし	33	8	16-40 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 4	－	5.3.5.2-5
参考 海外	101-104[e]	安全性	非盲検	プラセボ 1.1 mm 取り出し紐付 [f]	5	8	18-40 歳	製剤の取り出しやすさの評価	5.3.5.2-6
参考 海外	101-401[e]	安全性	非盲検	DVI 1.1 mm ネットあり	27	8	18-40 歳 妊娠週数≥ 38 週 BS≤ 6	－	5.3.5.2-7
参考 海外	101-501[e]	安全性	非盲検	DVI 1.1 mm ネットなし	24	8	18-40 歳 妊娠週数≥ 38 週 BS≤ 6	－	5.3.5.2-8
参考 海外	101-550[e]	安全性	非盲検	DVI 1.1 mm ネットあり	111	12	18 歳以上 BS≤ 6	製剤を取り出した者及び被験者が、取り出しやすさ及び不快感を 4 段階で評価	5.3.5.2-9
参考 海外	101-107[h]	安全性	無作為化 プラセボ対照 二重盲検	DVI 0.8 mm ネットなし 又はプラセボ	21	12	≥ 18 歳 妊娠週数 6-12 週	－	5.3.5.4-1
参考 海外	FE 999901 CS01[h]	有効性 安全性	非盲検	DVI 0.8 mm ネットあり又は オキシトシン	168	24	≥ 18 歳 妊娠週数≥ 38 週	経腟分娩した被験者の割合 帝王切開した被験者の割合	5.3.5.4-2
参考 海外	UK/89/PRO-01[e]	安全性	市販後	DVI 1.1 mm ネットあり又は なし	201	12	≥ 18 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 4	BS の増加≥ 3 点 陣痛発来までの時間 分娩時間 分娩様式 オキシトシン及び人工破膜の必要性 麻酔 子宮過緊張及び合併症の発現率 新生児の状態、アプガースコア及び体重	5.3.6-1

表 1.5-1　　承認申請に用いる臨床試験の一覧（続き）

資料区分 実施地域	試験番号	試験の 主要目的	試験 デザイン	試験薬	被験 者数	最大適用 時間	対象被験者 主な選択基準	主な評価項目	添付資料 番号
参考 海外	PRO. 95. 001[e]	安全性	市販後	DVI 1.1 mm Prostine ゲル又は錠剤 Prepidil 人工破膜及びオキシトシン	2399	－	－	安全性：母体、胎児及び新生児の有害事象 陣痛開始の日時 分娩の日時 破水について：人工破膜又は自然破水 BS 分娩様式	5.3.6-2

BS：ビショップスコア
a：治療成功は、本剤適用後 12 時間以内に BS が 7 点以上又は経腟分娩のいずれかに至った場合とした。
b：治療成功は、最大適用時間内に以下 3 つの複合エンドポイントのいずれかが達成できた場合とした。1) 経腟分娩、2) BS が 6 点以上、3) BS のベースラインからの増加が 3 点以上。ただし、101-201 試験では、観察期間が 8 時間であることから、次のいずれかが達成できた場合を治療成功と定義した。1) 8 時間以内の経腟分娩、2) BS のベースラインからの増加が 3 点以上。
c：[redacted]-63 は試験実施当時、本製剤の開発権を保有していた企業によって独自に決められた治験薬番号であるが、ジノプロストン腟内留置用製剤と同一のものである。
d：改訂ビショップスコア（mBS）
e：日本で製造販売承認申請の対象とする治験薬と特性の異なる製剤を使用していることから、安全性の結果のみを参考とした。
f：当該試験では取り出し用の紐を取り付けた治験薬を使用したが、これは他の試験で使用した又は、国内試験で使用予定の治験薬の取り出し用ネットとは異なるものである。
g：本製剤適用後 12 時間に治療不成功（BS が 8 点以下）と判定された被験者を、本製剤をさらに 12 時間留置する群と本製剤を取り出してオキシトシンを投与する群とに無作為に割付けた。
h：当該試験の目的及び対象が日本での製造販売承認申請にあたって予定される効果・効能と異なるため本剤の安全性の参考資料としてのみ使用した。

1.5.3 治験相談等の経緯

ジノプロストン腟内留置用製剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。詳細は［2.5 臨床に関する概括評価］に示す。

- [redacted]相談（オーファン以外）：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]

1.5.4 ジノプロストン腟内留置用製剤の特長及び有用性

ジノプロストン腟内留置用製剤は以下の特長及び有用性を有することが示されている。

- 子宮頸管の熟化を促進する
- 経腟分娩までの時間を短縮する
- 器械的熟化処置に比べ痛みを伴わず妊婦に対する侵襲度が低い
- 子宮収縮薬の使用頻度及び投与量を減少できる
- 副作用発現時に安全かつ迅速に投与を中止できる
- 投与が簡便であり、取り出しも容易である

以上より、子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の日本人女性に対して、ジノプロストン腟内留置用製剤による頸管熟化の促進による臨床的ベネフィットが確認できた。また、新たに重要な安全性上の懸念は認められず、安全性の高い薬剤であることが示された。

ジノプロストン腟内留置用製剤は、妊娠末期の子宮頸管熟化が必要な女性の分娩時の時間的及び身体的負担を軽減し、医療上の利便性も向上することから、医療上の有益性に大きく寄与すると考えられる。

1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量

ジノプロストン腟内留置用製剤のこれまでに得られた試験成績から、日本人の妊娠末期の子宮頸管熟化が必要な妊婦に対するジノプロストン腟内留置用製剤の有効性及び安全性が示され、臨床上の高い有用性が認められたことから、以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【一般名】ジノプロストン

【申請区分】新投与経路医薬品

【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 個を後腟円蓋に挿入し、最長 12 時間腟内に留置する。

1.5.6 参考文献

(1) Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF. Physiology of Labor. Williams Obstetrics. Appleton-Century-Crofts, Conn; 1985. 295-321p.

(2) Rall TW, Schliefer LS. Oxytocin, prostaglandin, ergot alkaloids, and other drugs; tocolytics agents, The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. MacMillan, Publ. Co. 1985. 926–45p.

(3) Casey ML, MacDonald PC. The initiation of labor in women: Regulation of phospholipid and arachidonic acid metabolism and of prostaglandin production. Semin Perinatol. 1986;10:270–5.

(4) Bryman I, Lindblom B, Norstrom A. Extreme sensitivity of cervical musculature to prostaglandin E_2 in early pregnancy. Lancet. 1982 Dec 25;2(8313):1471.

(5) Thiery M. Induction of labor with prostaglandins. Human Parturition. Boston. Keirse MJNC, Anderson ABM, and Gravenhorst JB. Martinus Nijhoff Publ; 1979. 155–64p.

(6) Thiery M. Amy JJ. Induction of labor with prostaglandins. Advances in Prostaglandin Research. Prostaglandin and Reproduction, Karim SMM. MTP; 1975. 149–228p.

(7) 厚生労働省編. 平成 29 年（2017）人口動態統計（確定数）の概況. Available from URL:http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/index.html. Accessed November 18, 2018.

(8) 日本産科婦人科学会. 周産期委員会報告書. 日産婦誌 71(6): 862-88. 2019.

(9) 高木 耕一郎. D. 産科疾患の診断・治療・管理, 10. 異常分娩の管理と処置. 日産婦誌 61(10); 484-90. 2009.

(10) 上妻志郎, 武谷雄二. プリンシプル産科婦人科学 2 産科編 産科学の基本 2.分娩の生理 2.産道: メジカルビュー社. 2014; 119-36.

(11) 岡本愛光監修: ウイリアムス産科学原著 24 版: 南山堂. 2015; 488 - 519.

(12) 斎藤 良治, 橋本 哲司. 難産道強靭の臨床. 日産婦誌 49(4); 83-6. 1997.

(13) 田中 啓. 陣痛発来と分娩遷延・停止のメカニズム. ペリネタルケア 2018; 37(8): 12-6.

(14) 上妻志郎, 武谷雄二. プリンシプル産科婦人科学 2 産科編周産期の処置と手術 3. 分娩誘発法: メジカルビュー社. 2014; 633-8.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6.1 外国における承認状況 3

1.6.2 外国の添付文書 4

1.6.2.1 英国添付文書（Summary of Product Characteristics） 4
1.6.2.2 英国添付文書日本語訳 10
1.6.2.3 米国添付文書原文 16
1.6.2.4 米国添付文書日本語訳 27

1.6.3 企業中核データシート（CCDS） 37

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT 37

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION (1) 37

3. PHARMACEUTICAL FORM 37

4. CLINICAL PARTICULARS 37

4.1 Therapeutic indications 37
4.2 Posology and method of administration 37
4.3 Contraindications 39
4.4 Special warnings and precautions for use 39
4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction 40
4.6 Fertility, pregnancy and lactation 40
4.7 Effects on ability to drive and use machines 41
4.8 Undesirable effects 41
4.9 Overdose 42

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES 43

5.1 Pharmacodynamic properties 43
5.2 Pharmacokinetic properties 43
5.3 Preclinical safety data 43

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS 43

6.1 List of excipients 43
6.2 Incompatibilities 44
6.3 Shelf life 44
6.4 Special precautions for storage 44
6.5 Nature and contents of container <and special equipment for use, administration or implantation> 44
6.6 Special precautions for disposal <and other handling> 44

REFERENCES 45

1.6.1 外国における承認状況

本剤は、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、現在、65 の国又は地域で承認されている。（表 1.6- 1）

表 1.6- 1 本剤の承認状況（2018 年 9 月現在）

国　名	承認日	国　名	承認日	国　名	承認日
アメリカ合衆国	1995/3/30	オーストラリア	2001/12/12	香港	2012/8/2
メキシコ	1996/1/1	南アフリカ共和国	2002/9/25	ベトナム	2013/4/1
スウェーデン	1996/12/13	グアテマラ	2002/12/23	ヨルダン	2013/9/15
カナダ	1997/4/7	ニュージーランド	2003/1/9	トリニダード・トバゴ	2013/12/27
コスタリカ	1997/6/19	レバノン	2004/4/23	オマーン	2014/7/7
オーストリア	1997/11/4	ナミビア	2004/8/18	台湾	2014/7/21
デンマーク	1997/11/17	トルコ	2004/11/9	クウェート	2014/8/17
オランダ	1997/12/5	ブラジル	2005/3/31	カタール	2014/12/11
ルクセンブルク	1997/12/10	ホンジュラス	2006/2/15	バーレーン	2015/5/4
ベルギー	1998/4/27	エルサルバドル	2006/5/4	エジプト	2016/1/21
ポルトガル	1998/5/15	マルタ	2006/10/30	インド	2016/6/1
ギリシャ	1998/7/10	韓国	2006/7/31	マカオ	N.D.
イタリア	1998/9/3	パナマ	2007/6/13	クロアチア	2018/5/25
フランス	1999/2/3	ウルグアイ	2007/11/8	ラトビア	2018/6/5
チリ	1999/6/8	コロンビア	2008/4/2	チェコ	2018/6/27
スイス	1999/6/29	リビア	2008/4/13	フィンランド	2018/7/2
アラブ首長国連邦	1999/7/4	サウジアラビア	2009/4/8	エストニア	2018/7/3
スペイン	1999/7/15	アルゼンチン	2010/3/3	ポーランド	2018/7/3
イスラエル	1999/11/11	マレーシア	2011/4/22	アイルランド	2018/7/6
中国	2001/1/1	シンガポール	2011/7/4	リトアニア	2018/7/30
ドイツ	2001/2/2	フィリピン	2011/12/19	ブルガリア	2018/8/21
イギリス	2001/2/15	エクアドル	2012/6/28	ノルウェー	2018/8/31

1.6.2 外国の添付文書

以下に、英国での添付文書（Summary of Product Characteristics; SPC）の原文と日本語訳、並びに米国添付文書の原文とその日本語訳を示す。なお、翻訳にあたり、MedDRA バージョン 21.1 を参照した。

1.6.2.1 英国添付文書（Summary of Product Characteristics）

1. Name of the medicinal product
PROPESS 10mg vaginal delivery system

2. Qualitative and quantitative composition
Each vaginal delivery system consists of a non-biodegradable polymeric drug delivery device containing 10mg dinoprostone (Prostaglandin E_2) dispersed throughout its matrix.

For the full list of excipients, see section 6.1

3. Pharmaceutical form
Vaginal delivery system

PROPESS is presented as a thin, flat semi-transparent polymeric vaginal delivery system which is rectangular in shape with rounded corners contained within a knitted polyester retrieval system.

4. Clinical particulars
4.1 Therapeutic indications
Initiation of cervical ripening in patients, at term (from 37 completed weeks of gestation).

4.2 Posology and method of administration
Posology

One vaginal delivery system is administered high into the posterior vaginal fornix.

The vaginal delivery system should be removed after 24 hours irrespective of whether cervical ripening has been achieved.

A dosing interval of at least 30 minutes is recommended for the sequential use of oxytocin following the removal of the vaginal delivery system.

Paediatric population

The safety and efficacy of PROPESS in pregnant women aged less than 18 years has not been established. No data are available.

Method of administration

Administration

PROPESS should be removed from the freezer just prior to the insertion. No thawing is required prior to use.

There is a “tear mark” on the side of the foil sachet. Open the package along the tear mark across the top of the sachet. Do not use scissors or other sharp objects which may cut the retrieval system.

The vaginal delivery system should be inserted high into the posterior vaginal fornix using only small amounts of water soluble lubricants to aid insertion. After the vaginal delivery system has been inserted, the withdrawal tape may be cut with scissors always ensuring there is sufficient tape outside the vagina to allow removal. No attempt should be made to tuck the end of the tape into the vagina as this may make retrieval more difficult.

The patient should be recumbent for 20 minutes to 30 minutes after insertion. As dinoprostone will be released continuously over a period of 24 hours, it is important to monitor uterine contractions and fetal condition at frequent regular intervals.

Removal

The vaginal delivery system can be removed quickly and easily by gentle traction on the retrieval tape.

It is necessary to remove the vaginal delivery system to terminate drug administration when cervical ripening is judged to be complete or for any of the reasons listed below.

1. Onset of labour. For the purposes of induction of labour with PROPESS, the onset of labour is defined as the presence of regular painful uterine contractions occurring every 3 minutes irrespective of any cervical change. There are two important points to note:

(i) Once regular, painful contractions have been established with PROPESS they will not reduce in frequency or intensity as long as PROPESS remains in situ because dinoprostone is still being administered.

(ii) Patients, particularly multigravidae, may develop regular painful contractions without any apparent cervical change. Effacement and dilatation of the cervix may not occur until uterine activity is established. Because of this, once regular painful uterine activity is established with PROPESS in situ, the vaginal delivery system should be removed irrespective of cervical state to avoid the risk of uterine hyperstimulation.

2. Spontaneous rupture of the membranes or amniotomy.

3. Any suggestion of uterine hyperstimulation or hypertonic uterine contractions.

4. Evidence of fetal distress.

5. Evidence of maternal systemic adverse dinoprostone effects such as nausea, vomiting, hypotension or tachycardia.

6. At least 30 minutes prior to starting an intravenous infusion of oxytocin, as there is a much greater risk of hyperstimulation if the dinoprostone source is not removed before administration of oxytocin.

The opening on one side of the retrieval device is present only to allow the manufacturer to enclose the vaginal delivery system into the retrieval device during manufacture. The vaginal delivery system should NEVER be removed from the retrieval device.

Upon removal of the product from the vagina, the vaginal delivery system will have swollen to 2-3 times its original size and be pliable.

4.3 Contraindications
PROPESS should not be used or left in place:

1. When labour has started.

2. When oxytocic drugs and/or other labour induction agents are being given.

3. When strong prolonged uterine contractions would be inappropriate such as in patients:

a. who have had previous major uterine surgery, e.g. caesarean section, myomectomy etc. (see sections 4.4 and 4.8)

b. with cephalopelvic disproportion

c. with fetal malpresentation

d. with suspicion or evidence of fetal distress

e. who have had previous major surgery (e.g. other than biopsies and cervical abrasion) or rupture of the uterine cervix

4. When there is current pelvic inflammatory disease, unless adequate prior treatment has been instituted.

5. When there is hypersensitivity to dinoprostone or to any of the excipients listed in section 6.1.

6. When there is placenta previa or unexplained vaginal bleeding during the current pregnancy.

4.4 Special warnings and precautions for use
The condition of the cervix should be assessed carefully before PROPESS is used. After insertion, uterine activity and fetal condition must be monitored regularly. PROPESS must only be used if facilities for continuous fetal and uterine monitoring are available. If there is any suggestion of maternal or fetal complications or if adverse effects occur, the vaginal delivery system should be removed from the vagina.

The experience of PROPESS in patients with ruptured membranes is limited. Therefore, PROPESS should be used with caution in those patients. Since the release of dinoprostone from the insert can be affected by the presence of amniotic fluid, special attention should be given to uterine activity and fetal condition.

PROPESS should be used with caution in patients with a previous history of uterine hypertonus, glaucoma or asthma.

Medication with non-steroidal anti-inflammatory drugs, including acetylsalicylic acid, should be stopped before administration of dinoprostone.

If uterine contractions are prolonged or excessive, there is possibility of uterine hypertonus or rupture and the vaginal delivery system should be removed immediately.

Uterine rupture has been reported in association with the use of PROPESS, mainly in patients with contra-indicated conditions (see section 4.3). Therefore, PROPESS should not be administered to patients with a history of previous caesarean section or uterine surgery given the potential risk for uterine rupture and associated obstetrical complications.

PROPESS should be used with caution when there is a multiple pregnancy. No studies in multiple pregnancy have been performed.

PROPESS should be used with caution when the woman has had more than three full term deliveries. No studies in woman with more than three full term deliveries have been performed.

A second dose of PROPESS is not recommended, as the effects of a second dose have not been studied.

The use of the product in patients with diseases which could affect the metabolism or excretion of dinoprostone, e.g. lung, liver or renal disease, has not been specifically studied. The use of the product in such patients is not recommended.

Women aged 35 and over, women with complications during pregnancy, such as gestational diabetes, arterial hypertension and hypothyroidism, and women at gestational age above 40 weeks have a higher post-partum risk for developing disseminated intravascular coagulation (DIC). These factors may additionally enhance the risk of disseminated intravascular coagulation in women with pharmacologically induced labour (see section 4.8). Therefore, dinoprostone and oxytocin should be used with caution in these women. In the immediate post-partum phase the physician should look out carefully for early signs of a developing DIC (e.g. fibrinolysis).

The Clinician should be alert that, as with other labour induction methods, use of dinoprostone may result in inadvertent abruption of placenta and subsequent embolization of antigenic tissue causing in rare circumstances the development of Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy (Amniotic Fluid Embolism).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
No interaction studies have been performed specifically with PROPESS.

Prostaglandins potentiate the uterotonic effect of oxytocic drugs. Therefore, PROPESS should not be used concurrently with the use of oxytocic drugs.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

PROPESS should not be used during pregnancy prior to 37 completed weeks of gestation.

Breastfeeding

No studies have been performed to investigate the amount of dinoprostone in colostrum or breast milk following the use of PROPESS.

Dinoprostone may be excreted in colostrum and breast milk, but the level and duration is expected to be very limited and should not hinder breastfeeding. No effects on the breastfed new-borns have been observed in the clinical studies conducted with PROPESS.

Fertility

Not relevant

4.7 Effects on ability to drive and use machines
Not relevant.

4.8 Undesirable effects
Summary of safety profile:

The most commonly reported adverse drug reactions in placebo-controlled and active comparator efficacy clinical trials (N=1116) were “fetal heart rate disorder” (6.9%), “uterine contractions abnormal” (6.2%) and “abnormal labour affecting foetus” (2.6 %).

The table below displays the main ADRs distributed by system organ classes (SOC) and frequency. Further, the ADRs seen during post-marketing experience are mentioned with unknown frequency.

Adverse reactions observed in clinical studies are presented according to their incidence, post authorisation reported adverse reactions are presented in the column frequency unknown.

System organ class	**Common (≥ 1/100 to < 1/10)**	**Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100)**	**Not known: (cannot be estimated from the available data)**
Blood and lymphatic system disorders			Disseminated intravascular coagulation
Immune system disorders			Anaphylactic reaction Hypersensitivity
Nervous system disorders		Headache	
Cardiac disorders	Fetal heart rate disorder [1*]		
Vascular disorders		Hypotension	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Neonatal respiratory distress related conditions	
Gastrointestinal disorders			Abdominal pain, Nausea, vomiting, diarrhoea
Hepatobiliary disorders		Neonatal hyperbilirubinaemia	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus	
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Abnormal labour affecting foetus [2*] Uterine contractions abnormal [4*]	Postpartum haemorrhage, Premature separation of placenta, Apgar score low	Anaphylactoid syndrome of pregnancy Fetal distress syndrome [3*]

	Meconium in amniotic fluid	Arrested labour Chorioamnionitis Uterine atony	
Reproductive system and breast disorders		Vulvovaginal burning sensation	Genital oedema
General disorders and administration site conditions		Febrile disorders	
Injury, poisoning and procedural complications			Uterine rupture

1* “Fetal heart rate disorder” was in clinical studies reported as “fetal heart rate abnormalities”, “fetal bradycardia”, “fetal tachycardia”, “unexplained absence of normal variability”, “fetal heart rate decreased”, “fetal heart rate deceleration”, “early or late decelerations”, “variable decelerations”, “prolonged decelerations”.

2* “Abnormal labour affecting foetus” as expression for hyperstimulation syndrome was in clinical studies reported as “uterine tachysystole” combined with “late decelerations”, “fetal bradycardia”, or “prolonged decelerations ”

3* “Fetal distress syndrome” was also reported as “fetal acidosis” , “pathological CTG”, “fetal heart rate abnormalities”, “intrauterine hypoxia” or “threatening asphyxia”. The term itself is unspecific, has a low positive predictive value and is often associated with an infant who is in good condition at birth.

4* “Uterine contractions abnormal” were reported as “uterine hyperstimulation” and “uterine hypertonus”.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme, website: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose
Overdosage or hypersensitivity may lead to hyperstimulation of the uterine muscle with or without fetal distress. If fetal distress occurs, remove PROPESS immediately and manage in accordance with local protocol.

5. Pharmacological properties
5.1 Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group: oxytocics, ATC-code: G02AD02

Prostaglandin E_2 (PGE_2) is a naturally occurring compound found in low concentrations in most tissues of the body. It functions as a local hormone.

Prostaglandin E_2 plays an important role in the complex set of biochemical and structural alterations involved in cervical ripening. Cervical ripening involves a transformation of the uterine cervix which must be transformed from a rigid structure to a soft, dilated configuration to allow passage of the fetus through the birth canal. This process involves activation of the enzyme collagenase which is responsible for the breakdown of the collagen.

Local administration of dinoprostone to the cervix results in cervical ripening which then induces the subsequent events which complete labour.

5.2 Pharmacokinetic properties
PGE_2 is rapidly metabolised primarily in the tissue of synthesis. Any which escapes local inactivation is rapidly cleared from the circulation with a half-life generally estimated as 1-3 minutes.

No correlation could be established between PGE_2 release and plasma concentrations of its metabolite, PGE_m. The relative contributions of endogenously and exogenously released PGE_2 to the plasma levels of the metabolite PGE_m could not be determined.

The reservoir of 10mg dinoprostone serves to maintain a controlled and constant release. The release rate is approximately 0.3mg per hour over 24 hours in women with intact membranes whereas release is higher and more variable in women with premature rupture of membranes. PROPESS releases dinoprostone to the cervical tissue continuously at a rate which allows cervical ripening to progress until complete, and with the facility to remove the dinoprostone source when the clinician decides that cervical ripening is complete or labour has started, at which point no further dinoprostone is required.

5.3 Preclinical safety data
Preclinical studies have demonstrated that dinoprostone is a locally acting substance which is rapidly inactivated and thus it has no significant systemic toxicity.

The hydrogel and polyester polymers are inert compounds with good local tolerability.

Reproduction toxicity, genotoxic or carcinogenic effects of the polymers have not been investigated but systemic exposure is negligible.

6. Pharmaceutical particulars
6.1 List of excipients
Crosslinked polyethylene glycol (hydrogel)

Polyester yarn

6.2 Incompatibilities
Not applicable

6.3 Shelf life
3 years

6.4 Special precautions for storage
Store in a freezer (-10 to -25°C). Store in the original container in order to protect from moisture. No thawing is required prior to use.

6.5 Nature and contents of container
Each vaginal delivery system is contained within an individual sealed foil sachet produced from an aluminium/polyethylene foil laminate strip and packed in a carton.

Multipack containing 5 (5 packs of 1) vaginal delivery system

6.6 Special precautions for disposal and other handling
PROPESS should be removed from the freezer just prior to the insertion.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. Marketing authorisation holder
Ferring Pharmaceuticals Ltd.
Drayton Hall
Church Road
West Drayton
UB7 7PS (UK)

8. Marketing authorisation number(s)
PL 03194/0084

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation
15th February 2001

10. Date of revision of the text
October 2017

1.6.2.2　英国添付文書日本語訳

1. 医薬品の名称
プロペス膣用剤 10 mg

2. 組成・性状
本剤はマトリックス全体に分散させたジノプロストン（プロスタグランジン E_2）10 mg を含有する非生分解性のポリマーから成る。

添加剤の全リストについては 6.1 項を参照のこと。

3. 剤型
膣用剤

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。

4. 臨床的特性
4.1 効能・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

4.2 用法・用量
用量

本剤 1 個を後膣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けること。

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。

投与法

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。

本剤は後膣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膣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、紐の先端を膣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。

除去

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。

1. 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。

(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、子宮過剰刺激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。

2. 自然破水又は人工破膜

3. 子宮過剰刺激又は高緊張子宮筋収縮の徴候

4. 胎児ジストレス

5. 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）

6. 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平板状ポリマーを除去しないと、子宮過剰刺激のリスクがより高くなるため）。

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。

膣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。

4.3 禁忌
次の場合には本剤を使用しない、又は体内に適用したままにしないこと。

1. 分娩陣痛が始まっている場合

2. 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

3. 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

a. 帝王切開、筋腫核出術等、子宮の大手術の既往歴（4.4 項及び 4.8 項参照）

b. 児頭骨盤不均衡

c. 胎位異常

d. 胎児ジストレスの疑い又は徴候

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

4. 骨盤内炎症性疾患の現症がある場合（適切な前治療が開始されている場合を除く）

5. ジノプロストン又は 6.1 項に記載した添加剤に対する過敏症を有する場合

6. 今回の妊娠中に前置胎盤又は原因不明の膣出血がある場合

4.4 警告及び使用上の注意
本剤を使用する前に、子宮頸管の状態を注意深く評価すること。本剤挿入後は、子宮の活動及び胎児の状態を定期的にモニタリングする。本剤は、胎児及び子宮の状態を連続モニタリングできる施設でのみ使用すること。母体又は胎児に合併症の徴候が認められた場合、又は副作用が発現した場合は、本剤を膣から除去すること。

破水患者に対する本剤の使用経験は限られている。そのため、このような患者に対する本剤の使用は慎重に行うこと。本剤からのジノプロストン放出は羊水の影響を受ける可能性があるため、子宮の活動及び胎児の状態に十分注意すること。

子宮筋過緊張、緑内障又は喘息の既往歴を有する患者に対する本剤の使用は慎重に行うこと。

非ステロイド性消炎鎮痛剤（アセチルサリチル酸を含む）による治療は、ジノプロストンの投与前に中止すること。

子宮収縮が長時間に及ぶ又は過度な場合は、子宮筋過緊張又は子宮破裂の可能性があるため、直ちに本剤を除去すること。

主に投与が禁忌の患者において、本剤の使用に伴う子宮破裂が報告されている（4.3 項参照）。そのため、子宮破裂及びそれに伴う産科合併症のリスクを考慮して、帝王切開又は子宮手術の既往歴のある患者には本剤を使用しないこと。

多胎妊娠の場合、本剤の使用は慎重に行うこと。多胎妊娠を対象とした試験は実施していない。

正期産を 4 回以上経験している患者に対する本剤の使用は慎重に行うこと。正期産を 4 回以上経験している患者を対象とした試験は実施していない。

本剤は 2 回使用しないことが望ましい（2 回使用したときの効果について検討していないため）。

ジノプロストンの代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性のある疾患（肺疾患、肝疾患又は腎疾患等）を有する患者に対する本剤の使用に関する検討は特に行っていない。これらの患者に対しては本剤を使用しないことが望ましい。

35 歳以上の患者、妊娠中に合併症（妊娠糖尿病、動脈性高血圧、甲状腺機能低下症等）を有する患者、妊娠 40 週を超える患者では、分娩後に播種性血管内凝固症候群（DIC）を発症するリスクが高い。薬剤による分娩誘発を行った患者では、これらの因子によって播種性血管内凝固症候群のリスクがさらに高まるおそれがある（4.8 項参照）。そのため、これらの患者に対するジノプロストン及びオキシトシンの使用は慎重に行うこと。分娩直後は、DIC 発症の初期徴候（線維素溶解等）がないか医師が十分に注意すること。

他の分娩誘発法と同様、ジノプロストンの使用によって胎盤の早期剥離やそれによる抗原性組織の塞栓化が生じ、まれに羊水塞栓症を発症する場合があることに注意すること。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用
本剤の相互作用試験は特に実施していない。

プロスタグランジン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。

4.6 妊婦、授乳婦及び妊娠可能性のある方
妊婦

妊娠満 37 週未満の妊婦には本剤を使用しないこと。

授乳婦

本剤使用後の母乳（初乳を含む）中のジノプロストン量を測定する試験は実施していない。

ジノプロストンは母乳（初乳を含む）中に移行する可能性があるが、その程度及び期間は極めて限られると予想され、授乳の妨げとはならない。本剤の臨床試験において、本剤使用後に授乳された新生児に影響は認められなかった。

妊娠可能性のある方

該当せず。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力への影響
該当せず。

4.8 副作用
安全性プロファイルの要約：

プラセボ対照試験及び有効性に関する実薬対照試験（N=1116）において多く報告された副作用（ADR）は、「胎児心拍障害」（6.9%）、「子宮収縮異常」（6.2%）及び「胎児に影響する異常分娩」（2.6%）であった。

下表は、主な ADR を器官別大分類（SOC）及び発現頻度別に示したものである。また、市販後の使用経験における ADR（発現頻度は不明）も記載した。

臨床試験で認められた副作用は発現頻度別に記載し、市販後に報告された副作用は発現頻度不明の欄に記載した。

器官別大分類	**高頻度（1/100 以上 1/10 未満）**	**低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）**	**不明：（入手可能なデータからは推定不能）**
血液およびリンパ系障害			播種性血管内凝固
免疫系障害			アナフィラキシー反応 過敏症
神経系障害		頭痛	
心臓障害	胎児心拍障害 [1*]		
血管障害		低血圧	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		新生児呼吸促迫関連症状	
胃腸障害			腹痛、悪心、嘔吐、下痢
肝胆道系障害		新生児高ビリルビン血症	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症	
妊娠、産褥および周産期の状態	胎児に影響する異常分娩 [2*] 子宮収縮異常 [4*] 羊水中胎便	分娩後出血、胎盤早期剥離、 アプガールスコア低値 分娩過程停止 絨毛膜羊膜炎 子宮弛緩	羊水塞栓症 胎児ジストレス症候群 [3*]
生殖系および乳房障害		外陰腟灼熱感	性器浮腫
一般・全身障害および投与部位の状態		発熱異常	
傷害、中毒および処置合併症			子宮破裂

1*「胎児心拍障害」は、臨床試験において「胎児心拍数異常」、「胎児徐脈」、「胎児頻脈」、「原因不明の正常細変動欠如」、「胎児心拍数減少」、「胎児一過性徐脈」、「早発又は遅発一過性徐脈」、「変動一過性徐脈」、「遷延一過性徐脈」として報告されたもの。

2*過剰刺激症候群を表す「胎児に影響する異常分娩」は、臨床試験において「遅発一過性徐脈」、「胎児徐脈」又は「遷延一過性徐脈」を伴う「子宮の急速収縮」として報告されたもの。

3*「胎児ジストレス症候群」には、「胎児アシドーシス」、「病的 CTG」、「胎児心拍数異常」、「子宮内低酸素症」又は「生命を脅かす窒息」として報告されたものを含む。この用語自体が曖昧で陽性適中率が低く、出生時には状態が良好な乳児も多い。

4*「子宮収縮異常」は、「子宮過剰刺激」及び「子宮筋過緊張」として報告されたもの。

副作用が疑われる場合の報告

本剤の市販後、副作用が疑われる場合にその報告を行うことが重要である。この報告により、本剤のベネフィット・リスクバランスの継続的なモニタリングが可能になる。医療従事者は、副作用が疑われる場合にはイエローカード副作用報告システム（www.mhra.gov.uk/yellowcard）を通じて報告することが求められる。

4.9 過量投与
過量投与や過敏症によって子宮筋の過剰刺激を引き起こすおそれがある（胎児ジストレスを伴う場合と伴わない場合がある）。胎児ジストレスが生じた場合は、直ちに本剤を除去し、各医療機関の手順に従って管理する。

5. 薬理学的特性
5.1 薬力学的特性
薬効分類：子宮収縮薬、ATC コード：G02AD02

プロスタグランジン E_2（PGE_2）は、体内の大部分の組織に低濃度で存在する内因性物質であり、局所ホルモンとして機能する。

プロスタグランジン E_2 は、子宮頸管熟化に関与する複雑な生化学的、構造的変化に重要な役割を果たしている。子宮頸管は胎児が産道を通過できるように硬い構造から柔らかく開大した構造に変化する必要があり、子宮頸管熟化では子宮頸管の変化を伴う。このプロセスでは、コラーゲンの分解に関与する酵素であるコラゲナーゼが活性化する。

ジノプロストンを子宮頸管に局所投与すると子宮頸管の熟化が起き、児娩出に向けた分娩過程の進行を誘発する。

5.2 薬物動態特性
PGE_2 は主に合成組織において速やかに代謝される。局所不活化を免れた PGE_2 は、血中から速やかに除去され、通常、半減期は 1～3 分と推定される。

PGE_2 の放出と代謝物である PGE_m の血漿中濃度の間に関係は確認できなかった。内因性 PGE_2 の放出及び本剤から放出された外因性の PGE_2 がどのように血漿中 PGE_m 濃度に影響を与えるかはわからなかった。

ジノプロストン 10 mg を含有する平板状ポリマーが一定で制御された放出を維持する役割を果たす。放出速度は、破水をしていない患者では 24 時間にわたり、約 0.3 mg/hr であるが、前期破水患者では放出速度が速く、変動も大きくなる。本剤は、子宮頸管熟化が進行し完了するまで、子宮頸管組織にジノプロストンを一定の速度で持続的に放出するもので、子宮頸管熟化が完了したか分娩が始まったと医師が判断し、ジノプロストン投与の必要がなくなった時点で平板状ポリマーを除去できる仕組みを備えている。

5.3 非臨床安全性データ
非臨床試験において、ジノプロストンは局所作用型の物質であり、急速に不活性化するため重篤な全身毒性はないことが示されている。

親水性ポリマー及びポリエステルポリマーは不活性な化合物であり、局所忍容性は良好である。

ポリエステルポリマーの生殖発生毒性、遺伝毒性及びがん原性作用についての検討は行われていないが、全身曝露は無視できる程度である。

6. 製剤学的特性
6.1 添加剤一覧
架橋型ポリエチレングリコール（親水性）

ポリエステル糸

6.2 配合禁忌
該当せず。

6.3 使用期限
3 年

6.4 保管時の特別な注意
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。

6.5 包装容器の種類及び内容
各膣用剤は、個別密封されたアルミラミネート袋（アルミニウム／ポリエチレン箔積層ストリップ製）に封入され、箱に包装される。

本剤 5 個（1 個入りパックが 5 個）を含むマルチパック

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意
本剤は使用直前に冷凍庫から取り出す。

未使用の製剤又は廃棄物は、各国の要件に従って処分すること。

7. 医薬品市販承認取得者
Ferring Pharmaceuticals Ltd.
Drayton Hall
Church Road
West Drayton
UB7 7PS (UK)

8. 医薬品市販承認番号
PL 03194/0084

9. 初回製造承認日／製造承認更新日
2001 年 2 月 15 日

10. 本文改訂年月
2017 年 10 月

1.6.2.3 米国添付文書原文

CERVIDIL®

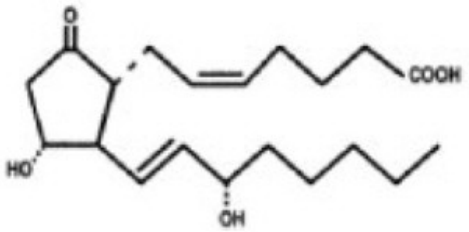
Brand of dinoprostone vaginal insert

R X only

DESCRIPTION

Dinoprostone vaginal insert is a thin, flat, polymeric slab which is rectangular in shape with rounded corners contained within the pouch of an off-white knitted polyester retrieval system. Each slab is buff colored, semitransparent and contains 10 mg of dinoprostone in a hydrogel insert. An integral part of the knitted polyester retrieval system is a long tape designed to aid retrieval at the end of the dosing interva or earlier if clinically indicated. The finished product is a controlled release formulation which has been found to release dinoprostone *in vivo* at a rate of approximately 0.3 mg/hr.

The chemical name for dinoprostone (commonly known as prostaglandin E_2 or PGE_2) is 11α, 15S-dihydroxy-9-oxo-prosta-5Z,13E-dien-1-oic acid and the structural formula is represented below:



The molecular formula is $C_{20}H_{32}O_5$ and its molecular weight is 352.5. Dinoprostone occurs as a white to off-white crystalline powder. It has a melting point within the range of 65° to 69°C. Dinoprostone is soluble in ethanol and in 25% ethanol in water. Each insert contains 10 mg of dinoprostone in 241 mg of a cross-linked polyethylene oxide/urethane polymer which is a semiopaque, beige colored, flat rectangular slab measuring 29 mm by 9.5 mm and 0.8 mm in thickness. The insert and its retrieval system, made of polyester yarn, are nontoxic and when placed in a moist environment, absorb water, swell, and release dinoprostone.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Dinoprostone (PGE_2) is a naturally-occurring biomolecule. It is found in low concentrations in most tissues of the body and functions as a local hormone (1-3). As with any local hormone, it is very rapidly metabolized in the tissues of synthesis (the half-life estimated to be 2.5-5 minutes). The rate limiting step for inactivation is regulated by the enzyme 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) (1,4). Any PGE_2 that escapes local inactivation is rapidly cleared to the extent of 95% on the first pass through the pulmonary circulation (1,2).

In pregnancy, PGE_2 is secreted continuously by the fetal membranes and placenta and plays an important role in the final events leading to the initiation of labor (1,2). It is known that PGE_2 stimulates the production of $PGF_{2\alpha}$ which in turn sensitizes the myometrium to endogenous or exogenously administered oxytocin. Although PGE_2 is capable of initiating uterine contractions and may interact with

oxytocin to increase uterine contractility, the available evidence indicates that, in the concentrations found during the early part of labor, PGE_2 plays an important role in cervical ripening without affecting uterine contractions (5-7). This distinction serves as the basis for considering cervical ripening and induction of labor, usually by the use of oxytocin (8-10), as two separate processes.

PGE_2 plays an important role in the complex set of biochemical and structural alterations involved in cervical ripening. Cervical ripening involves a marked relaxation of the cervical smooth muscle fibers of the uterine cervix which must be transformed from a rigid structure to a softened, yielding and dilated configuration to allow passage of the fetus through the birth canal (11-13). This process involves activation of the enzyme collagenase, which is responsible for digestion of some of the structural collagen network of the cervix (1,14). This is associated with a concomitant increase in the amount of hydrophilic glycosaminoglycan, hyaluronic acid and a decrease in dermatan sulfate (1).

Failure of the cervix to undergo these natural physiologic changes, usually assessed by the method described by Bishop (15,16), prior to the onset of effective uterine contractions, results in an unfavorable outcome for successful vaginal delivery and may result in fetal compromise. It is estimated that in approximately 5% of pregnancies the cervix does not ripen normally (17). In an additional 10-11% of pregnancies, labor must be induced for medical or obstetric reasons prior to the time of cervical ripening (17).

The delivery rate of PGE_2 *in vivo* is about 0.3 mg/hour over a period of 12 hours. The controlled release of PGE_2 from the hydrogel insert is an attempt to provide sufficient quantities of PGE_2 to the local receptors to satisfy hormonal requirements. In the majority of patients, these local effects are manifested by changes in the consistency, dilatation and effacement of the cervix as measured by the Bishop score. Although some patients experience uterine hyperstimulation as a result of direct PGE_2- or $PGF_{2\alpha}$- mediated sensitization of the myometrium to oxytocin, systemic effects of PGE_2 are rarely encountered. The insert is fitted with a biocompatible retrieval system which facilitates removal at the conclusion of therapy or in the event of an adverse reaction.

No correlation could be established between PGE_2 release and plasma concentrations of PGE_m. The relative contributions of endogenously and exogenously released PGE_2 to the plasma levels of the metabolite PGE_m could not be determined. Moreover, it is uncertain as to whether the measured concentrations of PGE_m reflect the natural progression of PGE_m concentrations in blood as birth approaches or to what extent the measured concentrations following PGE_2 administration represent an increase over basal levels that might be measured in control patients.

INDICATIONS AND USAGE

Cervidil Vaginal Insert (dinoprostone, 10 mg) is indicated for the initiation and/or continuation of cervical ripening in patients at or near term in whom there is a medical or obstetrical indication for the induction of labor.

CONTRAINDICATIONS

Cervidil is contraindicated in:

- Patients with known hypersensitivity to prostaglandins.

- Patients in whom there is clinical suspicion or definite evidence of fetal distress where delivery is not imminent.
- Patients with unexplained vaginal bleeding during this pregnancy.
- Patients in whom there is evidence or strong suspicion of marked cephalopelvic disproportion.
  Patients in whom oxytocic drugs are contraindicated or when prolonged contraction of the uterus may be detrimental to fetal safety or uterine integrity, such as previous cesarean section or major uterine surgery (see **PRECAUTIONS** and **ADVERSE REACTIONS**).
- Patients already receiving intravenous oxytocic drugs.
- Multipara with 6 or more previous term pregnancies.

WARNINGS

For hospital use only

Cervidil should be administered only by trained obstetrical personnel in a hospital setting with appropriate obstetrical care facilities.

Women aged 30 years or older, those with complications during pregnancy and those with a gestational age over 40 weeks have been shown to have an increased risk of postpartum disseminated intravascular coagulation. In addition, these factors may further increase the risk associated with labor induction (See **ADVERSE REACTIONS, Post-marketing surveillance**). Therefore, in these women, use of dinoprostone should be undertaken with caution. Measures should be applied to detect as soon as possible an evolving fibrinolysis in the immediate post-partum period.

The Clinician should be alert that use of dinoprostone may result in inadvertent disruption and subsequent embolization of antigenic tissue causing in rare circumstances the development of Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy (Amniotic Fluid Embolism).

PRECAUTIONS

1. General Precautions

Since prostaglandins potentiate the effect of oxytocin, Cervidil must be removed before oxytocin administration is initiated and the patient's uterine activity carefully monitored for uterine hyperstimulation. If uterine hyperstimulation is encountered or if labor commences, the vaginal insert should be removed. Cervidil should also be removed prior to amniotomy.

Cervidil is contraindicated when prolonged contraction of the uterus may be detrimental to fetal safety and uterine integrity. Therefore, Cervidil should not be administered to patients with a history of previous cesarean section or uterine surgery given the potential risk for uterine rupture and associated obstetrical complications, including the need for hysterectomy and the occurrence of fetal or neonatal death.

Caution should be exercised in the administration of Cervidil for cervical ripening in patients with ruptured membranes, in cases of non-vertex or non-singleton presentation, and in patients with a history of previous uterine hypertony, glaucoma, or a history of childhood asthma, even though there have been no asthma attacks in adulthood.

Uterine activity, fetal status and the progression of cervical dilatation and effacement should be carefully monitored whenever the dinoprostone vaginal insert is in place. With any evidence of uterine hyperstimulation, sustained uterine contractions, fetal distress, or other fetal or maternal adverse reactions, the vaginal insert should be removed.

An increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation has been described in patients whose labor was induced by physiologic means, either with dinoprostone or oxytocin.

2. Drug Interactions

Cervidil may augment the activity of oxytocic agents and their concomitant use is not recommended. A dosing interval of at least 30 minutes is recommended for the sequential use of oxytocin following the removal of the dinoprostone vaginal insert. No other drug interactions have been identified.

3. Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term carcinogenicity and fertility studies have not been conducted with Cervidil (dinoprostone) Vaginal Insert. No evidence of mutagenicity has been observed with prostaglandin E_2 in the Unscheduled DNA Synthesis Assay, the Micronucleus Test, or Ames Assay.

4. Pregnancy, Teratogenic Effects

Teratogenic Effects

Prostaglandin E_2 has produced an increase in skeletal anomalies in rats and rabbits. No effect would be expected clinically, when used as indicated, since Cervidil (dinoprostone) Vaginal Insert is administered after the period of organogenesis. Prostaglandin E_2 has been shown to be embryotoxic in rats and rabbits, and any dose that produces sustained increased uterine tone could put the embryo or fetus at risk.

5. Pediatric Use

The safety and efficacy of Cervidil has been established in women of a reproductive age and women who are pregnant. Although safety and efficacy has not been established in pediatric patients, safety and efficacy are expected to be the same for adolescents.

ADVERSE REACTIONS

Cervidil is well tolerated. In placebo-controlled trials in which 658 women were entered and 320 received active therapy (218 without retrieval system, 102 with retrieval system), the following events were reported.

Table 1 Total Cervidil – Treated Drug-Related Adverse Events

	Controlled Studies*	
	Active	**Placebo**

Uterine hyperstimulation with fetal distress	2.8%	0.3%
Uterine hyperstimulation without fetal distress	4.7%	0%
Fetal Distress without uterine hyperstimulation	3.8%	1.2%
N	320	338
	STUDY 101-801†	
	Active	**Placebo**
Uterine hyperstimulation with fetal distress	2.9%	0%
Uterine hyperstimulation without fetal distress	2.0%	0%
Fetal Distress without uterine hyperstimulation	2.9%	1.0%
N	102	104

* Controlled Studies (with and without retrieval system)

† Controlled Study (with retrieval system)

Drug related fever, nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain were noted in less than 1% of patients who received Cervidil.

In study 101-801 (with the retrieval system) cases of hyperstimulation reversed within 2 to 13 minutes of removal of the product. Tocolytics were required in one of the five cases.

In cases of fetal distress, when product removal was thought advisable there was a return to normal rhythm and no neonatal sequelae.

Five minute Apgar scores were 7 or above in 98.2% (646/658) of studied neonates whose mothers received Cervidil. In a report of a 3 year pediatric follow-up study in 121 infants, 51 of whose mothers received Cervidil, there were no deleterious effects on physical examination or psychomotor evaluation (18).

Post-marketing surveillance

Immune System Disorders: Hypersensitivity

Blood and lymphatic system disorders: Disseminated Intravascular Coagulation (See **Warnings** Section)

Reproductive system: Reports of uterine rupture have been reported in association with use of Cervidil some required a hysterectomy and some resulted in subsequent fetal or neonatal death.

Vascular Disorders: Hypotension

Pregnancy, Puerperium and Perinatal Conditions: Amniotic fluid embolism

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Ferring Pharmaceuticals Inc. at 1-888-FERRING (1-888-337-7464) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

No drug abuse or dependence has been seen with the use of Cervidil.

OVERDOSAGE

Cervidil is used as a single dosage in a single application. Overdosage is usually manifested by uterine hyperstimulation which may be accompanied by fetal distress, and is usually responsive to removal of the insert. Other treatment must be symptomatic since, to date, clinical experience with prostaglandin antagonists is insufficient.

The use of beta-adrenergic agents should be considered in the event of undesirable increased uterine activity.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The dosage of dinoprostone in the vaginal insert is 10 mg designed to be released at approximately 0.3 mg/hour over a 12 hour period. Cervidil should be removed upon onset of active labor or 12 hours after insertion.

Cervidil is supplied in an individually wrapped aluminium/polyethylene package with a "tear mark" on one side of the package. The package should only be opened by tearing the aluminium package along the tear mark. The package should never be opened with scissors or other sharp objects which may compromise or cut the knitted polyester pouch that serves as the retrieval system for the polymeric slab.

Cervidil must be kept frozen until use, and is administered by placing one unit transversely in the posterior fornix of the vagina immediately after removal from its foil package. The insertion of the vaginal insert does not require sterile conditions. The vaginal insert must not be used without its retrieval system. There is no need for previous warming of the product. A minimal amount of water- miscible lubricant may be used to assist insertion of Cervidil. Care should be taken not to permit excess contact or coating with the lubricant which could prevent optimal swelling and release of dinoprostone from the vaginal insert. Patients should remain in the recumbent position for 2 hours following insertion, but thereafter may be ambulatory. If the patient is ambulatory, care should be taken to ensure the vaginal insert remains in place. If uterine hyperstimulation is encountered or if labor commences, the vaginal insert should be removed. Cervidil should also be removed prior to amniotomy.

Upon removal of Cervidil, it is essential to ensure that the slab has been removed, as it will continue delivering the active ingredient. This is accomplished by visualizing the knitted polyester retrieval system and confirming that it contains the slab. In the rare instance that the slab is not contained within the polyester retrieval system, a vaginal exam should be performed to remove the slab.

HOW SUPPLIED

Cervidil is a vaginal insert containing 10 mg dinoprostone. The product is wound and enclosed in an aluminium/polyethylene pack and supplied as follows:

NDC 55566-2800-1 Box of 1

Store in a freezer between -20°C and -10°C (-4°F and 14°F). Cervidil is packed in foil and is stable when stored in a freezer for a period of three years. Vaginal inserts exposed to high humidity will absorb moisture from the air and thereby alter the release characteristics of dinoprostone. Once used, the vaginal insert should be discarded.

CLINICAL STUDIES

Table 2 Efficacy of Cervidil in Double Blind Studies

		Primip/Nullip		Multip		
Parameter	**Study #**	**Cervidil**	**Placebo**	**Cervidil**	**Placebo**	**P-Value**
Treatment Success *	101-103 (N=81)	65%	28%	87%	29%	<0.001
	101-003 (N=371)	68%	24%	77%	24%	<0.001
	101-801 (N=206)	72%	48%	55%	41%	0.003
Time to Delivery (hours)						
Average	101-103 (N=81)	33.7	48.6	14.0	28.6	0.001
Median		25.7	34.5	12.3	24.6	
Average	101-801(N=206)	31.1	51.8	52.3	45.9	<0.001
Median		25.5	37.2	20.8	27.4	
Time to Onset of Labor (hrs)						
Average	101-103 (N=81)	19.9	39.4	6.8	22.4	<0.001
Median		12.0	19.2	6.9	18.3	

* Treatment success was defined as Bishop score increase at 12 hours of ≥ 3, vaginal delivery within 12 hours or Bishop score at 12 hours ≥ 6. These studies were not designed with the power to show differences in cesarean section rates between Cervidil and placebo groups and none were noted.

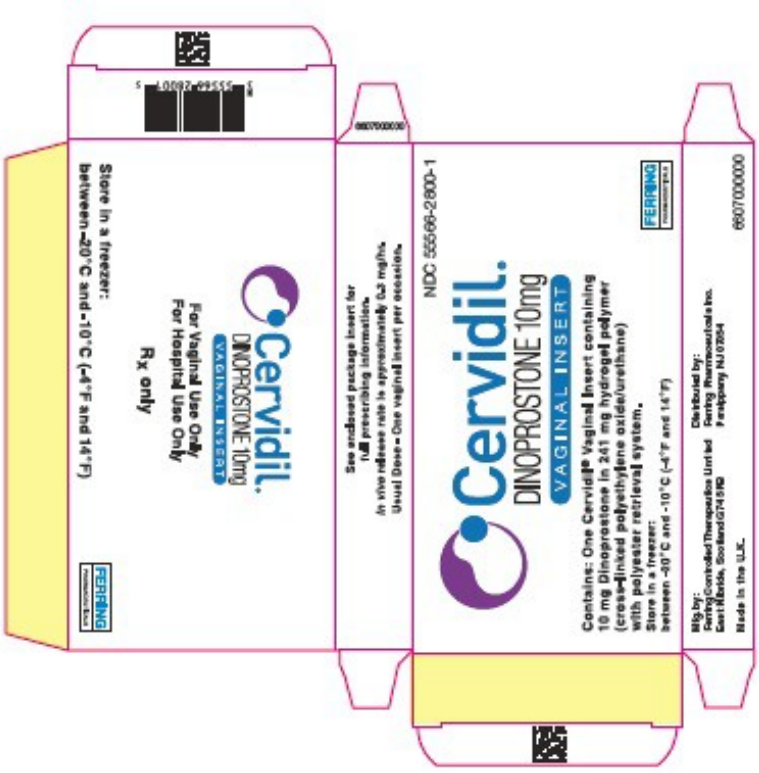
References

1. Physiology of Labor. In: Williams Obstetrics. Eds. Pritchard, J.A., MacDonald, P.C., and Gant, N.F. Appleton-Century-Crofts, Conn, Pp 295-321, (1985).
2. Rall, T.W. and Schliefer, L.S. Oxytocin, prostaglandin, ergot alkaloids, and other drugs; tocolytics agents. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., and Murad, F. MacMillan, Publ. Co., New York, Pp. 926-945, (1985).
3. Casey, M.L. and MacDonald, P.C. The initiation of labor in women: Regulation of phospholipid and arachidonic acid metabolism and of prostaglandin production. Semin. Perinat. 10: 270-275, (1986).
4. Casey, M.L., MacDonald, P.C. and Mitchell, M.D. Stimulation of prostaglandin E_2 production in amnion cells in culture by a substance(s) in human fetal urine. Biochem. Biophys. Res. Comm. 114:1056, (1983).
5. Olson, D.M., Lye, S.J., Skinner, K., and Challis, J.R.G. Prostanoid concentrations in maternal/fetal

plasma and amniotic fluid and intrauterine tissue prostanoid output in relation to myometrial contractility during the onset of adrenocorticotropin-induced preterm labor in sheep. 116: 389-397, (1985).

6. Ledger, W.L., Ellwood, D.A., and Taylor, M.J. Cervical softening in late pregnant sheep by infusion of prostaglandin $_{E-2}$ into cervical artery. J. Reprod. Fert. 69, 511-515, (1983).
7. Olson, D.M., Lye, S.J., Skinner, K., and Challis, J.R.G. Early changes in prostaglandin concentrations in ovine maternal and fetal plasma, amniotic fluid and from dispersed cells of intrauterine tissues before the onset of ACTH-induced pre-term labor. J. Reprod. Fert. 71: 45-55, (1984).
8. Caldeyro-Barcia, R. and Posiero, J. Oxytocin and the contractility of the human uterus, Ann, N.Y. Acad. Sci. 75:813, (1959).
9. Posiero, J. and Noriega-Guerra, L. Dose-response relationships in uterine effects of oxytocin infusion. Oxytocin. Eds., Caldeyro-Barcia, R. and Heller, J. Pergamon Press, New York, (1961).
10. Cibils, L. Enhancement of induction of labor. In: Risks in the Practice of Modern Obstetrics. Aldjem, S. Ed. Mosby Publishing, St. Louis, (1972).
11. Bryman, I., Lindblom, B., and Norstrom, A. Extreme sensitivity of cervical musculature to prostaglandin E_2 in early pregnancy. Lancet, 2:1471, (1982).
12. Thiery, M. Induction of labor with prostaglandins. In: Human Parturition. Eds. Keirse, M.J.N.C., Anderson, A.B.M., and Gravenhorst, J.B. Martinus Nijhoff Publ., Boston, 155-164, (1979).
13. Thiery, M. and Amy, J.J. Induction of labor with prostaglandins. In:Advances in Prostaglandin Research. Prostaglandin and Reproduction. Karim, S.M.M., Ed., MTP, Lancaster, Pp. 149-228, (1975).
14. MacLennan, A.H., Katz, M., and Creasey, R. The morphologic characteristics of cervical ripening induced by the hormones relaxin and prostaglandin F_2 in a rabbit model. Am. J. Obstet. Gynecol, 152:910696, (1985).
15. Bishop, E. Elective induction of labor. Obstet. & Gynecol. 5: 519-527, (1955).
16. Bishop, E. Pelvic scoring for elective induction. Obstet. & Gynecol. 24: 266-268, (1969).
17. Thiery, M. Preinduction cervical ripening. In: Obstetrics and Gynecology Annual, Vol. 12, Ed. Wynn, R.M. Appleton-Century-Crofts, New York, Pp. 103-146, (1983).
18. MacKenzie, I.; Information on File: Ferring Controlled Therapeutics Limited (Scotland).
19. De Abajo FJ et al. Labor induction with dinoprostone or oxytocin and postpartum disseminated intravascular coagulation: a hospital-based case-control study. Am J Obs Gynecol, 2004, 191: 1637-1643.

MANUFACTURED FOR:
FERRING PHARMACEUTICALS INC. PARSIPPANY, NJ 07054
Rev. 04/2017
PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 10 mg Pouch Carton
NDC 55566-2800-1
Cervidil®
DINOPROSTONE 10mg VAGINAL INSERT
Contains: One Cervidil ® Vaginal Insert containing
10 mg Dinoprostone in 241 mg hydrogel polymer
(cross-linked polyethylene oxide/urethane) with polyester retrieval system.
Store in a freezer: between -20°C and -10°C (-4°F and 14°F)



CERVIDIL

dinoprostone insert

Product Information			
Product Type	HUMAN PRESCRIPTION DRUG	Item Code (Source)	NDC:55566-2800
Route of Administration	VAGINAL		

Active Ingredient/Active Moiety		
Ingredient Name	**Basis of Strength**	**Strength**
DINO PRO STONE (UNII: K7Q1JQR04M) (DINO PRO STONE - UNII:K7Q1JQR04M)	DINOPROSTONE	10 mg in 241 mg

Inactive Ingredients	
Ingredient Name	**Strength**
POLYETHYLENE GLYCOL, UNSPECIFIED (UNII: 3WJQ0SDW1A)	

Product Characteristics			
Color	white	**Score**	
Shape	RECTANGLE	**Size**	
Flavor		**Imprint Code**	
Contains			

Packaging				
#	**Item Code**	**Package Description**	**Marketing Start Date**	**Marketing End Date**
1	NDC:55566-2800-1	1 in 1 CARTON	03/30/1995	
1	NDC:55566-2800-0	10 mg in 1 POUCH; Type 0 : Not a Combination Product		

Marketing Information			
Marketing Category	**Application Numberor Monograph Citation**	**Marketing Start Date**	**Marketing End Date**
NDA	NDA020411	03/30/1995	

Labeler - **Ferring Pharmaceuticals Inc. (103722955)**

Establishment			
Name	**Address**	**ID/FEI**	**Business Operations**
Ferring Controlled Therapeutics Ltd		298229634	manufacture(55566-2800) , pack(55566-2800)

Establishment			
Name	**Address**	**ID/FEI**	**Business Operations**
Chino in Private Co., Ltd.		643939754	analysis(55566-2800) , api manufacture(55566-2800)

Establishment			
Name	**Address**	**ID/FEI**	**Business Operations**
Kyowa Pharma Chemical Co., Ltd.		690852371	api manufacture(55566 -2800)

Revised 11/2018 Ferring Pharmaceuticals Inc.

1.6.2.4　米国添付文書日本語訳

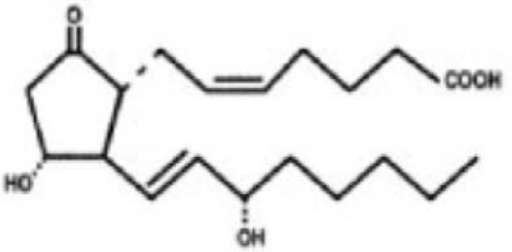
CERVIDIL - ジノプロストン膣用剤
Ferring Pharmaceuticals Inc.

CERVIDIL®
ジノプロストン膣用剤
Rx only

組成・性状

ジノプロストン膣用剤は、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。平板部は半透明の鈍黄色で、親水性の挿入部にジノプロストン 10 mg を含有する。本剤と一体となった取り出し可能なシステムは、投与終了時、又は臨床的に必要な場合は早期に本剤を取り出しやすくするために長い紐状になっている。本最終製剤は放出制御型製剤であり、ジノプロストンの *in vivo* での放出速度は約 0.3 mg/hr であることが確認されている。

ジノプロストン（一般にプロスタグランジン E_2 又は PGE_2 と呼ばれる）の化学名は、11α,15S-dihydroxy-9-oxo-prosta-5Z,13E-dien-1-oic acid、構造式は下記のとおりである。



分子式は $C_{20}H_{32}O_5$、分子量は 352.5 である。ジノプロストンは白色～灰白色の結晶状の粉末である。融点は 65°C～69°C である。ジノプロストンはエタノール及び 25%エタノール水溶液に溶けやすい。各膣用剤は、架橋型ポリエチレンオキシド／ウレタンポリマー241 mg 中にジノプロストン 10 mg を含有し、親水性ポリマーは半透明、ベージュ色で、長方形の扁平な板状（29 mm×9.5 mm、厚さ 0.8 mm）である。本膣用剤及び取り出し用ネットは無毒性で、湿潤環境で吸水、膨潤して、ジノプロストンを放出する。

臨床薬理

ジノプロストン（PGE_2）は体内の大部分の組織に低濃度で存在する内因性物質であり、局所ホルモンとして機能する(1-3)。他の局所ホルモンと同様、生成される組織で非常に速やかに代謝される（推定半減期は 2.5～5 分）。不活化の律速段階は 15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ（PGDH）によって調節されている(1,4)。局所での不活化を免れた PGE_2 は、肺循環 1 回通過で 95%程度が短時間で除去される(1,2)。

妊娠時は、PGE_2 が卵膜及び胎盤から持続的に分泌され、分娩開始に至る最終的な活動において重要な役割を果たしている(1,2)。PGE_2 は $PGF_{2\alpha}$ の産生を促し、それによって内因性の又は外因性に投与されたオキシトシンに対する子宮筋の感受性が高まることが知られている。PGE_2 には子宮収縮を開始させる働きがあり、オキシトシンと相互作用して子宮収縮性を高めることもあるが、現在得られているエビデンスによると、分娩初期にみられる濃度では、PGE_2 は子宮頸管熟化に重要な役割を果たし、子宮収縮には影響を及ぼさない(5-7)。この違いが、子宮頸管熟化と通常オキシトシンを用いる分娩誘発(8-10)を 2 つの別のプロセスとして考える根拠となっている。

PGE_2は、子宮頸管熟化に関与する複雑な生化学的、構造的変化に重要な役割を果たしている。子宮頸管は胎児が産道を通過できるように硬い構造から柔らかくしなやかに開大する構造に変化する必要があり、子宮頸管熟化では子宮頸管の平滑筋線維の著しい弛緩を伴う(11-13)。このプロセスでは、子宮頸管を構成するコラーゲン繊維網の一部の分解に関与する酵素であるコラゲナーゼが活性化する(1,14)。これに伴って、親水性グリコサミノグリカン及びヒアルロン酸量が同時に増加するとともにデルマタン硫酸が減少する(1)。

効果的な子宮収縮の開始に先立って、子宮頸管にこれらの自然な生理学的変化が起きないと（通常、ビショップスコア(15,16)で評価される）、正常な経腟分娩の転帰が不良となり、胎児に悪影響をもたらす場合がある。妊娠の約 5%に子宮頸管の熟化不全がみられると推定されている(17)。それに加えて妊娠の 10%～11%では、医学的又は産科的理由で、子宮頸管が熟化する前に分娩誘発を行う必要がある(17)。

PGE_2の *in vivo* における放出速度は、12 時間にわたり約 0.3 mg/hr である。親水性ポリマーからPGE_2の放出を制御するのは、十分量のPGE_2を局所の受容体に供給してホルモン要求を満たすためである。大半の患者では、これら局所における影響はビショップスコアで評価する子宮頸管の硬度、開大度及び展退度の変化として現れる。一部には直接PGE_2又は$PGF_{2\alpha}$によって子宮筋のオキシトシン感受性が亢進した結果、子宮過剰刺激が認められる患者もいるが、PGE_2が全身に影響を及ぼすことは稀である。本剤は、治療終了時や副作用が生じた場合に取り出しやすいように、生体適合性の取り出し用ネットと一体となっている。

PGE_2の放出とPGE_mの血漿中濃度の間に相関性は確認できなかった。内因性PGE_2の放出及び本剤から放出された外因性のPGE_2がどのように血漿中PGE_m濃度に影響を与えるかはわからなかった。さらに、PGE_m濃度の測定値が分娩が近づくにつれて自然に増加する血中PGE_m濃度を反映するものかどうか、また、PEG_2投与後の濃度の測定値が対照患者において認められる内因性濃度からどの程度上回っているかも不明である。

効能・効果

Cervidil 膣用剤（ジノプロストン、10 mg）は、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。

禁忌

本剤は次の患者には投与しないこと。

- 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
- 胎児ジストレス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膣出血のある患者
- 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）（**使用上の注意**、**副作用**を参照）
- 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

警告

入院管理下にて本剤を使用すること。

本剤の適用は、産科医療設備の整った医療機関で産婦人科医が行うこと。

30 歳以上の患者、妊娠中に合併症を有する患者、及び妊娠 40 週を超える患者では、分娩後に播種性血管内凝固症候群を発症するリスクが高まることが知られている。また、これらの因子によって分娩誘発に伴うリスクがさらに高まるおそれがある（**副作用、市販後調査**を参照）。そのため、これらの患者に対するジノプロストンの使用は慎重に行うこと。分娩後の線維素溶解の進行をできるだけ早く発見するための措置を講じること。

ジノプロストンの使用によって胎盤の早期剥離やそれによる抗原性組織の塞栓化が生じ、まれに羊水塞栓症を発症する場合があることに注意すること。

使用上の注意

1. 一般的注意

プロスタグランジンはオキシトシンの作用を増強するため、本剤はオキシトシンの投与開始前に除去し、子宮過剰刺激の徴候がないか患者の子宮の活動を注意深くモニタリングすること。子宮過剰刺激が認められた場合、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。

長時間に及ぶ子宮収縮が胎児の安全や子宮へ悪影響を及ぼすおそれのある場合には本剤を使用しないこと。そのため、帝王切開や子宮手術の既往歴がある患者に対しては、子宮破裂やそれに伴う産科合併症のリスク（子宮摘出の必要性や胎児又は新生児の死亡を含む）があることを考慮して、本剤を適用しないこと。

破水患者（非頭位又は多胎の場合）、子宮緊張亢進及び緑内障の既往歴のある患者、又は小児喘息の既往歴がある患者では成人期に喘息発作がなくても、子宮頸管熟化に本剤を適用する際は注意すること。

本剤を適用中は、子宮の活動、胎児の状態、子宮頸管の開大及び展退の進行を注意深くモニタリングすること。子宮過剰刺激、持続性の子宮収縮、胎児ジストレス、その他胎児や母体に副作用の徴候が認められたときは、本剤を除去すること。

ジノプロストン又はオキシトシンを用いて生理学的に分娩を誘発した患者では、分娩後の播種性血管内凝固症候群のリスクが増大するとされている。

2. 薬物相互作用

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。その他の薬物相互作用は確認されていない。

3. がん原性、変異原性、受胎能低下

Cervidil（ジノプロストン）膣用剤の長期がん原性試験及び受胎能試験は実施していない。不定期 DNA 合成試験、小核試験及び Ames 試験において、プロスタグランジン E_2 の変異原性を示す所見は認められていない。

4. 妊娠、催奇形作用

ラット及びウサギでは、プロスタグランジン E_2 による骨格異常の増加が認められている。本剤は器官形成期後に適用するため、適応症に使用したとき、臨床的に影響があるとは考えられない。ラット及びウサギにおいてプロスタグランジン E_2 の胎児毒性が知られており、持続的な子宮緊張亢進が生じる用量では、胚又は胎児にリスクが生じる可能性がある。

5. 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が、安全性及び有効性は思春期患者と同様であると考えられる。

副作用

本剤の忍容性は良好である。658 例が参加し、320 例が実薬（取り出し用ネットなし：218 例、取り出し用ネットあり：102 例）を適用された複数のプラセボ対照試験において、以下の事象が報告された。

表 1　Cervidil 適用群における薬剤と関連した全有害事象

	対照試験*	
	実薬	**プラセボ**
胎児ジストレスを伴う子宮過剰刺激	2.8%	0.3%
胎児ジストレスを伴わない子宮過剰刺激	4.7%	0%
子宮過剰刺激を伴わない胎児ジストレス	3.8%	1.2%
N	320	338
	101-801 試験†	
	実薬	**プラセボ**
胎児ジストレスを伴う子宮過剰刺激	2.9%	0%
胎児ジストレスを伴わない子宮過剰刺激	2.0%	0%
子宮過剰刺激を伴わない胎児ジストレス	2.9%	1.0%
N	102	104

* 対照試験（取り出し用ネットあり及びなし）
† 対照試験（取り出し用ネットあり）

本剤を適用された患者の 1%未満に薬剤と関連した発熱、悪心、嘔吐、下痢及び腹痛が認められた。

101-801 試験（取り出し用ネットあり）における子宮過剰刺激の症例は、本剤を除去してから 2～13 分以内に回復した。子宮収縮抑制薬を要したのは 5 例中 1 例であった。

胎児ジストレスの症例では、本剤の除去が望ましいとされた場合では、正常律動に回復し、新生児に後遺症はみられなかった。

試験で本剤を適用された患者を母親とする新生児の 98.2%（646/658 例）は 5 分アプガールスコアが 7 点以上であった。小児 121 例（うち 51 例の母親が本剤を適用された）を対象とした 3 歳時フォローアップ試験の報告によると、身体所見及び精神運動機能評価に悪影響は認められなかった(18)。

市販後調査

免疫系障害：過敏症

血液およびリンパ系障害：播種性血管内凝固（**警告**の項を参照）

生殖系：本剤の使用による子宮破裂が報告されており、子宮摘出を要した例や、胎児又は新生児死亡に至った例がある。

血管障害：低血圧

妊娠、産褥および周産期の状態：羊水塞栓症

副作用が疑われる場合にその報告を行うには、Ferring Pharmaceuticals Inc. 1-888-FERRING（1-888-337-7464）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

薬物乱用及び依存性

本剤の使用による薬物乱用及び依存性は認められていない。

過量投与

本剤は、1 回の適用として単回投与する。過量投与では、通常、子宮の過剰刺激（胎児ジストレスを伴う場合もある）が認められ、通常、本剤を除去することにより回復する。現在のところ、プロスタグランジン拮抗薬の臨床使用経験は十分でないため、他の治療は対処療法的なものとなる。

子宮活動の望ましくない亢進がみられるときは、β アドレナリン作動薬の使用を検討すること。

用法・用量

本剤は、ジノプロストン 10 mg が 12 時間にわたり約 0.3 mg/hr 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」のついたアルミニウム／ポリエチレン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アルミ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、アルミ包装から取り出したらすぐに 1 個を後腟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、本剤が腟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。子宮過剰刺激が認められた場合、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。

本剤を除去する際は、必ずポリマー部分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、中にポリマー部分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ポリマー部分が入っていない場合は、腟内診を行ってポリマー部分を除去すること。

包装

本剤はジノプロストン 10 mg を含有する腟用剤である。本剤はアルミニウム／ポリエチレン包装に封入され、以下のように提供される。

NDC 55566-2800-1　1 個入り箱

冷凍庫（-20°C～-10°C［-4°F～14°F］）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。腟用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。

臨床試験

表 2　二重盲検試験における Cervidil の有効性

		初産婦		経産婦		p 値
パラメーター	試験番号	Cervidil	プラセボ	Cervidil	プラセボ	
治療成功*	101-103（N=81）	65%	28%	87%	29%	<0.001
	101-003（N=371）	68%	24%	77%	24%	<0.001
	101-801（N=206）	72%	48%	55%	41%	0.003
出産までの時間（時間）						
平均	101-103（N=81）	33.7	48.6	14.0	28.6	0.001
中央値		25.7	34.5	12.3	24.6	
平均	101-801（N=206）	31.1	51.8	52.3	45.9	<0.001
中央値		25.5	37.2	20.8	27.4	
分娩開始までの時間（時間）						
平均	101-103（N=81）	19.9	39.4	6.8	22.4	<0.001
中央値		12.0	19.2	6.9	18.3	

* 治療成功の定義は、12 時間時のビショップスコアが 3 点以上増加、12 時間以内に経腟分娩、又は 12 時間時のビショップスコアが 6 点以上とした。これらの試験は、Cervidil 群とプラセボ群における帝王切開分娩率の差を示すための検出力を有しておらず、有意な差もなかった。

参考文献

1. Physiology of Labor. In: Williams Obstetrics. Eds. Pritchard, J.A., MacDonald, P.C., and Gant, N.F. Appleton-Century-Crofts, Conn, Pp 295-321, (1985).

2. Rall, T.W. and Schliefer, L.S. Oxytocin, prostaglandin, ergot alkaloids, and other drugs; tocolytics agents. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., and Murad, F. MacMillan, Publ. Co., New York, Pp. 926-945, (1985).

3. Casey, M.L. and MacDonald, P.C. The initiation of labor in women: Regulation of phospholipid and arachidonic acid metabolism and of prostaglandin production. Semin. Perinat. 10: 270-275, (1986).

4. Casey, M.L., MacDonald, P.C. and Mitchell, M.D. Stimulation of prostaglandin E2 production in amnion cells in culture by a substance(s) in human fetal urine. Biochem. Biophys. Res. Comm. 114:1056, (1983).

5. Olson, D.M., Lye, S.J., Skinner, K., and Challis, J.R.G. Prostanoid concentrations in maternal/fetal plasma and amniotic fluid and intrauterine tissue prostanoid output in relation to myometrial contractility during the onset of adrenocorticotropin-induced preterm labor in sheep. 116: 389-397, (1985).

6. Ledger, W.L., Ellwood, D.A., and Taylor, M.J. Cervical softening in late pregnant sheep by infusion of prostaglandin E-2 into cervical artery. J. Reprod. Fert. 69, 511-515, (1983).

7. Olson, D.M., Lye, S.J., Skinner, K., and Challis, J.R.G. Early changes in prostaglandin concentrations in ovine maternal and fetal plasma, amniotic fluid and from dispersed cells of intrauterine tissues before the onset of ACTH-induced pre-term labor. J. Reprod. Fert. 71: 45-55, (1984).

8. Caldeyro-Barcia, R. and Posiero, J. Oxytocin and the contractility of the human uterus, Ann, N.Y. Acad. Sci. 75:813, (1959).

9. Posiero, J. and Noriega-Guerra, L. Dose-response relationships in uterine effects of oxytocin infusion. Oxytocin. Eds., Caldeyro-Barcia, R. and Heller, J. Pergamon Press, New York, (1961).

10. Cibils, L. Enhancement of induction of labor. In: Risks in the Practice of Modern Obstetrics. Aldjem, S. Ed. Mosby Publishing, St. Louis, (1972).

11. Bryman, I., Lindblom, B., and Norstrom, A. Extreme sensitivity of cervical musculature to prostaglandin E2 in early pregnancy. Lancet, 2:1471, (1982).

12. Thiery, M. Induction of labor with prostaglandins. In: Human Parturition. Eds. Keirse, M.J.N.C., Anderson, A.B.M., and Gravenhorst, J.B. Martinus Nijhoff Publ., Boston, 155-164, (1979).

13. Thiery, M. and Amy, J.J. Induction of labor with prostaglandins. In:Advances in Prostaglandin Research. Prostaglandin and Reproduction. Karim, S.M.M., Ed., MTP, Lancaster, Pp. 149-228, (1975).

14. MacLennan, A.H., Katz, M., and Creasey, R. The morphologic characteristics of cervical ripening induced by the hormones relaxin and prostaglandin F2 in a rabbit model. Am. J. Obstet. Gynecol, 152:910696, (1985).

15. Bishop, E. Elective induction of labor. Obstet. & Gynecol. 5: 519-527, (1955).

16. Bishop, E. Pelvic scoring for elective induction. Obstet. & Gynecol. 24: 266-268, (1969).

17. Thiery, M. Preinduction cervical ripening. In: Obstetrics and Gynecology Annual, Vol. 12, Ed. Wynn, R.M. Appleton-Century-Crofts, New York, Pp. 103-146, (1983).

18. MacKenzie, I.; Information on File: Ferring Controlled Therapeutics Limited (Scotland).

19. De Abajo FJ et al. Labor induction with dinoprostone or oxytocin and postpartum disseminated intravascular coagulation: a hospital-based case-control study. Am J Obs Gynecol, 2004, 191: 1637- 1643.

発売元：
Ferring Pharmaceuticals Inc.
Parsippany, NJ 07054
改訂年月　2017 年 4 月

主要表示面－10 mg　取り出し用ネット　箱

NDC 55566-2800-1
Cervidil®

ジノプロストン 10 mg
膣用剤
内容物：Cervidil 膣用剤 1 個（親水性ポリマー［架橋型ポリエチレンオキシド／ウレタン］241 mg 中にジノプロストン 10 mg を含有し、取り出し用ネットを有する）
冷凍庫で保管：

-20°C～-10°C（-4°F～14°F）
FERRING

PHARMACEUTICALS



CERVIDIL
ジノプロストン膣用剤

製品情報			
製品タイプ	ヒト用医療用医薬品	品名コード（原コード）	NDC:55566-2800
投与経路	膣内投与		

有効成分／活性部分		
成分名	薬剤含量	含量
ジノプロストン（UNII：K7Q1JQR04M）（ジノプロストン－UNII：K7Q1JQR04M）	ジノプロストン	241 mg 中 10 mg

添加剤	
成分名	含量
ポリエチレングリコール（不特定）（UNII：3WJQ0SDW1A）	

製品特性			
色調	白色	スコア	
形状	長方形	サイズ	
風味		印字コード	
内容			

包装				
#	品名コード	包装内容	市販開始日	市販終了日
1	NDC:55566-2800-1	1 箱中に 1 個	03/30/1995	
1	NDC:55566-2800-0	紐付きネット 1 個中に 10 mg；タイプ 0：非配合剤		

市販情報			
販売カテゴリー	申請番号又はモノグラフ収載	市販開始日	市販終了日
NDA	NDA020411	03/30/1995	

医薬品メーカー－Ferring Pharmaceuticals Inc.（103722955）

施設

名称	所在地	識別番号／FDA 施設識別番号	事業内容
Ferring Controlled Therapeutics Ltd		298229634	製造（55566-2800）、 包装（55566-2800）

施設			
名称	所在地	識別番号／FDA 施設識別番号	事業内容
Chino in Private Co., Ltd.		643939754	分析（55566-2800）、 API 製造業者（55566-2800）

施設			
名称	所在地	識別番号／FDA 施設識別番号	事業内容
協和ファーマケミカル株式会社		690852371	API 製造業者（55566-2800）

改訂年月：2018 年 11 月

Ferring Pharmaceuticals Inc.

1.6.3 企業中核データシート（CCDS）

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

PROPESS[redacted]

[redacted]



REFERENCES

Ref. no.	Authors(s). Title. Pub. Year; Issued: page(s)	REAL code
1	Module 3.2.P.1 Description and Composition Drug Product, Propess	Q-3.2.P.1 Descp and Composition-3347
2	Module 3.2.P.5.1 Specification(s), Propess	Q-3.2.P.5.1 Specification(s)-3308
3	Witter, F.R., Mercer, B.M. Improved Intravaginal Controlled-Release Prostaglandin E_2 Insert for Cervical Ripening at Term. The journal of Maternal-Fetal Medicine. 1996; 5: 64-69	Literature Reference-4835
4	Rayburn, W.F et al. An Investigational Controlled-Release Prostaglandin E_2 Pessary for Cervical Ripening and Initiation of Labor at Term. Obstetrics & Gynecology. 1992; 79: 374-79	Literature Reference-4833
5	Witter, F.R. et al. A Randomized Trial of Prostaglandin E_2 in a Controlled Release Vaginal Pessary for Cervical Ripening at Term. Am J Obstet Gynecol. 1992; 166: 830-34	Literature Reference-4834
6	Colquhoun H. PROPESS – Dinoprostone Addendum to the Clinical Expert Report. 2003	E-2.5 Clinical Overview-16539
7	De Abajo F.J. et al. Labour induction with dinoprostone or oxytocin and postpartum disseminated intravascular coagulation: a hospital-based case-control study. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004; 191: 1637-43	Literature Reference-3684
8	Michael S Kramer, Jocelyn Rouleau, Thomas F Baskett, K S Joseph. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. Lancet. 2006; 368: 1444-48	Literature Reference-5445
9	Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, Spark P, Kurinczuk JJ. Incidence and Risk Factors for Amniotic-Fluid Embolism. Obstetrics & Gynecology. 2010; 115: 910-17	Literature Reference-5444
10	Module 2.7.4.5.4 Use in Pregnancy and Lactation	E-2.7.4 Summary of Clinical Safety-19651
11	Statistical Analysis Plan for the Integrated Summary of Safety (ISS)	E-Clinical Study Report Body – Main-15076
12	MISO-OBS 004: A Multicenter, Randomized, Doubl-Blind Phase III Study of the efficacy and safety of the Misoprostol Vaginal Insert (MVI) compared to Cervidil® for women requiring cervical ripening and induction of labor	E-Clinical Study Report Body – Main-14352

Ref. no.	Authors(s). Title. Pub. Year; Issued: page(s)	REAL code
13	MISO-OBS 303: The EXPEDITE Study: a phase III, double-blind, randomized, multicentre study of EXogenous Prostaglandin comparing the Efficacy and safety of the Misoprostol Vaginal Insert (MVI) 200 mcg to the Dinoprostone Vaginal Insert for reducing Time to vaginal delivery in pregnant women at tErm	E-Clinical Study Report Body - Main-15055
14	ACOG, Committee opinion No. 326, American College of Obstetricians and Gynecologist. Obstet Gynecol 2005;106:1469-70	Literature Reference-7490
15	Pritchard, J. A., MacDonald, P. C., and Gant, N.F. Physiology of Labor. Williams Obstetrics. 1985; 15: 295-321	Literature Reference-3594
16	Rall, T. W. and Schliefer, L. S. Oxytocin, prostaglandin, ergot alkaloids, and other drugs; tocolytics agents. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 1985; 17: 926-45	Literature Reference-3600
17	Casey, M.L., MacDonald, P.C. The initiation of labor in women: Regulation of phospholipid and arachidonic acid metabolism and of prostaglandin production. Seminars in Perinatology. 1986; 10: 270-75	Literature Reference-4832
18	Bryman, I., Lindblom, B., and Norstrom, A. Extreme sensitivity of cervical musculature to prostaglandin E_2 in early pregnancy. The Lancet. 1982; 2: 1471	Literature Reference-3542
19	Thiery, M. Induction of labor with prostaglandins. Human Parturition. 1979;: 155-164	Literature Reference-3598
20	Thiery, M. and Amy, J.J. Induction of labor with prostaglandins. Advances in Prostaglandin Research. 1975;: 150-228	Literature Reference-3599
21	MacLennan, A.H., Katz, M., and Creasey, R. The morphologic characteristics of cervical ripening induced by the hormones relaxin and prostaglandin F_2 in a rabbit model. Am J Obstet Gynecol. 1985; 152: 691-96	Literature Reference-3557
22	Kynoch, S.R et al. Intramuscular Implantation Test in Rabbits with Non-Biodegradable Polymer Polyurethane PEO 7350/1HT. 1995.	Literature Reference-4871
23	Kynoch, S.R et al. Intramuscular Implantation Test in Rabbits with Non-Biodegradable Polymer Polyurethane PEO 4360/1HT. 1983	S-4.3 Literature References-1424
24	Liggett, M.P. et al. Vaginal Irritation Study in the New Zealand White Strain Rabbit with an Extract of Pessary Retrieval System R.S.III. 1995	Literature Reference-4870
25	Liggett, M.P. and Healing, G. Intracutaneous Reactivity Test in Rabbits with Extracts of Pessary Retrieval System R.S. III.	Literature Reference-4868

1.7 同種同効品一覧表

目次

1.7.1 同種同効品 3

1.7.1 同種同効品

本剤の効能又は効果は、「妊娠末期の子宮頸管熟化不全における熟化の促進」であり、国内既承認医薬品で同様の効能・効果を有する医薬品にレボスパ静注用 200 mg（プラステロン硫酸エステルナトリウム水和物注射用）がある。またプロペス膣用錠 10 mg と同じ有効成分の薬剤で、経口剤のプロスタグランジン E_2 錠 0.5 mg「科研」、分娩時に陣痛促進剤として使用されるプロスタルモン・F 注射液 1000、同注射液 2000（ジノプロスト注射液）とアトニン - O 注 1 単位、同注 5 単位（オキシトシン）を選定し、一覧表とした。（表 1.7- 1）

表 1.7- 1　　類似効能医薬品一覧

販売名	**プロウペス腟用剤 10 mg**	**プロスタグランジン E_2 錠 0.5 mg**	**レボスパ静注用 200 mg**	**プロスタルモン・F 注射液 1000** **プロスタルモン・F 注射液 2000**	**アトニン-O 注 1 単位** **アトニン-O 注 5 単位**
一般名	ジノプロストン	ジノプロストン	プラステロン硫酸エステルナトリウム水和物	ジノプロスト	オキシトシン
会社名	フェリング・ファーマ株式会社	科研製薬株式会社	コーアイセイ株式会社	丸石製薬株式会社	あすか製薬株式会社
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	妊娠末期における陣痛誘発並びに陣痛促進	妊娠末期子宮頸管熟化不全（子宮口開大不全、頸部展退不全、頸部軟化不全）における熟化の促進	Ⅰ．静脈内注射投与 １．妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進 ２．下記における腸管蠕動亢進 ● 胃腸管の手術における術後腸管麻痺の回復遷延の場合 ● 麻痺性イレウスにおいて他の保存的治療で効果が認められない場合 Ⅱ．卵膜外投与 治療的流産	子宮収縮の誘発，促進並びに子宮出血の治療の目的で，次の場合に使用する． 分娩誘発，微弱陣痛，弛緩出血，胎盤娩出前後，子宮復古不全，帝王切開術（胎児の娩出後），流産，人工妊娠中絶
添付文書改訂日		2018 年 12 月(第 12 版)	2016 年 10 月(第 11 版)	2018 年 12 月(第 1 版)	2016 年 7 月(第 10 版)

FujiPharma

TPGEA-L18

※※2018年12月改訂(第12版)
※2016年 6 月改訂

日本標準商品分類番号
872499

陣痛誘発・促進剤

プロスタグランジンE2錠0.5mg「科研」

PROSTAGLANDIN E2 tablets
ジノプロストン錠

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)

貯　法
室温保存、気密容器
使用期限
外箱に表示

	プロスタグランジンE2錠0.5mg「科研」
承認番号	21900AMX01175000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1984年 3 月
再審査結果	1991年12月

※ **【警　告】**

過強陣痛や強直性子宮収縮により、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。

1. 母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は多産婦で起こりやすいので、注意すること。
2. 本剤は点滴注射剤に比べ調節性に欠けるので、分娩監視装置を用いて胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視出来る状態で使用すること。
3. オキシトシン、ジノプロスト($PGF_{2\alpha}$)との同時併用は行わないこと。また、前後して使用する場合も、過強陣痛を起こすおそれがあるので、前の薬剤の投与が終了した後１時間以上経過してから次の薬剤の投与を開始した上で十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。[「相互作用」の項参照]
4. 患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。

本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

※ **【禁忌**(次の患者には投与しないこと)**】**

1. 骨盤狭窄、児頭骨盤不均衡、骨盤位又は横位等の胎位異常のある患者
   [正常な経腟分娩が進行せず、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]
2. 前置胎盤の患者
   [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。]
3. 常位胎盤早期剥離の患者
   [緊急な胎児娩出が要求されるため、外科的処置の方が確実性が高い。]
4. 胎児機能不全のある患者
   [子宮収縮により胎児の症状を悪化させるおそれがある。]
5. 帝王切開又は子宮切開等の既往歴のある患者
   [子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。]
6. オキシトシン、ジノプロスト($PGF_{2\alpha}$)を投与中の患者
   [「相互作用」の項参照]
7. プラステロン硫酸(レボスパ)を投与中又は投与後十分な時間が経過していない患者
   [過強陣痛を起こすおそれがある。]
8. 吸湿性頸管拡張材(ラミナリア等)を挿入中の患者又はメトロイリンテル挿入後１時間以上経過していない患者
   [過強陣痛を起こすおそれがある。]
9. オキシトシン、ジノプロスト($PGF_{2\alpha}$)の投与終了後１時間以上経過していない患者
   [過強陣痛を起こすおそれがある。]
10. 過強陣痛の患者
    [子宮破裂、胎児機能不全、胎児死亡のおそれがある。]
11. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分	１錠中にジノプロストン0.5mgを含有する。			
添加物	アメ粉、カルメロースカルシウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、メチルヘスペリジン、黄色５号			
性　状	淡黄白色のフィルムコーティング錠である。			
外　形			サイズ 重　量	識別コード
表面	裏面	側面		
KC 29			直径　8.2mm 厚さ　4.7mm 重量　0.215g	KC29

【効能・効果】

妊娠末期における陣痛誘発並びに陣痛促進

【用法・用量】

1. 通常１回１錠を１時間毎に６回、１日総量６錠(ジノプロストンとして３mg)を１クールとし、経口投与する。
2. 体重、症状及び経過に応じ適宜増減する。
3. 本剤の投与開始後、陣痛誘発、分娩進行効果を認めたとき、本剤の投与を中止する。
4. １日総量ジノプロストンとして１クール３mg(６錠)を投与し、効果の認められない場合は本剤の投与を中止し、翌日あるいは以降に投与を再開する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)緑内障、眼圧亢進のある患者
   [動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。]
(2)喘息又はその既往歴のある患者
   [気管支を収縮させるとの報告がある。]
※(3)多産婦
   [子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。]
※(4)多胎妊娠の患者
   [胎位胎勢異常のことがある。]
※(5)児頭骨盤不均衡の疑いがある患者
   [経腟分娩が困難で過強陣痛が起こりやすい。]

2. 重要な基本的注意

※※(1)本剤は点滴注射剤に比べ、調節性に欠けるので、分娩監視装置を用いて子宮収縮の状態及び胎児心音の観察を行い、投与間隔を保つよう十分注意し、陣痛誘発効果、分娩進行効果を認めたときは中止し、過量投与にならないよう慎重に投与すること。<u>[「臨床成績」の項参照]</u>
※(2)本剤を投与する際には、Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい。
(3)薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態(子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも

膣下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等)が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、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。

3. 相互作用

(1) **併用禁忌**(同時併用しないこと)

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-O ジノプロスト プロスタルモン・F 注射液1000、2000	これらの薬剤と同時併用することにより過強陣痛を起こしやすい。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する。

(2) **併用注意**(前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン ジノプロスト	これらの薬剤と前後して使用する場合も、過強陣痛を起こしやすいので投与間隔を保ち十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を前後して使用することにより作用を増強する。

4. 副作用

※総症例5,721例中、副作用が認められたのは144例(2.52%)190件で、母体副作用は117件(2.05%)、胎児副作用は73件(1.28%)であった。その主なものは、母体副作用では嘔気・嘔吐51件(0.89%)、顔面潮紅19件(0.33%)、過強陣痛12件(0.21%)、下痢11件(0.19%)等が、胎児副作用では羊水混濁29件(0.51%)、胎児徐脈22件(0.38%)、胎児頻脈11件(0.19%)、胎児機能不全10件(0.17%)等が認められている。
(再審査結果時)

(1) **重大な副作用**

1) **過強陣痛**
過強陣痛(0.1～5%未満)があらわれることがある。また、それに伴い子宮破裂、頸管裂傷をきたすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

※2) **胎児機能不全徴候、羊水の混濁**
胎児機能不全徴候(0.1～5%未満)(仮死、徐脈、頻脈等)、羊水の混濁(0.1～5%未満)をきたすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。投与を中止してもこのような症状があらわれた場合には、急速遂娩等の適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

分類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	嘔気・嘔吐、下痢	
循環器	顔面潮紅	頻脈、血圧上昇
精神神経系		頭痛、眩暈
その他	胸部不快感	熱感、呼吸異常、発汗

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠末期以外の妊婦には投与しないこと。
[動物実験(マウス)により催奇形作用が認められている。]

6. 適用上の注意

(1) **投与方法**
本剤は経口剤のため調節性に欠けるので、医師の常時監視できる条件下で投与すること。

(2) **投与経路**
本剤は経口投与にのみ使用し、膣内に投与しないこと。

(3) **薬剤交付時**
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

【薬物動態】[1,2]

〈参考〉動物における吸収・分布・代謝・排泄
^{3}H-プロスタグランジンE_2をマウス及びラットに経口投与すると、主要臓器への分布はマウスでは投与後15～30分、ラットでは投与後30分で最高値を示し、投与後60分では最高値の1/10程度に減少した。投与24時間までの尿中及び糞中への排泄率は、マウスでは83%及び11%、ラットでは67%及び24%であった。妊娠ラットにおいても生殖器官への特異的な集積はなく、投与後30分でも胎児への分布は投与量の1%以下であった。また、イヌに本剤を経口投与すると、投与1時間後に最高血中濃度を示し、6時間後にはほぼ投与前の値に戻った。

【臨床成績】[3～12]

一般臨床試験(526例)及び二重盲検比較試験(100例)の概要は次のとおりである。

1. 一般臨床試験

(1) **分娩誘発**
陣痛のまったくみられない症例で、本剤により陣痛が発来したと認められたもの[注1]は、初産婦で46.0%(58/126)、経産婦で61.4%(89/145)であった。
注1：1周期10分以内の規則的な子宮収縮が投与開始後5時間以内に発来したもの。

(2) **分娩促進**
分娩促進を目的とする症例において、本剤により内診所見が改善したと認められたもの[注2]は、初産婦で84.6%(115/136)、経産婦で89.7%(104/116)であった。
注2：内診所見(Bishop scoreあるいは梅沢スコア)により投与開始後5時間以内に分娩進行が確認されたもの。

2. 二重盲検比較試験

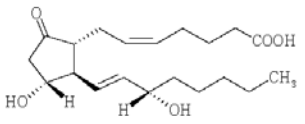
陣痛のまったくみられない症例で、本剤により陣痛が発来したと認められたもの[注3]は、初産婦で66.7%(32/48)、経産婦で67.3%(35/52)であった。また、本剤により分娩進行が確認されたと認められたもの[注4]は、初産婦で52.1%(25/48)、経産婦で59.6%(31/52)であった。
総合効果(症例の背景因子、分娩誘発効果、分娩進行効果及び投与開始から分娩終了までの時間を総合した評価)での有効率は初産婦で41.7%(20/48)、経産婦で46.2%(24/52)であった。やや有効以上は初産婦で75.0%(36/48)、経産婦で82.7%(43/52)であった。
注3：1周期10分以内の規則的な子宮収縮が投与開始後6時間以内に発来したもの。
注4：Bishop scoreの2点以上の上昇が投与開始後6時間以内に確認されたもの。

【薬効薬理】

1. 妊娠末期の子宮に対し収縮作用を有し、陣痛発来、分娩進行に重要な役割を果たす(ラット*in vitro*、マウス、ラット、ウサギ)[13,14](ヒト)[12]。
2. 分娩誘発に際し頸管軟化作用などの内診所見改善作用を有する(ヒト)[12]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：Dinoprostone(ジノプロストン)
化学名：(*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(1*E*)-(3*S*)-3-hydroxy-1-octenyl]-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoic acid
分子式：$C_{20}H_{32}O_5$
分子量：352.47
構造式：



性　状：ジノプロストンは白色～淡黄色の結晶で、においはなく、強い苦味がある。メタノール、無水エタノール、酢酸エチル又はクロロホルムに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

【包　装】

(PTP)60錠

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉
1) 丹治昭治　他：薬理と治療, **9**, 1431～1451(1981)
2) 本郷久弘　他：KPEの吸収、分布、代謝および排泄に関する試験(III)(科研製薬(株)社内資料)
3) 田中俊誠　他：臨床婦人科産科, **34**, 315～320(1980)

4) 経塚光夫　他：産婦人科の世界, **32**, 103～111 (1980)
5) 中山陽比古　他：産婦人科の世界, **31**, 1379～1383 (1979)
6) 浜田哲郎　他：産婦人科の世界, **32**, 615～618 (1980)
7) 永井生司：産婦人科の世界, **32**, 609～614 (1980)
8) 麻生武志　他：産科と婦人科, **47**, 1024～1029 (1980)
9) 倉智敬一　他：産婦人科治療, **41**, 115～121 (1980)
10) 林谷誠治　他：産婦中四会誌, **28**, 37～43 (1980)
11) 坂元　力　他：産婦人科の世界, **32**, 1333～1338 (1980)
12) 鈴木雅洲　他：産婦人科の世界, **33**, 177～190 (1981)
13) 臍井和子　他：薬理と治療, **9**, 1351～1356 (1981)
14) 石崎　綸　他：基礎と臨床, **15**, 1272～1276 (1981)

〈文献請求先〉
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

富士製薬工業株式会社　富山工場　学術情報課
〒939-3515　富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
(TEL) 076-478-0032
(FAX) 076-478-0336

発売元
富士製薬工業株式会社
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
製造販売元
科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込2丁目28-8
TPGEA-19A

※※2016年10月改訂（第11版、第十七改正日本薬局方等に基づく改訂）
※2015年７月改訂
貯法：室温保存
使用期限：外箱及び容器ラベルに表示
規制区分：処方箋医薬品注1)
注1）注意 - 医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
872459

承認番号	21900AMX01443000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1999年１月

子宮頸管熟化剤（DHA-S製剤）

レボスパ®静注用200mg

LEVOSPA For Injection

（プラステロン硫酸エステルナトリウム水和物注射用）

【警　告】

1. 本剤の使用により、胎児徐脈又は胎児仮死が起こることがあり、胎児死亡に至った症例が報告されている。
2. 本剤の投与に際しては妊婦及び胎児の状態を分娩監視装置等により十分に観察するとともに、投与後も同様に十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
3. 本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

【禁　忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	レボスパ静注用200mg
成分・含量（１バイアル中）	日局　プラステロン硫酸エステルナトリウム水和物　218.454mg（無水物として200mg）
添加物（１バイアル中）	日局　グリシン　200mg pH調整剤　適　量
剤形	用時溶解する注射剤（凍結乾燥製剤）
色・形状	白色多孔質のかたまり又は粉末
pH	5.5～8.0（20mL）注2)
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.6（20mL）注2)

注2）：本品１バイアルを溶解する際の注射用水の液量
なお、注射用水で溶解後の液は無色澄明である

【効能・効果】

妊娠末期子宮頸管熟化不全（子宮口開大不全、頸部展退不全、頸部軟化不全）における熟化の促進

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
(1)本剤は経膣分娩を目的としているため、帝王切開を予定している妊婦には使用しないこと。
(2)頸管熟化の状態を診断して、慎重に適応を判断すること。

【用法・用量】

通常、妊娠末期の妊婦に100mgを注射用水または５％ブドウ糖注射液10mLに用時溶解し、100～200mgを１日１回、週２～３回静脈内投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

胎児の成長が遅れている妊婦

2. 重要な基本的注意

(1)本剤は妊娠末期の子宮頸管熟化を目的としているので、陣痛誘発・促進剤（プロスタグランジンF2α製剤、オキシトシン製剤等）との同時投与は避けること。
(2)本剤では、代謝物のエストロゲンにより、弱いながら子宮筋のオキシトシン感受性を亢進するとの報告があるので、本剤投与に際しては妊婦及び胎児の状態を分娩監視装置等により十分に観察するとともに、投与後も同様に十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
(3)本剤投与後に陣痛誘発・促進剤をやむをえず投与する場合には、分娩監視装置を用いて妊婦及び胎児の状態を十分に監視し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。（再審査対象外）

(1)重大な副作用

1)ショック・アナフィラキシー（頻度不明）：ショック・アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)胎児徐脈、胎児仮死（頻度不明）：胎児徐脈又は胎児仮死から胎児死亡を来すおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)過強陣痛（頻度不明）：過強陣痛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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	頻　度　不　明
皮膚	湿疹、発疹
消化器	嘔気、嘔吐、下痢
精神神経系	めまい、耳鳴
その他	しびれ感、手の浮腫、血管痛

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠初期に投与しないこと。［本剤は動物実験（器官形成期投与試験）で胎仔致死作用が認められている。］

5. 適用上の注意

(1)投与速度

本剤を投与する場合は、100mg/10mLを１分以上かけて静脈内に注射すること。

(2)溶解液

本剤の溶解には、必ず「用法・用量」に記載の注射用水又は、５％ブドウ糖注射液を用いること（注射用水を使用することが望ましい。他の溶解液を使用すると溶解し難いので使用しないこと。特に生理食塩液は塩析により白濁するので使用しないこと。）

(3)溶解方法

本剤は標準温度（20℃）以下では溶解し難いので、よく振盪し完全に溶解を確認した後使用すること。

なお、加温により溶けやすくなるので必要により微温湯(30~40℃)にて加温すること。

(4)安定性

本剤は溶液状態ではやや不安定であるので、溶解後は直ちに使用すること。

6.その他の注意

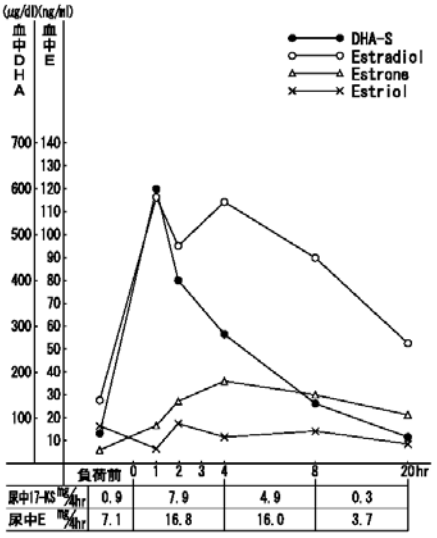
ラット２週間経口投与試験（50及び300mg/kg）において肝ペルオキシソーム増殖作用が報告されている。

【薬物動態】

妊娠末期の妊婦に静脈内注射（200mg）して得られた血中濃度は下図のとおりであり、主成分であるDHA-Sの消失半減期は約２時間である。[2)3)]

代謝は、主として胎盤で行われ、プラステロン、更にはエストラジオールと変換される。

また、エストロゲン及び17-ケトステロイドとして排泄され、48時間でほぼ全量排泄される。[3]



尿中17-KS	mg/24hr	0.9	7.9	4.9	0.3
尿中E	mg/24hr	7.1	16.8	16.0	3.7

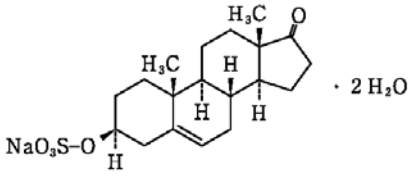
DHA-S200mg負荷後の血中DHA-S及びEstrogen並びに尿中17-ketosteroid及びEstrogen値

※※【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プラステロン硫酸エステルナトリウム水和物
(Prasterone Sodium Sulfate Hydrate)

化学名：Monosodium 17-oxoandrost-5-en-3β-yl sulfate dihydrate

化学構造式：



分子式：$C_{19}H_{27}NaO_5S \cdot 2H_2O$

分子量：426.50

性　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくく、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品1.0gを水200mLに溶かした液のpHは4.5~6.5である。

融　点：約160℃（分解、ただし乾燥後）

【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、６ヵ月）の結果、レボスパ静注用200mgは通常の市場流通下において３年間安定であることが推測された。[4)]

【包　　装】

レボスパ静注用200mg：10バイアル

※【主要文献】

1)高水松夫：日産婦誌27，363（1975）
2)鈴木雅洲ほか：産婦世界29，1061（1977）
3)第十六改正日本薬局方解説書（広川書店）C-4024
4)コーアイセイ株式会社：社内資料（安定性試験）

※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

コーアイセイ株式会社　学術部
〒990-2495 山形市若葉町13番45号
TEL 023(622)7755
FAX 023(624)4717

発売元
株式会社 ポーラ ファルマ
東京都品川区西五反田 8-9-5

製造販売元※
コーアイセイ株式会社
山形県山形市若葉町13番45号

Y1603

2018年12月作成（第1版）

貯　　法：遮光、室温保存
使用期限：3年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

日本標準商品分類番号
872499

	プロスタルモン・F注射液1000	プロスタルモン・F注射液2000
承認番号	14800AMZ00036	21300AMZ00520
薬価収載	1974年2月	2001年9月
販売開始	2018年12月	
再審査結果	1988年3月（プロスタルモン・F注射液1000）	
効能追加	1981年12月（プロスタルモン・F注射液1000）	

プロスタグランジン$F_{2\alpha}$製剤
劇薬、処方箋医薬品注）

プロスタルモン®・F注射液1000
プロスタルモン®・F注射液2000

PROSTARMON®・F Injection
ジノプロスト注射液

®登録商標

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

本剤を妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で使用するにあたって

過強陣痛や強直性子宮収縮により、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。

(1) 母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は多産婦で起こりやすいので、注意すること。
(2) 分娩監視装置を用いて、胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視すること。
(3) 本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与すること。（「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
(4) オキシトシン、ジノプロストン（PGE_2）との同時併用は行わないこと。また、前後して投与する場合も、過強陣痛を起こすおそれがあるので、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。特にジノプロストン（PGE_2）を前後して投与する場合は、前の薬剤の投与が終了した後1時間以上経過してから次の薬剤の投与を開始すること。（「Ⅰ．1．(3)相互作用」の項参照）
(5) 患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。

本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤を妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で使用するにあたって

(1) 骨盤狭窄、児頭骨盤不均衡、骨盤位又は横位等の胎位異常のある患者［正常な経腟分娩が進行せず、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。］
(2) 前置胎盤の患者［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。］
(3) 常位胎盤早期剥離の患者（胎児生存時）［緊急な胎児娩出が要求されるため、外科的処置の方が確実性が高い。］
(4) 重度胎児機能不全のある患者［子宮収縮により胎児の症状を悪化させるおそれがある。］
(5) 過強陣痛の患者［子宮破裂、胎児機能不全、胎児死亡のおそれがある。］
(6) 帝王切開又は子宮切開等の既往歴のある患者［子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。］
(7) 気管支喘息又はその既往歴のある患者［気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。］
(8) オキシトシン、ジノプロストン（PGE_2）を投与中の患者（「Ⅰ．1．(3)相互作用」の項参照）
(9) プラステロン硫酸（レボスパ）を投与中又は投与後十分な時間が経過していない患者［過強陣痛を起こすおそれがある。］
(10) 吸湿性頸管拡張材（ラミナリア等）を挿入中の患者又はメトロイリンテル挿入後1時間以上経過していない患者［過強陣痛を起こすおそれがある。］
(11) ジノプロストン（PGE_2）の投与終了後1時間以上経過していない患者［過強陣痛を起こすおそれがある。］
(12) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤を腸管蠕動亢進の目的で使用するにあたって
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 気管支喘息又はその既往歴のある患者[気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。]
(3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「Ⅰ．2．(5)妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤を治療的流産の目的で使用するにあたって
(1) 前置胎盤、子宮外妊娠等で、操作により出血の危険性のある患者[経腟分娩ができず、大量出血のおそれがある。]
(2) 骨盤内感染による発熱のある患者[炎症、感染を増悪させるおそれがある。]
(3) 気管支喘息又はその既往歴のある患者[気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。]
(4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	プロスタルモン・F注射液1000	プロスタルモン・F注射液2000
成分	ジノプロスト	
含量・容量（1アンプル中）	1,000μg/1mL	2,000μg/2mL
添加物（1アンプル中）	クエン酸ナトリウム水和物0.3mg、酢酸ナトリウム水和物3.4mg、等張化剤、pH調整剤	クエン酸ナトリウム水和物0.6mg、酢酸ナトリウム水和物6.8mg、等張化剤、pH調整剤
剤形	注射剤（アンプル）	
pH	7.0～9.5	
浸透圧比	0.9～1.1	
性状	無色澄明の液	

【効能・効果】
Ⅰ．静脈内注射投与
1．妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進
2．下記における腸管蠕動亢進
●胃腸管の手術における術後腸管麻痺の回復遷延の場合
●麻痺性イレウスにおいて他の保存的治療で効果が認められない場合
Ⅱ．卵膜外投与
治療的流産

【用法・用量】
Ⅰ．注射投与
1．妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進には
通常1～2mLを静脈内に点滴または持続注入する。
(1) 点滴静注
本剤1mLに5％ブドウ糖注射液または糖液を加えて500mLに希釈し、通常ジノプロストとして0.1μg/kg/分の割合で点滴静注する。なお、希釈する輸液の量及び種類は患者の状態に応じて適切に選択する。
(2) シリンジポンプによる静注（持続注入）
本剤1mLに生理食塩液を加えて50mLに希釈し、通常ジノプロストとして0.1μg/kg/分（0.05～0.15μg/kg/分）の割合で静注する。
(3) 症状により適宜増減する。
2．腸管蠕動亢進には
(1) 通常1回ジノプロストとして1,000～2,000μg（本剤1～2mL）を輸液500mLに希釈し、1～2時間（10～20μg/分の投与速度）で1日2回静脈内に点滴注射する。
(2) 本剤の投与は、手術侵襲の程度ならびに他の処置などを考慮して慎重に行うこと。
(3) 3日間投与しても効果が認められないときは直ちに投与を中止し他の療法にきりかえる。
(4) 症状、体重により適宜増減する。
Ⅱ．卵膜外投与
治療的流産には
1．妊娠12週以降
本剤1mLに生理食塩液を加え4mLに希釈し、この液を子宮壁と卵膜の間に数回に分け注入投与する。
(1) 薬液注入カテーテルの固定
通常フォーリーカテーテルを用いる。カテーテルを子宮頸管を通じ挿入、カテーテルのバルーン部が子宮口を通過して、子宮下部まで到達した後、バルーン部に生理食塩液を充満、内子宮口を閉鎖し、カテーテルの脱出と腟への薬液漏出を防止する。次にカテーテルを大腿部内側へテープで固定する。
(2) 薬液の注入
1) 初回量
希釈液（ジノプロスト250μg/mL）1mLを注入し、薬液がカテーテル内に残らないように引き続きカテーテルの内腔量を若干上回る生理食塩液を注入する（通例、16号カテーテルでは約3.5mL）。
2) 2回目以降
本剤の2回目以降の注入投与は、原則として2時間ごとに希釈液3～4mL（750～1,000μg）を反復投与するが、初回投与による子宮収縮、その他の反応が強すぎる場合には、次回の投与量を2mL（500μg）に減量または4時間後に投与する。
3) 本剤の投与は原則として2時間々隔で行うが、本剤による効果及びその他の反応を観察しながら適宜投与量及び投与間隔を1～4時間の間で調節する。
4) 本投与法においては薬剤注入の度に、カテーテルの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入することに注意すること。
2．妊娠12週未満
胞状奇胎、合併症で全身麻酔が困難な症例、頸管拡張の困難な症例又はその場合の除去術の前処置に使用する。その際本剤の注入は、硫酸アトロピン、鎮痛剤の投与後、前麻酔効果があらわれてから行うことが望ましい。
(1) チューブの挿入
通常F4～5号の合成樹脂製の細いチューブを用い、使用前にチューブ内腔に生理食塩液を満たしておく。チューブを鉗子ではさみ、外子宮口より子宮腔内にゆっくりと約7cm位まで挿入する。
直視下で薬液の注入を行う以外は、チューブの排出をふせぐためチューブをとりかこむようにガーゼを腟腔内につめる。注射器をチューブに接続し、また、チューブを大腿部内側にテープで固定する。
(2) 薬液の注入
1) 分割注入法
妊娠12週以降の場合に準じ、本剤1mLに生理食塩液を加え4mLに希釈した液を用い分割注入する。
●初回量は希釈液1mL（ジノプロスト250μg/mL）を注入し、また薬液がチューブ内に残らないように引き続きチューブ内腔量を若干上回る生理食塩液を注入する。
●2回目以降の注入は、原則として1時間ごとに希釈液3～4mL（750～1,000μg）を反復投与するが、初回投与による子宮収縮、その他の反応が強すぎる場合には、次回の投与量を2mL（500μg）に減量または投与時間々隔をおくらせる。
●本剤の投与は原則として総投与量3,000μgとし、また1時間々隔で行うが、本剤による効果及びその他の反応を観察しながら適宜に投与量及び投与時間々隔を調節する。
●本投与法においては薬剤注入の度にチューブの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入することに注意する。

2) 一回注入法
●通常ジノプロスト1,000μg/1mL含有注射剤を希釈しないで、一回に2,000～3,000μg(2～3mL)をゆっくり注入する。本剤による効果及びその反応を観察しながら適宜に投与量を増減する。
●注入後チューブの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入する。チューブは薬液注入が終了すれば抜きとる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】
陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で本剤を投与する際は、精密持続点滴装置を用いて投与すること。

【使用上の注意】

Ⅰ．静脈内注射投与

1．妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進の場合

(1) 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
1) 緑内障、眼圧亢進のある患者[動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。[1]]
2) 心疾患のある患者[血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。]
3) 高血圧症のある患者[血圧上昇作用がある。]
4) 多産婦[子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。]
5) 多胎妊娠の患者[胎位胎勢異常のことがある。]
6) 胎児機能不全のある患者[子宮収縮により胎児の症状を悪化させるおそれがある。]
7) 常位胎盤早期剥離の患者(胎児死亡時)[母体の状態等により、緊急な胎児娩出が要求される。]
8) 児頭骨盤不均衡の疑いのある患者[経腟分娩が困難で過強陣痛が起こりやすい。]
9) 急性骨盤腔内感染症の患者(その既往歴のある患者を含む)[腸管蠕動を亢進させ、腸管に癒着がある場合、症状を悪化させるおそれがある。]

(2) 重要な基本的注意
1) 心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 本剤を投与する際には、Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい。
3) 薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態(子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等)が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、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。

(3) 相互作用
1) 併用禁忌(同時併用しないこと)

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－O ジノプロストン(PGE2) プロスタグランジンE2錠0.5mg	これらの薬剤と同時併用することにより過強陣痛を起こしやすい。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する。

2) 併用注意(前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン ジノプロストン(PGE2)	これらの薬剤と前後して使用する場合も、過強陣痛を起こしやすいので、十分な分娩監視を行い慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を前後して使用することにより作用を増強する。

(4) 副作用
承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった3,149例中370例(11.7%)に499件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは、母体側においては過強陣痛14件(0.4%)、顔面潮紅99件(3.1%)、嘔気・嘔吐145件(4.6%)、下痢11件(0.3%)、頭痛・頭重22件(0.7%)等であり、胎児側においては羊水混濁48件(1.5%)、切迫仮死徴候35件(1.1%)、徐脈42件(1.3%)、頻脈25件(0.8%)等であった。
(承認時及び1980年8月までの副作用頻度報告結果)

1) 重大な副作用
①心室細動、心停止、ショック：心室細動、心停止、ショック(いずれも頻度不明※)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
②呼吸困難：喘鳴、呼吸困難等(頻度不明※)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。
③過強陣痛：過強陣痛(0.4%)があらわれることがある。また、それに伴い子宮破裂、頸管裂傷をきたしたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
④胎児機能不全徴候、羊水の混濁：胎児機能不全徴候[児切迫仮死徴候(1.1%)、徐脈(1.3%)、頻脈(0.8%)]、羊水の混濁(1.5%)をきたすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止すること。投与を中止してもこのような症状が認められる場合には、急速遂娩等の適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
循環器	顔面潮紅	頻脈、血圧上昇	血圧下降、動悸
消化器	嘔気・嘔吐	下痢	
注射部注)		血管痛、静脈炎、発赤	
その他		頭痛・頭重、発汗、悪寒、発熱、手指のしびれ	

※：頻度不明は自発報告による。
注)：発現した場合には、投与部位をかえるなど処置を行うこと。

(5) 適用上の注意
1) 投与経路：本剤は、用法・用量にしたがって、静脈内に点滴又は持続注入にのみ使用すること。
2) アンプルカット時：本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

(6) その他の注意
1) 適応外であるが、分娩後の弛緩出血の治療あるいは帝王切開時の出血防止の目的で本剤を子宮筋注した症例において、心停止、心室性頻拍、心室性期外収縮、肺水腫があらわれたとの報告がある。
2) 動物実験(ラット)において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。[2]
3) 動物実験(ラット)により催奇形作用が認められている。[2]

2．腸管蠕動亢進の場合

(1) 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
1) 緑内障、眼圧亢進のある患者[動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。[1]]
2) 心疾患のある患者[血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。]
3) 高血圧症のある患者[血圧上昇作用がある。]
4) 幼児[使用経験が少なく安全性が確立していない。]

(2) 重要な基本的注意
心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) 副作用
承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった10,481例中638例(6.1%)に951件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。
主なものは心悸亢進24件(0.2%)、顔面潮紅36件(0.3%)、血圧上昇10件(0.1%)、血圧下降4件(0.04%)、悪心105件(1.0%)、嘔気・嘔吐156件(1.5%)、腹痛219件(2.1%)、腹部膨満感51件(0.5%)、下痢107件(1.0%)、頭痛7件(0.07%)、発汗22件(0.2%)、血管痛99件(0.9%)等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用
①心室細動、心停止、ショック：心室細動、心停止、ショック(いずれも頻度不明※)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
②呼吸困難：喘鳴、呼吸困難等(頻度不明※)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	心悸亢進、顔面潮紅	血圧上昇、血圧下降、胸内苦悶、不整脈、頻脈
過敏症		発疹等
消化器	嘔気・嘔吐、腹痛、下痢、腹部膨満感、腹部不快感	鼓腸
注射部注)	血管痛、静脈炎、発赤	
その他	発汗	しびれ感、冷汗、口渇、頭痛、発熱

※：頻度不明は自発報告による。
注)：発現した場合には、投与部位をかえるなど処置を行うこと。

(4) 高齢者への投与
一般に高齢者では、心機能等生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

(5) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[子宮収縮を起こす可能性がある。また、動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。[2)]]

(6) 適用上の注意
1) 投与速度：本剤投与により副作用があらわれた場合には、速やかに投与速度を遅くするか、あるいは投与を中止すること。
2) アンプルカット時：本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

(7) その他の注意
動物実験(ラット)において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。[2)]

Ⅱ．卵膜外投与
治療的流産の場合

(1) 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
1) 緑内障、眼圧亢進のある患者[動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。[2)]]
2) 心疾患のある患者[血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。]
3) 高血圧症のある患者[血圧上昇作用がある。]
4) 頸管炎又は腟炎のある患者[炎症、感染を増悪させるおそれがある。]
5) 帝王切開又は子宮切開等の既往歴のある患者[子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。]
6) 多胎妊娠の患者、多産婦[子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。]

(2) 重要な基本的注意
1) 心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 本投与法においてカテーテルの挿入後、カテーテルを通じて持続的な出血を見る場合は、胎盤付着部への穿刺による場合があるのでカテーテルを抜き去り投与を中止すること。
3) 妊娠12週未満での投与において、子宮内容物の完全な排出に至らない場合又は総投与量3,000μgを投与しても十分な効果が認められない場合は、直ちに器械的子宮内容物除去術に切り替えること。

(3) 相互作用
併用注意(前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン ゲメプロスト	これらの薬剤と前後して使用する場合は、異常収縮に注意し、観察を十分に行い慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を前後して使用することにより作用を増強する。

(4) 副作用
承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった509例中171例(33.6%)に295件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。
主なものは顔面潮紅44件(8.6%)、血圧上昇23件(4.5%)、動悸17件(3.3%)、嘔気・嘔吐115件(22.6%)、悪心9件(1.8%)、下痢15件(2.9%)、発熱17件(3.3%)、頭痛・頭重26件(5.1%)等であった。(承認時及び1981年3月までの副作用頻度報告結果)

1) 重大な副作用
①心室細動、心停止、ショック：心室細動、心停止、ショック(いずれも頻度不明※)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
②呼吸困難：喘鳴、呼吸困難等(頻度不明※)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

2) その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満
循環器		顔面潮紅	血圧上昇、血圧下降、動悸、胸内苦悶、四肢冷感
消化器	嘔気・嘔吐		下痢
皮　膚			発疹
その他		頭痛・頭重	発熱、全身倦怠感、耳鳴

※：頻度不明は自発報告による。

(5) 適用上の注意
アンプルカット時：本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

(6) その他の注意
1) 動物実験(ラット)において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。[2)]
2) 動物実験(ラット)により催奇形作用が認められている。[3)]

【薬物動態】
(参考)動物における吸収・分布・代謝・排泄[ラット]
^{3}H-PGF$_{2\alpha}$をラットに静脈内投与すると、^{3}Hは血中から速やかに肝・腎等、各臓器に移行し、その後速やかに各組織から消失する。そして投与60分後に尿中へ投与量の47.0%、糞中へ15%、24時間後で尿中へ55.7%、糞中へ35.4%排泄される。[3)]

【臨床成績】
1．妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進
(1) 分娩誘発を目的とする妊娠週数38週以上42週以内の妊婦を対象として比較臨床試験を行い、本剤の陣痛誘発効果、分娩促進効果が報告されている。[4)]
(2) 比較臨床試験を含む臨床試験において陣痛誘発、陣痛促進の有効率は87.2%(265/304例)、分娩促進の有効率は69.4%(211/304例)である。[5)]

2．腸管蠕動亢進
(1) 開腹術を行った患者を対象として二重盲検比較試験を行い、本剤の術後腸管麻痺改善効果が報告されている。[6)]
(2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、腸管蠕動促進の有効率は77.2%(179/232例)である。[7)]

3．治療的流産
母体保護法にもとづき人工妊娠中絶を行う妊娠12週以降177例、12週未満107例の妊婦を対象とした臨床試験において、本剤の流産効果の有効率はそれぞれ80.2％(142/177例)、99.1％(106/107例)である。[8]

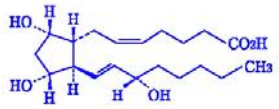
【薬効薬理】

1．作用機序
$PGF_{2\alpha}$は生理的な子宮収縮作用を有し、妊娠各期において効果的な子宮収縮を起こすため、妊娠末期には点滴静注により陣痛誘発・分娩促進に、妊娠初期・中期には卵膜外注入により治療的流産に有用であることが認められている。また、$PGF_{2\alpha}$は消化管の縦走筋・輪状筋に作用し、蠕動運動亢進作用をもたらすことが認められ、臨床的にも排ガス時間の短縮、術後腸管麻痺の改善に効果が認められている。

2．薬理作用
(1) 子宮に対する作用
ラット摘出子宮平滑筋に対し0.6ng/mL以上の濃度で収縮作用を示す(*in vitro*)。[1]
1) 分娩誘発作用
●妊娠21日目のラットに静脈内持続注入(5～10μg/kg/分)すると子宮の自動収縮を増強する。[9]
●妊娠21日目のラットに静脈内持続注入(0.5～5.0μg/kg/分)すると第1児分娩までの時間は非投与群と比較して有意に短縮する。[9]
●妊娠末期の妊婦に静脈内持続注入(0.05～0.15μg/kg/分)すると内圧の低い不規則陣痛から次第に規則的陣痛に移行し、自然陣痛発来時の子宮収縮に類似している。[10]
2) 流産誘発作用
妊娠中期のラットに羊膜外投与(0.25～1.0mg/kg)すると、子宮収縮作用を示し、流産が認められる。また血中プロゲステロン濃度は減少する。[11]
(2) 消化管に対する作用
モルモット摘出胃・回腸・結腸平滑筋に対し1ng/mLの濃度で収縮作用を示す(*in vitro*)。[12]
1) 腸管輸送能亢進作用
腸管運動麻痺ラットに静脈内持続注入(10～20μg/kg/分)したとき、腸管運動麻痺を緩解し、腸管輸送能の有意の亢進が認められる。[12]
2) 胃腸管運動亢進作用
麻酔下の絶食犬の空腸、回腸、結腸のバルーンによる内圧測定及び筋電図所見では静脈内持続注入(5～10μg/kg/分)で内圧の上昇、蠕動運動の誘発が認められる。[12]
3) 術後消化管運動亢進作用
筋電図所見によれば、消化管術後患者の胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸に運動抑制がみられるが、$PGF_{2\alpha}$の静脈内持続注入(0.3～0.5μg/kg/分)により、消化管各部位に用量依存性の著明な運動亢進を認め、この作用は投与中止後5～10分で消失する。[12]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ジノプロスト(Dinoprost)
化学名：(5*Z*)-7-{(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-3, 5-Dihydroxy-2-[(1*E*, 3*S*)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-cyclopentyl}hept-5-enoic acid
構造式：



分子式：$C_{20}H_{34}O_5$
分子量：354.48
性　状：本品は白色のろう状の塊又は粉末、若しくは無色～淡黄色澄明の粘稠性のある液で、においはない。
本品は*N,N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(99.5)又はジエチルエーテルに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

【包　　装】

プロスタルモン・F注射液1000　1mL：10管、50管
プロスタルモン・F注射液2000　2mL：10管

【主要文献】

1) 川喜見養他：応用薬理，5：955，1971
2) 松岡康夫他：医薬品研究，2：403，1971
3) 西堀　勉他：医薬品研究，2：397，1971
4) 澤崎千秋他：産科と婦人科，39：595，1972
5) 丸石製薬：〈妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進〉臨床成績集計(社内資料)
6) 草間　悟他：臨床評価，8：215，1980
7) 丸石製薬：〈腸管蠕動亢進〉臨床成績集計(社内資料)
8) 丸石製薬：〈治療的流産〉臨床成績集計(社内資料)
9) 松本公一郎他：応用薬理，5：941，1971
10) 坂元正一他：産科と婦人科，38：120，1971
11) 松本公一郎他：応用薬理，10：753，1975
12) 無量林義他：現代医療，11：1651，1979
13) 福西茂二他：日本平滑筋学会雑誌，13：141，1977

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
丸石製薬株式会社　学術情報部
〒538-0042　大阪市鶴見区今津中2-4-2
TEL. 0120-014-561

製造販売元
㈱丸石製薬株式会社
大阪市鶴見区今津中2-4-2

ASKA

＊＊2016年7月 改訂(第10版)
＊2016年6月 改訂

日本標準商品分類番号 872414

日本薬局方
オキシトシン注射液

処方箋医薬品注)

アトニン®-O注1単位
アトニン®-O注5単位

ATONIN®-O INJECTION

	1単位	5単位
承認番号	21700AMZ00472	21700AMZ00473
薬価収載	1957年5月	
販売開始	1954年6月	
再評価結果	1993年3月	

＊貯　　法：密封容器，凍結を避け冷所保存
有効期限：製造後36ヵ月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　　告】

本剤を分娩誘発，微弱陣痛の治療の目的で使用するにあたって

＊ **過強陣痛**や**強直性子宮収縮**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．

＊ 1. **母体及び胎児の状態を十分観察**して，本剤の有益性及び危険性を考慮した上で，慎重に適応を判断すること．特に子宮破裂，頸管裂傷等は多産婦，帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので，注意すること．

2. **分娩監視装置を用いて，胎児の心音，子宮収縮の状態を十分に監視**すること．

3. 本剤の**感受性は個人差が大きく，少量でも過強陣痛**になる症例も報告されているので，**ごく少量からの点滴より開始し**，陣痛の状況により徐々に増減すること．また，精密持続点滴装置を用いて投与すること．(「用法・用量」及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)

＊ 4. プロスタグランジン製剤($PGF_{2\alpha}$，PGE_2)との**同時併用は行わない**こと．また，前後して投与する場合も，**過強陣痛**を起こすおそれがあるので，**十分な分娩監視**を行い，慎重に投与すること．特にジノプロストン(PGE_2)を前後して投与する場合は，前の薬剤の投与が終了した後1時間以上経過してから次の薬剤の投与を開始すること．(「相互作用」の項参照)

5. 患者に本剤を用いた分娩誘発，微弱陣痛の治療の必要性及び危険性を十分説明し，同意を得てから本剤を使用すること．

本剤の使用にあたっては，添付文書を熟読すること．

【禁　　忌】(次の患者には投与しないこと)

＊ 1. 本剤の成分又はオキシトシン類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者

2. **分娩誘発，微弱陣痛の治療の目的で使用するにあたって**

(1) プロスタグランジン製剤($PGF_{2\alpha}$，PGE_2)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

＊ (2) プラステロン硫酸(レボスパ)を投与中又は投与後で十分な時間が経過していない患者
［過強陣痛を起こすおそれがある．］

＊ (3) 吸湿性頸管拡張材(ラミナリア等)を挿入中の患者又はメトロイリンテル挿入後1時間以上経過していない患者
［過強陣痛を起こすおそれがある．］

＊ (4) ジノプロストン(PGE_2)製剤の投与終了後1時間以上経過していない患者
［過強陣痛を起こすおそれがある．］

＊ (5) 骨盤狭窄，児頭骨盤不均衡，横位のある患者
［正常な経腟分娩が成立せず，母体及び胎児への障害を及ぼすおそれがある．］

＊ (6) 前置胎盤の患者
［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．］

＊ (7) 常位胎盤早期剥離の患者(胎児生存時)
［緊急な胎児娩出が要求されるため，外科的処置の方が確実性が高い．］

＊ (8) 重度胎児機能不全のある患者
［子宮収縮により胎児の症状を悪化させるおそれがある．］

＊ (9) 過強陣痛の患者
［子宮破裂，胎児機能不全，胎児死亡のおそれがある．］

＊ (10) 切迫子宮破裂の患者
［子宮破裂のおそれがある．］

【組成・性状】

販売名	アトニン-O注1単位	アトニン-O注5単位
成　分	日局オキシトシン	
含　量	1管1mL中1オキシトシン単位	1管1mL中5オキシトシン単位
添加物	1管1mL中 クロロブタノール5mg，pH調節剤	
剤形・性状	アンプル(無色澄明の水性注射液)	
pH	2.5～4.5	
浸透圧比	約0.1(生理食塩液に対する比)	

【効能・効果】

子宮収縮の誘発，促進並びに子宮出血の治療の目的で，次の場合に使用する．

分娩誘発，微弱陣痛，弛緩出血，胎盤娩出前後，子宮復古不全，帝王切開術(胎児の娩出後)，流産，人工妊娠中絶

【用法・用量】

原則として点滴静注法によること．

1. **分娩誘発，微弱陣痛**
点滴静注法
オキシトシンとして，通常5～10単位を5％ブドウ糖注射液(500mL)等に混和し，点滴速度を1～2ミリ単位／分から開始し，陣痛発来状況及び胎児心拍等を観察しながら適宜増減する．なお，点滴速度は20ミリ単位／分を超えないようにすること．

2. **弛緩出血，胎盤娩出前後，子宮復古不全，流産，人工妊娠中絶**
(1) **点滴静注法**
オキシトシンとして，通常5～10単位を5％ブドウ糖注射液(500mL)等に混和し，子宮収縮状況等を観察しながら適宜増減する．
(2) **静　注　法**(弛緩出血及び胎盤娩出前後の場合)
5～10単位を静脈内に緩徐に注射する．
(3) **筋　注　法**
5～10単位を筋肉内に緩徐に注射する．

3. **帝王切開術**(胎児の娩出後)
(1) **点滴静注法**
オキシトシンとして，通常5～10単位を5％ブドウ糖注射液(500mL)等に混和し，子宮収縮状況等を観察しながら適宜増減する．
(2) **筋　注　法**
5～10単位を筋肉内に緩徐に注射する．
(3) **子宮筋注法**
5～10単位を子宮筋層内へ直接投与する．

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 筋注法，静注法は調節性に欠けるので，弛緩出血に用いる場合か，又はやむを得ない場合にのみ使用を考慮すること．

2. **分娩誘発，微弱陣痛の治療の目的で使用する場合**は，以下の点に留意すること．
(1) 本剤に対する**子宮筋の感受性は個人差が大きく，少量でも過強陣痛**になる症例があることなどを考慮し，**できる限り少量(2ミリ単位／分以下)**から投与を開始し，**陣痛発来状況及び胎児心音を観察**しながら適宜増減すること．**過強陣痛**等は，**点滴開始初期**に起こることが多いので，特に注意が必要である．

－1－

(2) 点滴速度をあげる場合は，**一度に1～2ミリ単位／分の範囲で，30分以上経過を観察**しつつ徐々に行うこと．点滴速度を20ミリ単位／分にあげても有効陣痛に至らないときは，それ以上あげても効果は期待できないので増量しないこと．
(3) 本剤を投与する際は，精密持続点滴装置を用いて投与すること．

【使用上の注意】

1. **慎重投与**（次の患者には，母体，胎児の全身状態及び子宮収縮の観察を十分に行い，慎重に投与すること）
＊(1) 胎児機能不全のある患者
［子宮収縮により胎児の症状を悪化させるおそれがある．］
＊(2) 妊娠高血圧症候群，心・腎・血管障害のある患者
［大量投与で血圧下降による臓器虚血を来すおそれがある．また，本剤は弱いバソプレシン様作用（血管収縮作用及び抗利尿作用）を有し，血圧上昇及び水貯留があらわれることがある．］
(3) 児頭骨盤不均衡の疑いのある患者，胎位胎勢異常による難産，軟産道強靭症の患者
［経腟分娩が困難で過強陣痛が起こりやすい．］
＊(4) 帝王切開及び子宮切開等の既往歴のある患者，多産婦
［このような患者では一般に子宮破裂が起こりやすい．］
(5) 高年初産婦
［このような患者では一般に軟産道の伸展不良により分娩障害が起こりやすい．］
＊(6) 多胎妊娠の患者
［胎位胎勢異常のことがある．］
＊(7) 常位胎盤早期剥離の患者（胎児死亡時）
［母体の状態等により，緊急な胎児娩出が要求される．］

2. **重要な基本的注意**
＊(1) オキシトシンに対する子宮筋の感受性が高い場合，過強陣痛，胎児機能不全があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止するか，又は減量すること．
＊(2) 本剤を投与する際には，Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後，本剤を投与することが望ましい．
(3) 薬剤の使用の有無によらず，分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂，羊水塞栓，脳内出血，くも膜下出血，常位胎盤早期剥離，子癇，分娩時大量出血等）が起こることがあるため，本剤を用いた分娩誘発，微弱陣痛の治療にあたっては，分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて，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．

3. **相互作用**
［**併用禁忌**］（併用しないこと）
分娩誘発，微弱陣痛の治療の目的で使用するにあたって

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン製剤（$PGF_{2\alpha}$，PGE_2） プロスタルモン・F注射液 プロスタグランジンE_2錠等	**同時併用**により，**過強陣痛**を起こしやすい．	本剤及びこれらの薬剤の有する子宮収縮作用が併用により増強される．

［**併用注意**］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン製剤（$PGF_{2\alpha}$，PGE_2）	**両剤を前後して使用する場合は，過強陣痛**を起こすおそれがあるので十分な分娩監視を行い投与する．	本剤及びこれらの薬剤の有する子宮収縮作用が併用により増強される．
シクロホスファミド	本剤の作用が増強されることがある．	機序不明

4. **副作用**
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない．
(1) **重大な副作用**（頻度不明）
＊＊1) **ショック，アナフィラキシー**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，発疹，発赤，そう痒感，血管性浮腫，呼吸困難，チアノーゼ等の異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．
2) **過強陣痛，子宮破裂，頸管裂傷，羊水塞栓症，微弱陣痛，弛緩出血**：過強陣痛，子宮破裂，頸管裂傷，羊水塞栓症，微弱陣痛，弛緩出血等があらわれることがある．
＊3) **胎児機能不全**：胎児機能不全を起こすことがあるので，観察を十分に行うこと．
(2) **その他の副作用**

	頻度不明
過敏症	過敏症状
新生児	新生児黄疸
＊＊循環器	不整脈，ST低下，静脈内注射後一過性の血圧下降，血圧上昇等
消化器	悪心，嘔吐等
投与部位	疼痛，硬結
その他	水中毒症状

＊5. **過量投与**
症状：オキシトシンの過量投与の症状は子宮筋の感受性が高い場合にあらわれやすい．
子宮の過強収縮により過強陣痛，子宮破裂，頸管裂傷，胎児機能不全があらわれることがある．
大量を点滴静注した場合には水中毒により昏睡，痙攣を来すことがある．
処置：子宮の過強収縮があらわれた場合は直ちに投与を中止する．過強陣痛が持続し，子宮破裂，胎児機能不全の危険がある場合には，緊急帝王切開の適用も考慮する．
水中毒の場合；投与を中止し，水分摂取の制限，利尿，高張液の投与，電解質バランスの補正を行う．
痙攣の場合；抗痙攣剤を投与する．

6. **適用上の注意**
(1) **投与速度**
静脈内注射は血圧等に注意しながら徐々に行うこと（特に麻酔剤，昇圧剤等を併用する場合）．
(2) **筋肉内注射時**
筋肉内注射にあたっては，組織・神経等への影響を避けるため，下記の点に注意すること．
1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ，必要最小限に行うこと．
なお，特に同一部位への反復注射は行わないこと．
2) 神経走行部位を避けること．
3) 注射針を刺入したとき，激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き，部位をかえて注射すること．
(3) **その他**
本品はワンポイントカットアンプルであるが，アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい．

【薬効薬理】[1, 2]
子宮筋に作用して子宮の律動的な収縮を起こさせる．

【有効成分に関する理化学的知見】
一般名：オキシトシン
Oxytocin［JAN］
分子式：$C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$
化学構造式：Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH_2
分子量：1007.19
性状：白色の粉末である．
水に極めて溶けやすく，エタノール（99.5）に溶けやすい．
塩酸試液に溶ける．
本品0.10gを新たに煮沸し冷却した水10mLに溶かした液のpHは4.0～6.0である．
吸湿性である．

【包　　装】
アトニン-O注１単位：10管
アトニン-O注５単位：10管，50管

【主 要 文 献】
1) 勝田信夫：現代の薬理学，P.257(金原出版 1968)
2) 平井　修他：産婦人科の世界，7：868，1955

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
あすか製薬株式会社　くすり相談室
〒108-8532　東京都港区芝浦二丁目５番１号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

製造販売元
あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号
販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8 添付文書（案）

目次

1.8.1. 添付文書（案） 3
1.8.2. 効能・効果の設定根拠 8
1.8.2.1 効能又は効果（案） 8
1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠 8
1.8.2.2.1 効能又は効果に関連する注意（案） 10
1.8.2.2.2 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 10
1.8.3. 用法・用量の設定根拠 11
1.8.3.1 用法及び用量（案） 11
1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠 11
1.8.3.2.1 用法及び用量に関連する注意（案） 16
1.8.3.2.2 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠 17
1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠 18
1.8.4.1 警告 18
1.8.4.1.1 警告（案） 18
1.8.4.1.2 警告（案）の設定根拠 18
1.8.4.2 禁忌（次の患者には投与しないこと） 19
1.8.4.2.1 禁忌（次の患者には投与しないこと）（案） 19
1.8.4.2.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）の設定根拠 20
1.8.4.3 重要な基本的注意 20
1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案） 20
1.8.4.3.2 重要な基本的注意（案）の設定根拠 21
1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意 21
1.8.4.4.1 合併症・既往歴のある患者 21
1.8.4.4.2 小児等 22
1.8.4.5 相互作用 22
1.8.4.5.1 併用禁忌（併用しないこと）（案） 22
1.8.4.5.2 併用禁忌（併用しないこと）（案）の設定根拠 23
1.8.4.6 副作用 23
1.8.4.6.1 重大な副作用（案） 23
1.8.4.6.2 重大な副作用（案）の設定根拠 23
1.8.4.6.3 その他の副作用（案） 24
1.8.4.6.4 その他の副作用（案）の設定根拠 24
1.8.4.7 適用上の注意 24
1.8.4.7.1 薬剤投与時の注意 24
1.8.4.7.2 薬剤投与中の注意 25
1.8.4.8 その他の注意 26
1.8.5. 参考文献 27

1.8.1. 添付文書（案）

注：本添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照すること。

2019年9月作成（Ver 2.0）

子宮頸管熟化剤（プロスタグランジンE_2製剤）

ジノプロストン腟内留置用製剤

プロウペス®腟用剤 10 mg

PROPESS® vaginal inserts

日本標準商品分類番号
872499

承認番号	-
販売開始	-

貯　法：-20℃以下
有効期間：3年

劇薬
処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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（$PGF_{2\alpha}$）、ジノプロストン（PGE_2）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け、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。

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［正常な経腟分娩が進行せず、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（$PGF_{2\alpha}$）又はジノプロストン（PGE_2）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テ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］

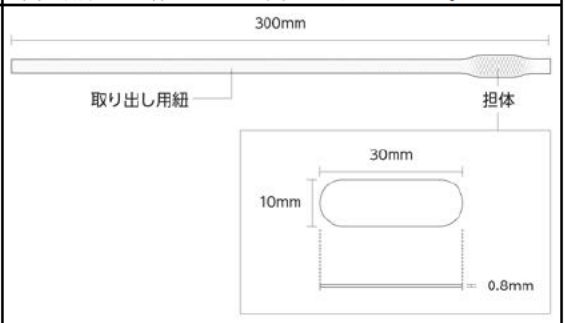
2.10 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1個中、ジノプロストン10 mg含有
添加剤	*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）］

3.2 製剤の性状

性状	有効成分を含有する平板状の担体。この担体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。
外形・大きさ	

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

5. 効能又は効果に関連する注意

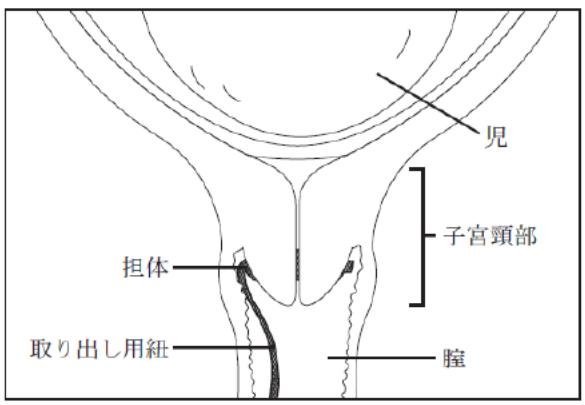
子宮頸管熟化の状態を診断して、慎重に適応を判断すること。

6. 用法及び用量

本剤1個を後腟円蓋に挿入し、最長12時間腟内に留置する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は図のように、後腟円蓋に腟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、メトロイリンテ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。

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］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

腟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、腟内の pH が上昇している患者では、本剤からの PGE_2 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。

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。

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-O ジノプロスト（$PGF_{2\alpha}$） 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け、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け、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。

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。

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］

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			外陰腟灼熱感、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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は投与直前に冷凍庫から取り出すこと。

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。

14.1.3 担体をネットから取り出して腟内に挿入しないこと。

14.1.4 本剤の挿入に際して、腟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。

14.2 薬剤投与中の注意

14.2.1 取り出し用紐は膣外に出し、速やかに除去できるようにしておく。

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。

14.2.3 本剤が膣内から脱出した場合は、再挿入しないこと。

16. 薬物動態

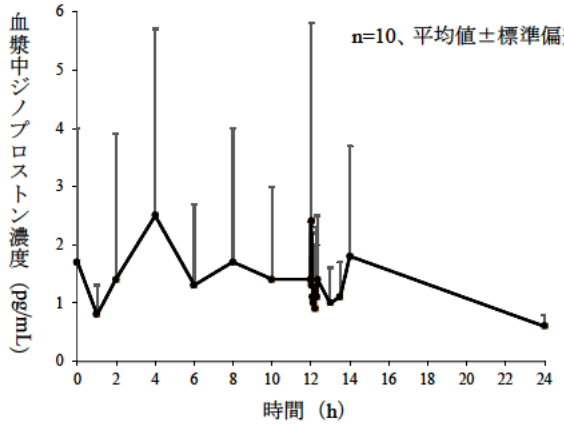
16.1 血中濃度

日本人健康成人女性10例に本剤1個を12時間膣内に留置したとき、血漿中ジノプロストン濃度は、定量下限（1 pg/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[1]。

12時間留置時の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（CV%）〕

C_{max}（pg/mL）	t_{max}[a]（h）	$AUC_{0\text{-}t}$（pg･h/mL）
2.6（93.8%）	12.2	5.8（130.4%）[b]

実測値からベースライン値を減じた値を用いて算出、
a）中央値、b）7例



12時間留置時の血漿中ジノプロストン濃度推移

16.2 吸収

日本人妊婦を対象とした臨床薬理試験2試験の結果より、本剤からのジノプロストンの放出速度は0.294 mg/hrと推定された。

16.3 分布

妊娠ラットに^{3}Hで標識したジノプロストンを含有する製剤を12時間膣内投与したとき、胎盤や胎児を含む多くの組織にはわずかな放射能しか認められず、投与部位（膣及び子宮頸管）に高濃度の放射能が認められた[2]。

16.4 代謝

ジノプロストンは、ヒトにおいて脱水素酵素（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、PGE_mがβ酸化やω酸化を受け、ジカルボン酸に代謝される[3]。

16.5 排泄

妊娠ラットに^{3}Hで標識したジノプロストンを含有する製剤を12時間膣内投与したとき、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[4]。雌イヌに^{3}Hで標識したジノプロストンを含有する製剤を8時間膣内投与したとき、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[4]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内多施設共同非盲検第Ⅲ相試験

子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の妊婦（妊娠37週以上41週未満、ビショップスコアが4点以下）を対象とした多施設共同非盲検試験において、68例の妊婦に対して、本剤1個を後膣円蓋に挿入し、最長12時間膣内に留置した。主要評価項目である、子宮頸管熟化成功（投与後12時間以内にビショップスコアが7点以上又は経膣分娩のいずれかに至った場合）の割合は57.4%（39/68例）であった[5]。また、副作用発現割合は、8.8%（6/68例）であった。認められた副作用は、発熱が2.9%（2/68例）、悪心、血圧上昇、胎児機能不全心拍パターン、胎児頻脈及び胎児心拍数異常が各1.5%（1/68例）であった[5]。

17.1.2 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

子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の妊婦（妊娠41週、ビショップスコアが4点以下）を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、本剤群57例、プラセボ群56例、合計113例の妊婦に対して、本剤又はプラセボ1個を後膣円蓋に挿入し、最長12時間膣内に留置した。主要評価項目である、子宮頸管熟化成功（投与後12時間以内にビショップスコアが7点以上又は経膣分娩のいずれかに至った場合）の割合は、本剤が47.4%（27/57例）、プラセボが14.3%（8/56例）であったことから、本剤はプラセボに比べ有意に子宮頸管を熟化させることが確認された（p=0.0002）（Fisherの正確検定）[6]。また、副作用発現割合は、本剤群で8.8%（5/57例）であった。認められた副作用は、腹部膨満、妊娠高血圧、子宮収縮異常、子宮出血、胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン及び代謝性アシドーシスが各1.8%（1/57例）であった[6]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

作用機序の1つとして、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[7]。

18.2 子宮頸管熟化作用

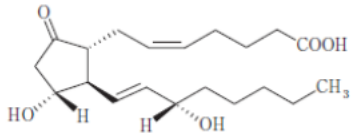
妊娠ラットにジノプロストンを0、0.08、0.17、0.34及び0.83 mg膣内投与した。投与後に摘出した子宮頸管の湿重量及び水分含量は用量依存的に増加し、0.17 mg/匹（約0.7 mg/kg）以上の用量で対照群（0 mg/匹）に比べて有意な増加を認めた[8]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ジノプロストン（Dinoprostone）

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

構造式：



分子式：$C_{20}H_{32}O_5$

分子量：352.47

性　状：ジノプロストンは白色～ほとんど白色の結晶性の粉末、又は無色の結晶である。メタノール、無水エタノール、又は酢酸エチルに溶けやすく、水に極めて溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

22. 包装

1個×5

23. 主要文献

1) 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（CTD 5.3.3.1-1）

2) 社内資料：妊娠ラットにおける^{3}H-PGE_2膣内投与後の血中濃度、組織分布、排泄及びタンパク結合（CTD

4.2.2.2-3）
3) 山本尚三.プロスタグランジンとトロンボキサン．ホルモンと臨床．‘80 夏季増刊号. 1980, 186-190.
4) 社内資料：雌イヌにおける ^{3}H-PGE_2 腟内投与後の体内動態（CTD 4.2.2.2-5）
5) 社内資料：国内多施設共同非盲検第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1）
6) 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（CTD 5.3.5.1-1）
7) Hideko Goshowaki, Akira Ito, and Yo Mori, Prostaglandins. 1988;36:107-114.
8) 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（CTD 4.2.1.1-2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

フェリング・ファーマ株式会社　くすり相談室
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目 3 番 17 号
虎ノ門 2 丁目タワー
フリーダイヤル：0120-093-168　Fax：03-3596-1107

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

FERRING PHARMACEUTICALS フェリング・ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目 3 番 17 号

1.8.2. 効能・効果の設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

妊娠 37 週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進

1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

妊娠末期における子宮頸管熟化は、分娩準備のプロセスとして非常に重要である。子宮頸管熟化不全は、子宮頸管が十分に開大、展退又は軟化していない状態であり、分娩準備が整っていないため、子宮頸管が熟化していない状態では分娩の進行は望めない。そのため、妊娠末期の子宮頸管熟化不全の妊婦にとって、適切な時期における頸管熟化の介入が求められる。

妊娠末期においては、PGE_2 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頸管熟化及び子宮収縮において重要な役割を果たす。子宮頸管熟化は、胎児が産道を通過するために、硬い構造から柔らかくしなやかで、かつ拡張した形態へと変化しなければならない子宮頸管の結合組織の著明なリモデリングを伴う(1)(2)(3)。そのため、PGE_2 は頸管熟化を必要とする妊婦の頸管熟化促進の処置を目的に使用することが検討され、現在、海外では PGE_2 腟用剤が子宮頸管熟化剤として長年使用されており、本剤はその代表的な薬剤の 1 つである。

子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の日本人妊婦を対象に国内では 000261 試験及び 000262 試験を実施した。000261 試験では子宮頸管熟化が必要な妊娠 37 週以上 41 週未満の日本人妊婦を対象に、多施設共同、非盲検試験にて本剤の有効性を評価した。000262 試験では子宮頸管熟化が必要な妊娠 41 週の日本人妊婦を対象に、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検試験にて本剤の有効性を評価した。いずれの試験も本剤を最長 12 時間適用した。主要評価項目はいずれも、「適用後 12 時間以内の子宮頸管熟化成功した被験者の割合」とし、子宮頸管熟化成功を適用後 12 時間以内に BS が 7 点以上又は経腟分娩のいずれかに至った場合と定義した。

000261 試験の適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合は 57.4%〔95%CI（45.5,69.2）〕であった。

000262 試験の適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合は、本剤群 48.9%〔95%CI（37.8,59.9）〕、プラセボ群 14.5%〔95%CI（3.4,25.7）〕であった。プラセボ群との投与群間差は 34.3%〔95%CI（18.6,50.0）〕であり、本剤群の子宮頸管熟化成功した被験者の割合は統計的に有意に多かった（$p<0.0001$）。

以上のとおり、国内臨床試験結果から妊娠末期（37～41 週）の子宮頸管熟化不全における熟化促進に対して、ジノプロストン腟内留置用製剤の熟化促進効果が認められた。

次に、国内臨床試験において対象ではなかった、妊娠 37 週未満（正期産前の妊婦）及び妊娠 42 週以降の妊婦（過期産の妊婦）において本剤を投与した時に熟化促進効果が期待できるのかを検討した。

正期産前の妊婦に関して、海外臨床試験（MISO-OBS-303）に参加した妊娠 36 週の妊婦における本剤の有効性を評価した。子宮頸管熟化が成功（本剤適用後 12 時間以内に BS が 7 点以上又は経腟分娩に至る）した妊婦の割合は 6.3%（1/16 例）であった。この試験における、37～41 週の妊婦での子宮頸管

熟化が成功した妊婦の割合は 45.2%（298/659 例）であり、妊娠 36 週の妊婦における子宮頸管熟化が成功した妊婦の割合は、37～41 週の妊婦におけるそれに比べ低かった。一方、国内臨床試験において副次評価項目と設定した適用後 12 時間以内に BS が 3 点以上増加していた妊婦の割合は 43.8%（7/16 例）であり、子宮頸管熟化成功までは至らないものの、子宮頸管熟化の効果が認められたが、医学的適応により分娩誘発が必要となる 37 週未満の妊婦は少なく、海外臨床試験データでも症例数は少ないため、臨床的に意義のある熟化促進効果が十分に認められたとは言えないと考えた。

正常妊娠では妊娠 36～38 週までは、子宮筋層はまだ無反応の準備状態にあり、その間、子宮頸管においては頸管軟化という再構築の初期段階にあるが子宮頸管の構造は維持されている(4)。このことが、上述の妊娠 36 週の妊婦における本剤の熟化促進効果が十分でなかった理由ではないかと考えた。

次に、過期産の妊婦における本剤の熟化促進効果を検討した。海外臨床試験（MISO-OBS-303）において、過期産の妊婦は 680 例中 2 例のみであり、本剤の有効性を評価できる十分な臨床試験データは得られていない。このため、国内臨床試験で本剤の有効性を検証した妊娠 41 週の妊婦と過期産の妊婦における母児の異同を評価し、過期産妊婦における本剤の熟化促進効果を検討した。

出産予定日（妊娠 40 週 0 日）を超過した妊娠 41 週の妊婦及び過期産の妊婦は、出産予定を過ぎても自然の頸管熟化や陣痛が発来しなかった妊婦である。過期産妊婦のリスク因子として、妊娠前 BMI が 25 m^2/kg 以上（肥満妊婦）、初産婦、過期産の既往等が報告されている(5)(6)(7)。特に肥満妊婦との関連を示す文献が多く認められ(8)(9)(10)、過期産と肥満妊婦が関連する理由についてはまだ不明な点もあるが、分娩の開始に関係している副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）の胎盤での産生量が肥満妊婦で低下しているとの報告があり(8)(9)(11)、これらの生理学的要因が過期産を誘導している可能性が考えられる。一方、PGE_2 産生量の低下、あるいは PGE_2 の子宮頸管における反応性の低下が過期産につながるとの報告は認められなかった。

このように、過期産を認めるリスク因子やその原因などが明らかになりつつあるが、PGE_2 と過期産との関係、あるいは PGE_2 の子宮頸管熟化に対する反応性の低下を示唆する報告は認められなかった。また、妊娠 41 週から過期産への妊娠週数の増加につれて主に胎盤機能の低下や羊水過小といった事象が生じやすくなるが(5)(6)、本剤の熟化促進効果に影響を及ぼすようなものではないと考える。

さらに、上述の通り、36～38 週までは子宮頸管及び子宮が準備状態であり、正期産前の本剤に対する反応性が低かったのではないかと考えられるのに対し、過期産妊婦は以下の理由により、正期産前の妊婦よりも分娩までの準備が進んだ状態であり、妊娠 41 週の正期産の妊婦と子宮頸管及び子宮の状態に大きな違いはないと考えられる。子宮頸管のリモデリングの初期段階として軟化が始まり、子宮頸管の熟化は収縮が始まる数週間前又は数日前から始まること(12)、妊娠週数が進むごとに分娩への準備として、子宮頸管の形態的な変化（軟化や熟化）が進展すること（マウス）(13)、37 週以降（正期産）になると陣痛による子宮収縮の準備のための子宮筋層におけるオキシトシン受容体の発現レベルが上昇すること(12)。これらのことから、過期産の妊婦は、分娩の開始には至らないものの、形態学的あるいは生理学的な面において、分娩への準備の状態は妊娠 41 週の正期産の妊婦と大きな違いはないと考えられることから、過期産妊婦において妊娠 41 週の妊婦で認められた本剤の熟化促進効果（適用 12 時間以内の子宮頸管熟化成功率：48.9%）と同様の熟化促進効果がが期待できるのではないかと考えた。

このことから、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」と設定した。

1.8.2.2.1　効能又は効果に関連する注意（案）

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。

1.8.2.2.2　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

1.8.3. 用法・用量の設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

本剤 1 個を後腟円蓋に挿入し、最長 12 時間腟内に留置する。

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の臨床試験成績に基づき、妊娠末期の妊婦に対する「妊娠 37 週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進」を効能・効果として、ジノプロストン腟内留置用製剤の臨床推奨用法及び用量を「本剤 1 個を後腟円蓋に挿入し、最長 12 時間腟内に留置する」とした。

1. PGE_2 含量を 10 mg とした経緯

現在、本剤の PGE_2 の含量は世界的に 10 mg に統一して設定され、PGE_2 の放出速度は約 0.3 mg/h である。本剤の投与量は腟内滞留時間によって決まり、腟内滞留時間が 12 時間であった場合はその投与量は約 3.6 mg となる。

プロトタイプの PGE_2 腟内留置用製剤を使用した初期の研究は 1980 年代から Embrey らによって行われた。

1980 年に公表された Embrey らの報告(14)では、主に PGE_2 含量 5 mg の製剤が経産婦に、PGE_2 含量 10 mg の製剤が初産婦に使用されたが、試験の初期には放出性が劣る PGE_2 含量 20 mg の製剤も初産婦に使用された。本報告では、患者の忍容性は高く、この新たな担体による PGE_2 の持続的放出は非侵襲的な陣痛誘発に大きく寄与するものであると結論している。

その 5 年後、1985 年に公表された Embrey らの報告(15)では、合計 161 例が PGE_2 含量 5 mg の製剤（経産婦）及び PGE_2 含量 10 mg の製剤（初産婦）が投与された。また、本試験の初期には少数例（46 例）に高含量製剤（初産婦：15 mg、経産婦：7.5 mg）が使用されたが、当該製剤は持続時間を延長させた製剤であり、最初の 6～8 時間までの放出量はそれぞれ 10 mg 及び 5 mg の製剤と同等であった。本報告によると、当該処置は熟化が不十分な頸管の熟化に有効であり、頸管の熟化が不十分な初産婦の 20.9%で、追加処置なしに陣痛が発来した。また、頸管が熟化した時点で、自然分娩のための陣痛誘発は、初産婦の 56%、経産婦の 81%で不要であった。また、硬膜外麻酔とオキシトシン投与の割合が減少し、自発的経腟分娩の割合が増加した。

その後、当該製剤の開発権を取得した Controlled Therapeutics 社（現 Ferring Controlled Therapeutics）が引き続き実施した臨床試験では、Embrey らの結果を踏まえ、PGE_2 含量 10 mg の製剤を用いて適用時間の検討がなされた。

腟内留置用製剤の放出速度は、PGE_2 の含量により決定される。PGE_2 を 10 mg 含有する本剤の *in vivo* 放出速度の平均値は約 0.3 mg/h であり、適用時間 12 時間の総投与量は約 3.6 mg となる。この総投与量は、他の即放性製剤の推奨用量の範囲である適用時間 12 時間あたり 2～6 mg（腟用ゲル剤：6 時間毎に 1～2 mg、腟錠：6 時間毎に 3 mg）とほぼ同じと考えられる。また、Controlled Therapeutics 社は、5、10 及び 15 mg 含量製剤について、*in vitro* で検討した結果、*in vitro* での放出量は含量に応じて増加することが認められた（図 1.8.3.1）。

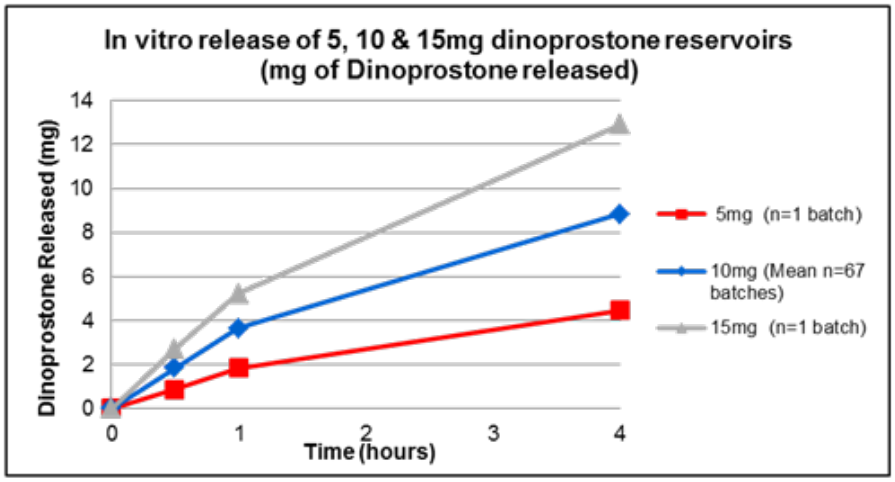


図 1.8.3.1　　PGE_2 含量 5 及び 10、15 mg 製剤の放出プロファイル

このことから、5 mg 製剤の *in vivo* 放出速度は約 0.15 mg/h と推定され、適用時間 12 時間で放出される PGE_2 の総量は約 1.8 mg と推定された。したがって、5 mg 製剤は、有効性を 12 時間継続して発揮するためには含量が低いと考えられた。また、PGE_2 は全身循環中で速やかに代謝され、これまで、PGE_2 の正確な全身曝露データを得ることができなかったため、一般的には全身循環中の PGE_2 の安定代謝物（PGE_m）が測定された。Kimball ら(16)、Greer ら(17)及び、Fairlie ら(18)の報告をもとに、表 1.8.3.1 に出産期又は陣痛中の妊婦の腟又は子宮頸管に PGE_2 投与後の血漿中 PGE_m 濃度を示した。また、本剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）を用いた海外試験の 101-601 試験［2.7.6.5 個々の試験のまとめ］の結果も併記した。

表 1.8.3.1　　各製剤の全身曝露量（血漿中 PGE_m 濃度）

	101-601 試験		Kimball ら(16)	Greer ら(17)		Fairlie ら(18)			
製剤	本剤		子宮頸管用ゲル剤	腟用ゲル剤	腟錠	なし（自然分娩）			
用量	10 mg	10 mg	0.5 mg	1 mg	3 mg	なし		なし	
測定時期	+ 4 h	+ 12 h	+ 45 min	+ 4 h	+ 4 h	分娩第 1 期		分娩第 2 期	
例数	30	26	38	12	12	10 (N)	10 (M)	10 (N)	10 (M)
PGE_m 平均値(pg/ml)	522	498	435*	375*	185*	-	-	-	-
SE/Cl	95	109	± 50*	± 50*	± 30*	-	-	-	-
PGE_m 中央値 (pg/ml)	-	-	-	-	-	260	300	300	370
PGE_m 最大値 (pg/ml)	1154	1143	635	-	-	340	420	500	480
PGE_m 最小値 (pg/ml)	157	126	-	-	-	110	128	130	240

N = Nulliparous、M = Multiparous
“*”を付したデータは、グラフからの読み取りである（数値は公表されていない）。

全ての PGE_2 製剤投与後の全身血漿中 PGE_m 濃度は、腟錠を除き、自然分娩時よりも高かった。本剤適用後の平均血漿中 PGE_m 濃度は、他の PGE_2 製剤よりも高いように見えるが、Greer らの報告は、PGE_2 腟用ゲル剤 1 mg 適用時のデータであり、PGE_2 腟用ゲル剤の通常の投与量は 2 mg であることから血漿中 PGE_m 平均濃度は、表中で引用した値の約 2 倍になると考えられ、実臨床においては本剤適用時と大きく異ならないと考えられた。したがって、海外の非日本人において、本剤適用後の血漿中 PGE_m 濃度は、欧州で既承認の子宮頸管又は腟に適用するゲル剤と類似していた。

なお、海外では、PGE_2 10 mg を含有した本剤は 66 以上の国と地域で承認され、現在までに合計約 1340 万人に使用されている。

以上より、国内での PGE_2 10 mg を含有した本剤の開発に際し、本剤適用時の血漿中 PGE_m 濃度が国内外で大きく異ならないことを確認し、日本人における本剤の至適用量を検討するため、日本人及び非日本人を対象とした国内臨床薬理試験を実施することとした。

2.　民族的要因の薬物動態に対する影響の検討

国内において、妊娠末期の日本人妊婦に対し、PGE_2 10 mg を含有する本剤の 12 時間適用の妥当性を確認するために、日本人及び非日本人の民族的要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討することとした。

本剤の民族的要因による薬物動態に及ぼす影響の評価に際し、本剤は経腟投与であるため、子宮頸管における PGE_2 の吸収量の測定が最適であると考えられたが、局所における薬物動態の評価が困難であったことから、血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGE_m 濃度を測定することとした。

過去の国内外の薬物動態試験では、PGE_2 の半減期は短く、血漿での測定が困難であったため、PGE_2 に比べ安定している代謝物の PGE_m の血漿中濃度を PGE_2 の薬物動態を評価する上での指標として測定していたが、今回、LC-MS/MS を用いて血漿中 PGE_2 濃度の測定も行った。

PGE_2 は体内で産生されているため、本剤適用後の血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGE_m 濃度は体外由来と体内由来の総量となる。したがって、本剤適用前の体内由来の血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGE_m 濃度を 24 時間測定し、適用後に同一被験者の血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGE_m 濃度（体内由来及び体外由来）を 24 時間測定することにより、本剤による体外由来の血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGE_m 濃度を予測することとした。また、妊婦を対象とした場合、当該方法による被験者への負担が大きいことから、国内第 I 相試験（000228）では、健康な非妊婦を対象とした PGE_2 の薬物動態に及ぼす民族的要因を検討した。

その結果、非妊婦で健康な閉経前の日本人及び非日本人女性に本剤を 12 時間適用した際の適用前観察期間の平均血漿中 PGE_2 濃度及び平均血漿中 PGE_m 濃度は、日本人群及び非日本人群で同程度であり、日本人群及び非日本人群の適用後 24 時間（適用期間 12 時間及び適用後観察期間 12 時間）の平均血漿中 PGE_2 濃度及び平均血漿中 PGE_m 濃度－時間プロファイルも類似していた。また、薬物動態プロファイルについて、PGE_2 では、日本人群の AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} 及び $t_{1/2}$ は、非日本人群と比べて低く、t_{max} は高かった。AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ の平均値±SD の分布は両群間でオーバーラップしていたが、評価可能例数が少なかったため、AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ について両群間の類似性は評価できなかった。$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} 及び t_{max} の平均値±SD の分布は両群間でオーバーラップしており、本剤適用時の日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示された。PGE_m では、日本人群の AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}t}$、及び C_{max} は、非日本人群と比べて低かったが、意味のある差ではなかった。両群間の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は同程度であった。本剤を 12 時間適用した際の PGE_m の AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値±SD から本剤適用時の日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示された。PGE_2 及び PGE_m の薬物動態プロファイルに内因性民族的要因は影響しないことが示された。

また、妊婦において生じる生理学的変化の民族的差異に関する知見はなく、妊婦の生理学的変化について日本人及び非日本人に差異はないと考えられた(19)。なお、医療習慣や臨床試験計画及び実施方法などの外因性民族的要因については、国内外で大きな相違はなく、本剤の薬物動態、有効性及び安全性への影響に大きな差はないと考えられる。

以上より、本剤の薬物動態に対する民族的要因の影響はないと考えられた。さらに、本試験では、日本人及び非日本人のいずれにも有害事象は認められず、本剤の忍容性は良好であり、安全性の面からも民族的要因の影響はないことが示された。

3.　妊娠末期の子宮頸管熟化不全の日本人妊婦に対する用量の妥当性

前述の健康な非妊婦を対象とした国内第 I 相試験（000228）の結果を踏まえ、妊娠末期の妊婦を対象とした国内第Ⅲ相試験を実施した。

子宮頸管熟化が必要な妊娠 37 週以上 41 週未満の日本人妊婦に対し非盲検下で実施した国内第Ⅲ相試験（000261）では、主要評価項目とした適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合（調整済み割合）は 57.4%であり、その 95%信頼区間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。初産婦と経産婦別にみた場合もそれぞれ 50.0%及び 72.7%であり、初産婦と比べて経産婦で高かったが、初産婦及び経産婦における子宮頸管熟化成功率の差は、一般的に初産婦と経産婦では分娩過程でも差が見られることから、予測されているものであった。また、本剤を 12 時間適用することにより被験者の 75%が適用後 24.25 時間以内にアクティブな分娩開始を認め、適用後 35.35 時間以内に経腟分娩にて出産した。帝王切開に至った被験者は 7.4%であった。いずれの被験者も本剤との因果関係のない有害事象により帝王切開を受けた。さらに BS の変化量、経腟分娩に至った被験者、子宮収縮薬の使用量からも本剤が子宮頸管熟化が必要な妊婦に対し有効であると判断した。また、安全性評価においても、注目すべき有害事象として評価した子宮過剰刺激、胎児機能不全心拍パターン及び胎児に影響する異常分娩のうち、子宮過剰刺激及び胎児に影響する異常分娩は認められなかった。胎児機能不全心拍パターンが 7.4%に認められたが、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、回復が認められ、また、帝王切開に至った事象は認められなかった。試験期間中に認められたその他の有害事象は、出産過程でよく見られる既知の事象であり、安全性上新たに懸念すべき事象は認められず、本剤の忍容性は高いと判断した。また、適用後 6 時間の血漿中 PGE_2 濃度のベースラインからの変化量は、4.57 pg/mL、血漿中 PGE_m 濃度のベースラインからの変化量 737 pg/mL であった。適用後 6 時間の血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度は、いずれもベースラインから増加している。また、試験期間中血漿中 PGE_2 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。

子宮頸管熟化が必要な妊娠 41 週の日本人妊婦に対しプラセボを対照に実施した国内第Ⅲ相試験（000262）では、適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合（調整済み割合）は、本剤は 48.9%であり、プラセボは 14.5%であった。本剤とプラセボとの投与群間差は 34.3%〔95%CI（18.6,50.0）〕であり、群間差の 95%CI の下限が 0 を超えており、本剤のプラセボに対する優越性が示された（$p<0.0001$）。また、初産婦と経産婦別にみた場合も、いずれの妊婦もプラセボと比べて有意に高い子宮頸管熟化成功率を示した。初産婦及び経産婦における子宮頸管熟化成功率の差は、一般的に初産婦と経産婦では分娩過程でも差が見られることから、予測されているものであった。子宮頸管熟化成功率は、両群ともに適用後 12 時間まで経時的に増加したが、全ての評価時点で、本剤群はプラセボ群と比べて有意に高い子宮頸管熟化成功率を示した。帝王切開を受けた被験者の割合（調整済み割合）は、本剤群 18.7%及びプラセボ群 13.9%であり両群間に有意差は見られなかった。帝王切開を受けた理由はいずれも有害事象発現であり、本剤を適用した 1 例に認められた胎児機能不全心拍パターンを除き、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。本剤を適用した被験者の 75%が適用から 25.20 時間以内にアクティブな分娩開始を認め、33.80 時間以内に経腟分娩にて出産した。一方、プラセボを適用した被験者の 75%が適用から 54.25 時間以内にアクティブな分娩開始を認め、76.93 時間以内に経腟分娩にて出産した。

有効性を評価した他の副次評価項目である BS の変化量、経腟分娩に至った被験者の割合、子宮収縮薬の使用被験者の割合及びその使用量において本剤はプラセボに対し有意な有効性を示したことから、子宮頸管熟化が必要な妊婦に対し優れた臨床効果を有すると判断した。

また、安全性評価では、注目すべき有害事象として子宮過剰刺激、胎児機能不全心拍パターン及び胎児に影響する異常分娩を評価した。そのうち、子宮過剰刺激は認められず、胎児に影響する異常分娩はプラセボを適用した 1 例に認められた。胎児機能不全心拍パターンの発現率は、本剤群で 22.8%、プラセボ群 21.4%であり、両群間で同程度であった。国内第Ⅲ相試験の 2 試験全体で、本剤を適用した 2 例のみに、因果関係の否定できない胎児機能不全心拍パターンが認められた。そのうち、適用期間中

に発現した事象は 1 例のみであり、発現した胎児機能不全心拍パターンのため、適用後 5 時間 32 分に治験薬を抜去した。当該被験者は帝王切開にて出産したが母子ともに予後は良好であった。試験期間中に認められたその他の有害事象は、出産過程でよく見られる事象であり、いずれも既知の事象で安全性上新たに懸念すべき事象は認められず、本剤の忍容性は高いと判断した。

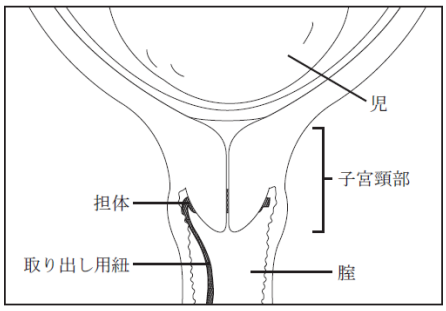
また、国内第Ⅲ相試験（000261、000262）を併合解析し、本剤の有効性を更に確認した結果、個々の試験と同様に、本剤はプラセボと比べて優れており、一貫して高い有効性が認められ、本剤の臨床的ベネフィットが示された。

国内第Ⅲ相試験 2 試験の結果、PGE_2 10 mg を含有した本剤は妊娠末期の子宮熟化不全の日本人妊婦において熟化促進することが示され、忍容性も良好であり、日本人妊婦に対して PGE_2 10 mg を含有した本剤を最長 12 時間適用することは至適用法・用量であると判断した。

以上より、子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の妊婦に対するジノプロストン腟内留置用製剤の申請用法・用量を「本剤 1 個を後腟円蓋に挿入し、最長 12 時間腟内に留置する」とした。

1.8.3.2.1　用法及び用量に関連する注意（案）

1.　本剤は図のように、後腟円蓋に腟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。



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

(5)　胎児機能不全やその徴候の発現

(6)　悪心、嘔吐、低血圧等の全身性の副作用の発現

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。

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、メトロイリンテ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。

5. 1 回の分娩において、本剤を 2 個以上使用しないこと。

1.8.3.2.2 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

1. 本剤は国内では唯一の膣内留置用製剤であり、本剤形状の類似薬はなく、本剤を使用する医師に対して、本剤の挿入の方向や、子宮頸管内で留置する位置については、注意喚起する必要があると考える。また、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。

2. 本剤除去の基準（1）～（6）の設定根拠を以下のとおり説明する。

(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可能性があり、子宮頻収縮やそれによる胎児機能不全へのリスクを懸念して抜去する必要があると考え設定した。

(2) 及び（3）本剤適用中に新たな破水が発生又は人工破膜を実施した場合、膣内が羊水に曝されるため、膣内の pH が上昇し、本剤からの PGE_2 の放出速度が上昇する可能性があるため設定した。

(4) 及び（5）過強陣痛やそれに伴う胎児機能不全、過強陣痛を伴わない胎児機能不全については本剤の重大な副作用としての位置づけであるため設定した。

(6) 悪心、嘔吐、低血圧等の本剤使用で認められる全身性の副作用については、以下の理由により設定した。PGE_2 は半減期が非常に短い局所ホルモンとして知られており、これらの全身性の副作用と考えられる事象が発現する妊婦は何らかの理由で本剤由来の PGE_2 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。

3. 本剤からは約 0.3 mg/h の放出速度で PGE_2 が放出され、12 時間を適用最長時間としている（12 時間で約 3.6 mg が放出される）。本剤は 10 mg の PGE_2 を含有しており、適用 12 時間後も本剤には PGE_2 が残存しており、12 時間を超えて適用し続けた場合には、PGE_2 が放出し続ける。国内臨床試験において適用時間は 12 時間としているため、12 時間以上適用の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、たとえ頸管が熟化不良であったとしても、12 時間適用した後はただちに本剤を除去する必要があることから設定した。

4. 産婦人科診療ガイドライン 2017 ではプロスタグランジン E_2 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 E_2 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いる。したがって、活性成分が同一の本剤の投与に関しても上記ガイドラインに準じて、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、メトロイリンテ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 時間あけることを設定した。

5. 企業中核データシート及び海外添付文書を基に設定した。

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

非臨床及び臨床試験成績に基づき、企業中核データシート並びに子宮収縮作用を有する薬剤の「使用上の注意」記載内容等を参考に設定した。

1.8.4.1 警告

1.8.4.1.1 警告（案）

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。

(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。

(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。

(3) オキシトシン、ジノプロスト（$PGF_{2\alpha}$）、ジノプロストン（PGE_2）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け、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。。

(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。

2. 本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

1.8.4.1.2 警告（案）の設定根拠

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可能性がある。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可能性があることから、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) 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。

(2) 国内では PGE_2 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、本剤が腟用剤で、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」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り、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ため設定した。

(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適用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ことから設定した。

(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を認めるおそれがあるため、本剤使用中は連続的に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ことから設定した。また、本剤適用中は分娩監視装置を用いて連続的なモニタリングを行うため、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から設定した。

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可能性があり、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、既承認の子宮収縮作用を有する薬剤の「使用上の注意」記載内容等を参考に設定した。

1.8.4.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）

1.8.4.2.1 禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）

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. 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。]

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。]

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。]

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ため。]

6. 児頭骨盤不均衡又は胎位異常のある患者[正常な経腟分娩が進行せず、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]

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。]

8. オキシトシン、ジノプロスト（$PGF_{2\alpha}$）又はジノプロストン（PGE_2）を投与中の患者

9. 吸湿性頸管拡張材又はメトロイリンテ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

10. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.2.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）の設定根拠

1. すでに分娩開始している患者に本剤を投与すると、薬理作用により子宮収縮があらわれる可能性があり、過強陣痛及び胎児機能不全を起こすおそれがあることから設定した。

2. 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、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ことから設定した。

3. 胎児機能不全のある患者においては、子宮収縮作用により胎児の状態を悪化させるおそれがあることから設定した。

4. 前置胎盤による出血により、母体及び胎児への障害を起こすおそれがあることから設定した。

5. 常位胎盤早期剥離により、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ため設定した。

6. 本剤は経腟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腟分娩の対象ではないため、経腟分娩を行おうとすると母体及び児に障害が起こる可能性があることから設定した。

7. 帝王切開が必要となる患者に本剤を使用し子宮頸管熟化の促進や経腟分娩を行った場合、母体及び児に障害が起こるおそれがあることから設定した。

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可能性があることから設定した。

9. 他の子宮頸管熟化処置においても子宮収縮が認められるおそれがあり、本剤の併用により過強陣痛を引き起こす可能性があることから設定した。

10. 過去に過敏症の既往がある場合、より重篤な過敏症反応が発現する可能性を考慮し設定した。

1.8.4.3 重要な基本的注意

1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）

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。

1.8.4.3.2　重要な基本的注意（案）の設定根拠

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きることがあるため、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的なモニタリング、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。また、本剤適用中は分娩監視装置を用いて連続的なモニタリングを行うため、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が必要な場合があることから設定した。

1.8.4.4 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.4.1　合併症・既往歴のある患者

1.8.4.4.1.1.1　前期破水のある患者（案）

腟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、腟内の pH が上昇している患者では、本剤からの PGE_2 放出速度が上昇するおそれがある。

1.8.4.4.1.1.2　前期破水のある患者（案）の設定根拠

子宮から流出した羊水により、腟内の pH が上昇している場合、本剤からの PGE_2 の放出速度が上昇するおそれがあり、過強陣痛を引き起こす可能性があることから設定した。

1.8.4.4.1.2.1　過強陣痛の既往歴のある患者（案）

過強陣痛が生じるおそれがある。

1.8.4.4.1.2.2　過強陣痛の既往歴のある患者（案）の設定根拠

過強陣痛の既往のある患者においては本剤の投与によって過強陣痛が生じるおそれがあることから設定した。

1.8.4.4.1.3.1　緑内障又はその既往歴のある患者（案）

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。

1.8.4.4.1.3.2　緑内障又はその既往歴のある患者（案）の設定根拠

ジノプロストン錠において動物実験（ウサギ）で眼圧上昇が報告されており、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ことから設定した。

1.8.4.4.1.4.1　喘息又はその既往歴のある患者（案）

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。

1.8.4.4.1.4.2　喘息又はその既往歴のある患者（案）の設定根拠
PGE_2には平滑筋収縮作用があり、気管支を収縮させるため、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ことから設定した。

1.8.4.4.1.5.1　多胎妊娠の患者（案）
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。

1.8.4.4.1.5.2　多胎妊娠の患者（案）の設定根拠
臨床試験において多胎妊娠患者の使用経験はないが、子宮壁が脆弱になって子宮破裂の一因となる可能性が考えられることから設定した。

1.8.4.4.1.6.1　正期産を 4 回以上経験している患者（案）
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。

1.8.4.4.1.6.2　正期産を 4 回以上経験している患者（案）の設定根拠
正期産を 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、臨床試験においては情報が得られていないが、経産回数の多い妊産婦は子宮筋層に微細な裂傷が形成されて子宮破裂の一因となる可能性が考えられることから設定した。

1.8.4.4.2　小児等

1.8.4.4.6.1.1　小児等（案）
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

1.8.4.4.6.1.2　小児等（案）の設定根拠
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ことから設定した。

1.8.4.5 相互作用

1.8.4.5.1　併用禁忌（併用しないこと）（案）

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-O ジノプロスト（$PGF_{2\alpha}$） 　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	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け、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	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。	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。

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	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け、十分な分娩監視を行い、慎重に使用すること。	

1.8.4.5.2 併用禁忌（併用しないこと）（案）の設定根拠

【オキシトシン、ジノプロスト（$PGF_{2\alpha}$）、ジノプロストン（PGE_2）】

子宮収縮作用を有する薬剤を本剤と同時併用又は本剤適用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ことから設定した。

【吸湿性頸管拡張材、メトロイリンテル、プラステロン硫酸エステルナトリウム】

器械的熟化処置を含む他の子宮頸管熟化処置を同時併用又は本剤適用終了後すぐに使用する場合においては子宮収縮作用を増強するおそれがあることから設定した。

1.8.4.6 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。

1.8.4.6.1 重大な副作用（案）

1.8.4.6.1.1 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。

1.8.4.6.1.2 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。

1.8.4.6.2 重大な副作用（案）の設定根拠

1.8.4.6.2.1 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可能性がある。また、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設定した。なお、本剤においては、海外市販後にて過強陣痛に伴い重篤な胎児機能不全、子宮破裂が報告されている。頸管裂傷は、国内第Ⅲ相臨床試験（000261、000262）及び海外第Ⅲ相臨床試験（Miso-OBS-004、Miso-OBS-303）又は海外市販後において重篤な報告はないが、過強陣痛などの重度な子宮収縮により生じる可能性が考えられる。羊水塞栓は海外市販後において重篤な症例が報告されているものの、過強陣痛により生じたと考えられる症例はなく、本剤との因果関係が明確な症例も報告されていない。

1.8.4.6.2.2　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）を引き起こす可能性がある。また、海外第Ⅲ相臨床試験（Miso-OBS-004、Miso-OBS-303）及び海外市販後において、胎児機能不全により、重篤な羊水中胎便、代謝性アシドーシス、アプガースコア低値等が報告されていることから設定した。

1.8.4.6.3　その他の副作用（案）

	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			外陰腟灼熱感、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

1.8.4.6.4　その他の副作用（案）の設定根拠

本剤の企業中核データシートに記載されている副作用、国内第Ⅲ相臨床試験（000261、000262 試験）、及び海外第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を基に本剤との関連性が否定できないと判断した事象を設定の対象とした。

1.8.4.7 適用上の注意

1.8.4.7.1　薬剤投与時の注意

1.8.4.8.1.1.1　薬剤投与時の注意（案）

1. 本剤は投与直前に冷凍庫から取り出すこと。

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。

3. 担体をネットから取り出して腟内に挿入しないこと。

4. 本剤の挿入に際して、腟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。

1.8.4.8.1.1.2　薬剤投与時の注意（案）の設定根拠

1. 本剤の親水性ポリマーの特性及びその厚み（0.8 mm）を考慮すると、アルミラミネート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-10～-20℃以上の温度に曝すと本剤の有効成分である PGE_2 の含量に影響及ぼすため設定した。

2. 本剤の使用を決めてから本剤の適用までの間に妊婦の状態が変化し、本剤適用を取りやめる場合が想定される。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ため設定した。また、本剤は PGE_2 を含有する親水性ポリマーとこのポリマーを腟から取り出すためのネット状の取り出し用紐からなる。ポリマーはネット状の取り出し用に入っており、本剤の適用を終了する際、この取り出し用紐を引くことで、腟から容易にポリマーを除去することができる。この取り出し用紐やネットが損傷した場合、ポリマーの取り出しが困難になるおそれがあるため設定した。

3. 取り出し用紐は親水性ポリマー（担体）を容易に腟から取り出すために必要である。担体を取り出し用紐のネット部分から取り出し、腟内に適用するとポリマーの腟からの除去が困難になるため設定した。

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。本剤挿入後に腟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ことが考えられるため、注意喚起する必要があると考え設定した。

1.8.4.7.2 薬剤投与中の注意

1.8.4.8.2.1.1 薬剤投与中の注意（案）

1. 取り出し用紐は腟外に出し、速やかに除去できるようにしておく。

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。

3. 本剤が腟内から脱出した場合は、再挿入しないこと。

1.8.4.8.2.1.2 薬剤投与中の注意（案）の設定根拠

1. 本剤適用 12 時間後以降も PGE_2 が持続的に放出される。このため本剤適用 12 時間経過した際や本剤の除去が必要な有害な事象が発生した際に取り出し用紐を用いて、親水性ポリマーを腟から除去する必要がある。本剤の挿入時に取り出し用紐を全て腟内に入れ込んでしまうと、ポリマーの除去に時間を要するおそれがあるため設定した。

2. 本剤は水分に触れることで約 300%膨潤し、膨潤することでより後腟円蓋に留まりやすくなる。膨潤するまでの目安として少なくとも 30 分必要であり、本剤の自然脱落を最小限にするため、本記載を行った。

3. トイレなどの不衛生な場所に落下したものを再挿入した場合、母児の感染症を引き起こすおそれがあるため設定した。

1.8.4.8 その他の注意

該当事項なし

1.8.5. 参考文献

(1) Bryman I., Lindblom B., and Norstrom. A. Extreme sensitivity of cervical musculature to prostaglandin E2 in early pregnancy. Lancet. 1982;2:1471.

(2) Thiery M. Induction of labor with prostaglandins. In: Human Parturition. Eds. Keirse, M.J.N.C., Anderson, A.B.M., and Gravenhorst, J.B. Martinus Nijhoff Publ., Boston. 1979; 155–164.

(3) Thiery, M. and Amy, J.J. Induction of labor with prostaglandins. In: Advances in Prostaglandin Research. Prostaglandin and Reproduction, Karim, S.M.M., Ed., MTP, Lancaster, 1975. pp. 149–228.

(4) 岡本愛光監修: ウイリアムス産科学原著 25 版: 南山堂. 2019; 490-491

(5) 板橋稼頭夫、楠田聡、関沢明彦他, 周産期医学必修知識第 8 版: 東京医学社. 2016 46; 265-267

(6) 左合治彦監修: 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; 79-82

(7) 岡本愛光監修: ウイリアムス産科学原著 25 版: 南山堂. 2019; 1044-1045

(8) N. Heslehurst, R. Maternal body mass index and post-term birth: a systematic review and meta-analysis. Obesity reviews; March 2017 18; 293–308

(9) Arefeh Shahi. Association between body mass index (BMI) and duration of pregnancy in women referred to Shariati Hospital in Bandar Abbas; January 2017 9 (1); 3611-3615

(10) Kimiko Enomoto. Pregnancy Outcomes Basedon Pre-Pregnancy Body MassIndexin Japanese Women. PLOS ONE; June 2016; 1-12

(11) M. Galal. Postterm pregnancy. FVV in OBGYN; 2012 4 (3): 175-187

(12) 岡本愛光監修: ウイリアムス産科学原著 25 版: 南山堂. 2019; 500-503

(13) Charles P Read. Cervical remodeling during pregnancy and parturition: molecular characterization of the softening phase in mice. Society for Reproduction and Fertility; 2007; 1470-1626

(14) Embrey MP, Graham NB, McNeill ME. Induction of labour with a sustained-release prostaglandin E_2 vaginal pessary. Br Med J. 1980 Oct 4;281(6245):901-2.

(15) Embrey MP, MacKenzie. Labour Induction with a Sustained Release Prostaglandin E_2 polymer vaginal pessary. Jn Obstet Gynec. 1985;6: 38-41.

(16) Kimball FA, Ruppel PL, Noah ML, Decoster JM, delaFuente P, Castillo JM, Hernandez JM. The effect of endocervical PGE_2-gel (Prepidil) gel on plasma levels of 13,14-dihydro-15-keto-PGE2 (PGEM) in women at term. Prostaglandins. 1986; Oct;32(4):527-37.

(17) Greer IA, McLaren M, Calder AA. Vaginal administration of PGE2 for Induction of Labor stimulates endogenous PGF2 alpha production. Acta Obstet Gynaelcol Scand, 1990;69(7-8):621-5.

(18) Fairlie F, Phillips G, McLaren M, Calder A, Walker J. Uterine activity in Spontaneous Labour and Maternal Peripheral Plasma Prostaglandin E2 and F2 alpha metabolites. J Perinat Med. 1993;21(1):35-42.

(19) 岡本愛光監修: ウイリアムス産科学 原著 24 版: 南山堂. 2015; 51.

1.9 一般的名称に係る文書

目次

1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN) 3

1.9.2 国際一般名 (INN) 3

1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN)

第 15 改正日本薬局方（平成 18 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 285 号）において、医薬品の日本名命名法が変更された。これに伴い、第 15 改正日本薬局方に収載されていない医薬品に係る JAN についても、平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331013 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」において、新命名法に従い変更することとされ、本薬の JAN は、平成 21 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331004 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 2）」にて、その変更が通知され、下記のとおりとなった。

［日本名］ジノプロストン

［英　名］Dinoprostone

1.9.2 国際一般名 (INN)

本薬の国際一般名（International Nonproprietary Names（INN））は、Reprinted from WHO Chronicle, Vol. 26, No. 10, 1973, Recommended INN: List 12 において、以下のとおり掲載されている。

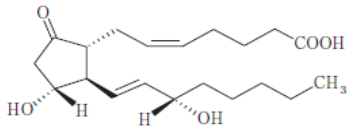
dinoprostone

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

目次

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	**(Z)-7-[(1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-[(1E)-(3S)-3-hydroxy-1-octenyl]-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoic acid** プロスタグランジン E_2
構造式	
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 個を後腟円蓋に挿入し、最長 12 時間腟内に留置する。
劇薬等の指定	原体：劇薬
市販名及び有効成分・分量	原体：ジノプロストン 製剤：プロウペス腟用剤 10 mg（1 個中ジノプロストンとして 10mg を含有）
毒性	［単回投与毒性］ LD_{50} >6.1 mg/kg（ラット［経腟投与］）、LD_{50} >3.0 mg/kg（イヌ［経腟投与］） なお、経口、皮下、及び静脈投与における LD_{50} 値は表の通りである[1)]。

(mg/kg)

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

1) 雨宮 功治ら Prostaglandin E2 Methylhesperidin 複合体（KPE）の毒性に関する研究 薬理と治療 9：1409-1430.1981

［反復投与毒性］

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット（雌）	14 日	膣内	0、1.2、2.4、6.0（mg/kg）	1.2（mg/kg）	2.4 及び 6.0 mg/kg では、体重増加の軽度減少及び病理組織学的検査で胃に肥厚、胃小窩の伸展及び粘膜上皮細胞数の増加が認められた。6.0 mg/kg では、それらに加え軟便、下痢及び活動低下の一般症状の変化がみられ、試験終了時の肺及び心臓重量が軽度増加した。
イヌ（雌）	14 日	膣内	0、0.03、0.1、0.3（mg/kg）	0.03（mg/kg）	0.1 及び 0.3 mg/kg では、活動減少、嘔吐及び振戦、プロトロンビン時間の短縮及び血清アルカリホスファターゼの増加が認められた。0.3 mg/kg では、それらに加え摂餌量及び体重増加の減少を伴う粘液便及び流涎が認められた。

副　作　用

・妊娠末期の妊婦（妊娠 37 週以上 41 週未満）を対象とした多施設非盲検試験
副作用発現率 6 例 / 68 例 = 8.8%（臨床検査値異常に関する副作用はなし）

副作用の種類	**例数 （%）**
胎児機能不全心拍パターン	1 例　1.5%
胎児頻脈	1 例　1.5%
悪心	1 例　1.5%
発熱	2 例　2.9%
血圧上昇	1 例　1.5%
胎児心拍数異常	1 例　1.5%

・妊娠末期の妊婦（妊娠 41 週）を対象とした多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験
副作用発現率 5 例 / 57 例 = 8.8%（臨床検査値異常に関する副作用はなし）

副作用の種類	**例数 （%）**
胎児一過性徐脈異常	1 例　1.8%
胎児機能不全心拍パターン	1 例　1.8%
腹部張満	1 例　1.8%
代謝性アシドーシス	1 例　1.8%
妊娠高血圧	1 例　1.8%
子宮収縮異常	1 例　1.8%
子宮出血	1 例　1.8%

会　　社　フェリング・ファーマ株式会社 製剤：輸入

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬(ジノプロストン、[redacted])

3.2.S.1 一般情報(ジノプロストン、[redacted])

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.1.1	Nomenclature - dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.1.2	Structure - dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.1.3	General Properties - dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価

3.2.S.2 製造(ジノプロストン、[redacted])

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.2.1	Manufacturer(s) - dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls - dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials - dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates – dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation - dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development – dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価

3.2.S.3 特性(ジノプロストン、[redacted])

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics - dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.3.2	Impurities – dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価

3.2.S.4 原薬の管理(ジノプロストン、[redacted])

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.4.1	Specification – dinoprostone	英国・ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures – dinoprostone	英国・ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures – dinoprostone	英国・ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses – dinoprostone	英国・ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification – dinoprostone	英国・ハンガリー・日本	海外・国内	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質(ジノプロストン、[redacted])

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.5	Reference Standards or Materials - dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系(ジノプロストン、[redacted])

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.6	Container Closure System – dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価

3.2.S.7 安定性(ジノプロストン、[redacted])

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusion - dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment - dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価
3.2.S.7.3	Stability Data - dinoprostone	ハンガリー・日本	海外・国内	評価

3.2.P 製剤（プロウペス膣用剤 10 mg、膣内留置用製剤）

3.2.P.1 製剤及び処方（プロウペス膣用剤 10 mg、膣内留置用製剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	英国	海外	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯（プロウペス膣用剤 10 mg、膣内留置用製剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	英国	海外	評価

3.2.P.3 製造（プロウペス膣用剤 10 mg、膣内留置用製剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	英国	海外	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	英国	海外	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process	英国	海外	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	英国	海外	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	英国	海外	評価

3.2.P.4 添加剤の管理（プロウペス膣用剤 10 mg、膣内留置用製剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.4.1	Specifications (Excipients)	英国	海外	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures (Excipients)	英国	海外	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures (Excipients)	英国	海外	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications (Excipients)	英国	海外	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	英国	海外	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	英国	海外	評価

3.2.P.5 製剤の管理（プロウペス膣用剤 10 mg、膣内留置用製剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.5.1	Specification(s)	英国	海外	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedure	英国	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedure	英国	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	英国	海外	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	英国	海外	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	英国	海外	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質（プロウペス膣用剤 10 mg、膣内留置用製剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	英国	海外	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系（プロウペス膣用剤 10 mg、膣内留置用製剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.7	Container Closure System	英国	海外	評価

3.2.P.8 安定性（プロウペス膣用剤 10 mg、膣内留置用製剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	英国	海外	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	英国	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	英国	海外	評価

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備（ジノプロストン、[redacted]、[redacted]）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.A.1	Facilities and Equipment	該当なし		

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（プロウペス膣用剤 10 mg、膣内留置用製剤、[redacted]）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	該当なし		

3.2.A.3 添加剤

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.A.3	Excipients	英国	海外	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
4.2.1.1-1	Time-course of cervical ripening induced by [redacted]-63	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.1.1-2	Dose-response relationship of cervical ripening induced by [redacted]-63	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.1.1-3	Cervical ripening activity of [redacted]-63 in pregnant rats (histological examination)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
－	該当なし	－	－	－	－	－

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
4.2.1.3-1	General Pharmacology Study of [redacted]-63	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
－	該当なし	－	－	－	－	－

4.2.2.2 吸収

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
4.2.2.2-1	Blood and plasma concentrations, distribution in blood cells, protein binding, tissue distribution, and urinary, fecal and biliary excretion, enterohepatic circulation after intravenous administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to female rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.2.2-2	Blood and plasma concentrations, distribution in blood cells, tissue distribution, urinary and fecal excretion, and plasma protein binding after intravenous administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to pregnant rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.2.2-3	Blood and plasma concentrations, tissue distribution, urinary and fecal excretion, plasma protein binding, after intravaginal administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to pregnant rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.2.2-4	The linearity of concentration of radioactivity in blood after intravaginal administration of the preparation containing [11β-^{3}H] PGE_2 to rats on the 19th day of pregnancy	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.2.2-5	The pharmacokinetics of radioactivity after intravaginal administration of cervical ripening-regulatory system containing [11β-^{3}H] PGE_2 to female dogs	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考

4.2.2.3 分布

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
4.2.2.3-1	Autoradiography with dorsal sections after insertion of a cervical ripening-regulatory system containing [11β-^{3}H] PGE_2 to pregnant rats on the 19th day of pregnancy	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.2.3-2	Microautoradiography of reproductive organs after intravaginal administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to pregnant rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考

4.2.2.4 代謝

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
4.2.2.4-1	Chemical forms in plasma and tissues, after transvaginal administration of [11β-^{3}H] PGE_2 to rats on the 19th day of pregnancy	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考

4.2.2.5 排泄

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし	—	—	—	—	—

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし	—	—	—	—	—

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
4.2.2.7-1	Study on PGE_2 release from a PGE_2 pessary in pregnant rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.2.7-2	Study of release of PGE_2 from [redacted]-63 (PGE_2 pessary) administered intravaginally to female beagle dogs	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.2.7-3	The Absorption and Distribution of Radioactivity Following Oral Administration by Diet Admix of ^{14}C- Megramer granules to the Male Pigmented Rat: Whole Body Autoradiography	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.2.7-4	The Absorption and Excretion of ^{14}C- Megramer granules in the Beagle Dog After a Single Oral Administration at a Dose Level of 0.4 g/kg Bodyweight	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
4.2.3.1-1	Single intra-vaginal toxicity study of [redacted]-63 in rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.1-2	A single intravaginal dose toxicity of PGE_2 Pessary [redacted]-63 in female beagle dogs	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.1-3	A single intravaginal low-dose toxicity study of [redacted]-63 (controlled-release PGE_2 insert) in female beagle dogs	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.1-4	Acute Systemic Toxicity Test to Mice of Extracts of Pessary Retrieval System RS III	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
4.2.3.2-1	2-week repeated intra-vaginal toxicity study of [redacted]-63 in rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.2-2	Fourteen-day repeated intravaginal toxicity study of [redacted]-63 (controlled-release PGE_2 insert) in female beagle dogs	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.2-3	Nanocage (Hydrogel Derivative): Dietary Palability study in RH rats	[redacted]	Report date: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.2-4	Nanocage (Hydrogel Derivative): One month dietary toxicity study in RH rats	[redacted]	Report date: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.2-5	Twenty Eight Day Dietary Toxicity Study in Rats with Non-Biodegradable Polyurethane Hydrogel	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.2-6	Hydrogel 1:1:1 mixture: An oral tolerance study in the beagle dog	[redacted]	Report date: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.2-7	Nanocage (Hydrogel derivative): An oral tolerance study in the beagle dog	[redacted]	Report date: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.2-8	Hydrogel: 4-Week Oral Toxicity Study in Beagle Dogs	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.2-9	PulsincapTM Hydrogel: 26 Week Oral (Capsule) Chronic Toxicity Study in the Dog	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
In Vitro 試験						
4.2.3.3.1-1	Reverse Mutation Test of Prostaglandin E_2 (PGE_2) using Bacteria	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.3.1-2	Chromosomal Aberration Test of Prostaglandin E_2 (PGE_2) Using Cultured Mammalian Cells	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.3.1-3	Study to determine the ability of an aqueous extract of hydrogel polymer for Pulsincap to induce mutation in four histidine-requiring strains of *Salmonella Typhimurium* and two tryptophan-requiring strains of *Escherichia Coli*	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.3.1-4	Study to determine the ability of a chloride buffer (pH2) extract of hydrogel polymer for Pulsincap to induce mutation in four histidine-requiring strains of *Salmonella Typhimurium* and two tryptophan-requiring strains of *Escherichia Coli*	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.3.1-5	Study to determine the ability of a phosphate buffer (pH8) extract of hydrogel polymer for Pulsincap to induce mutation in four histidine-requiring strains of *Salmonella Typhimurium* and two tryptophan-requiring strains of *Escherichia Coli*	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.3.1-6	Study to determine the ability of an acetone extract of hydrogel polymer for Pulsincap to induce mutation in four histidine-requiring strains of *Salmonella Typhimurium* and two tryptophan-requiring strains of *Escherichia Coli*	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.3.1-7	Study to determine the ability of a DMSO extract of hydrogel polymer for Pulsincap to induce mutation in four histidine-requiring strains of *Salmonella Typhimurium* and two tryptophan-requiring strains of *Escherichia Coli*	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.3.1-8	Study to evaluate the chromosome damaging potential of an aqueous extract of hydrogel polymer for Pulsincap by its effects on cultured human lymphocytes using an *in vitro* cytogenetics assay	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.3.1-9	Study to evaluate the chromosome damaging potential of an acetone extract of hydrogel polymer for Pulsincap by its effects on cultured human lymphocytes using an *in vitro* cytogenetics assay	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.3.1-10	Study to determine the ability of an aqueous extract of hydrogel polymer for Pulsincap to induce mutations at the thymidine kinase (*tk*) locus in mouse lymphoma L5178Y cells using a fluctuation assay	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.3.1-11	Study to determine the ability of an acetone extract of hydrogel polymer for Pulsincap to induce mutations at the thymidine kinase (*tk*) locus in mouse lymphoma L5178Y cells using a fluctuation assay	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
In Vivo 試験						
4.2.3.3.2-1	A micronucleous test of Prostaglandin E_2 (PGE_2) in mice	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
－	該当なし	－	－	－	－	－

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
4.2.3.5.3-1	Study for effects on pre- and postnatal development including maternal function in rats treated intravaginally with [redacted]-63	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日-19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
4.2.3.6-1	Vaginal Mucosal Irritation Study with Single Dose of [redacted]-63 in Rabbit(2)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	参考
4.2.3.6-2	Intramuscular implantation test in rabbits with non-biodegradable polymer polyurethane hydrogel Ref: PEO 7350/0.75 HT/13M	[redacted]	Report date: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.6-3	Intramuscular implantation test in rabbits with non-biodegradable polymer polyurethane hydrogel Ref: PEO 4360/1 HT	[redacted]	Report date: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.6-4	Vaginal irritation study in the New Zealand White strain rabbits with an extract of pessary retrieval system RS III	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日-19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価
4.2.3.6-5	Intracutaneous reactivity test in rabbits with extracts of pessary retrieval system RS III	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日-19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
4.2.3.7-1	Haemolysis test with pessary retrieval system RS III	[redacted]	Report date: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.7-2	Pyrogenicity test in rabbits	[redacted]	Report date: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.7-3	Skin sensitisation in the guinea-pig of pessary retrieval system RS III	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日-19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価
4.2.3.7-4	Test for cytotoxicity of pessary retrieval system batch RS III in accordance with British standard BS 5736: part 10. 1988 using MRC-5 cells	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価
4.2.3.7-5	The effect of a prostaglandin pessary with retrieval system designed by Controlled Therapeutics (Scotland) Ltd. on the growth of Staphylococcus aureus and production of toxic shock syndrome toxin - 1, haemolytic activity and hyaluronate lyase.	[redacted]	Report date: 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.7-6	FE 999901 DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理に関する資料	フェリング・ファーマ㈱	第Ⅲ相試験開始時の添付資料	-	-	参考

4.3 参考文献

資料番号	資料名
4.3-1	Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF. Physiology of Labor. In: Williams Obstetrics. Eds. Appleton-Century-Crofts, Conn; 1985:295-321.
4.3-2	Rall TW, Schleifer LS. Oxytocin, prostaglandins, ergot alkaloids, and other drugs; tocolytics agents. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, and Murad F. MacMillan, Publ. Co., New York; 1985:926-45.
4.3-3	Casey ML, MacDonald PC. The initiation of labor in women: regulation of phospholipid and arachidonic acid metabolism and of prostaglandin production. Semin Perinatol. 1986;10(4):270-5.
4.3-4	Bryman I, Lindblom B, Norström A. Extreme sensitivity of cervical musculature to prostaglandin E_2 in early pregnancy. Lancet. 1982;2(8313):1471.
4.3-5	Thiery M. Induction of labor with prostaglandins. In: Keirse MJNC, Anderson ABM, Gravenhorst JB, editors. Human Parturition. Martinus Nijhoff Publ., Boston; 1979:155-64.
4.3-6	Thiery M, Amy JJ. Induction of labor with prostaglandins. In: Advances in Prostaglandin Research. Prostaglandin and Reproduction. Karim SMM, editor. MTP, Lancaster; 1975:149-228.
4.3-7	American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Induction of Labor. Clinical Management Guidelines For Obstetrician–Gynecologists. Number 107. (August 2009)
4.3-8	National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Induction of labour. (July 2008)
4.3-9	Policy Clinical Guideline. Induction of labour techniques. Approved SA Health Safety & Quality Strategic Governance Committee. (December 2014)
4.3-10	SOGC Clinical Practice Guideline. No. 296, Induction of Labour. (September 2013)
4.3-11	Goshowaki H, Ito A, Mori Y. Effects of prostaglandins on the production of collagenase by rabbit uterine cervical fibroblasts. Prostaglandins. 1988;36(1):107-14.
4.3-12	Ledger WL, Ellwood DA, Taylor MJ. Cervical softening in late pregnant sheep by infusion of prostaglandin E-2 into a cervical artery. J Reprod Fertil. 1983;69(2):511-5.
4.3-13	Smyth EM, Burke A, FitzGerald GA. Lipid-derived autacoids: Eicosanoids and platelet-activating factor, In:. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, et al., editors. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2006. 653-70.
4.3-14	Wishart DS, Feunang YD, Marcu A, et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. Nucleic Acids Res. 2018. Jan 4;46(D1):D608-17. doi: 10.1093/nar/gkx1089. URL: https://www.ebi.ac.uk/chebi/pathway.do?chebiId=CHEBI:27820
4.3-15	Morrow JD, Scruggs J, Chen Y, et al. Evidence that the E_2-isoprostane, 15-E_{2t}-isoprostane (8-iso-prostaglandin E_2) is formed in vivo. J Lipid Res. 1998 Aug;39(8):1589-93.
4.3-16	Chen Y, Morrow JD, Roberts LJ 2nd. Formation of reactive cyclopentenone compounds in vivo as products of the isoprostane pathway. J Biol Chem 1999 Apr 16; 274(16):10863-8.
4.3-17	Gao L, Zackert WE, Hasford JJ, et al. Formation of prostaglandins E_2 and D_2 via the isoprostane pathway: a mechanism for the generation of bioactive prostaglandins independent of cyclooxygenase. J Biol Chem. 2003 Aug 1;278(31):28479-89.
4.3-18	山本尚三. プロスタグランジンとトロンボキサン. ホルモンと臨床. '80夏季増刊号. 1980: 186-91.
4.3-19	Sugimoto Y, Narumiya S. Prostaglandin E Receptors. The Journal of Biological Chemistry. 2007; 282(16):11613-7.
4.3-20	北條寛典, 杉本幸彦. プロスタグランジンE_2による炎症惹起の分子機構. 医学のあゆみ. 2014; 248(13): 977-83.
4.3-21	鹿取信. プロスタグランジン-その生体内における位置づけと全体像. 日薬理誌. 1989;94:159-71
4.3-22	Curtis-Prior P.B. Prostaglandins and Obesity. The Lancet 1975; Apr 19: 897-9.
4.3-23	村井健. KPEの一般薬理作用について:薬理と治療 1981;Vol.9 No.4.
4.3-24	丹治昭治ら, Prostaglandin E_2 Methylhesperidin複合体(KPE)の吸収, 分布, 代謝および排泄に関する研究; 薬理と治療1981; Vo19 No4 Apr.
4.3-25	Bremme K et.al., 15-Keto-13,14-dihydroprostaglandin E_2- and F_2 alpha-metabolite levels in blood from men and women given prostaglandin E_2 orally. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1989; Sep; 37(3):169-76.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－	－	－

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－	－	－

5.3.1.3 *In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－	－	－

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5 3 1 4-1	Validation for the Determination of Prostaglandin E_2 and Its Metabolite, 13, 14-dihydro-15-keto Prostaglandin E_2, in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－	－	－

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－	－	－

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－	－	－

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5 3 3 1-1	An open-label, single center trial investigating pharmacokinetics, safety and tolerability of controlled release FE 999901 (dinoprostone) Vaginal Insert (DVI) in healthy pre-menopausal Japanese and Non-Japanese women (Study 000228)	フェリング・ファーマ㈱	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価	有

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－	－	－

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－	－	－

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－	－	－

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－	－	－

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－	－	－

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5 3 4 2-1	A Study of the Release of Prostaglandin E_2 (PGE_2) from a Controlled Release Vaginal Infusette™ as a Ripening Agent for the Partially Fabourable Cervix in the Induction of Labour (Study 101-201)	[redacted]	19[redacted]年	英国	海外	－	参考	無
5 3 4 2-2	A Study of the Release of Prostaglandin E_2 (PGE_2) from a Controlled Release Vaginal Infusette™ as a Ripening Agent for the Unfavourable Cervix in the Induction of Labour (Study 101-601)	[redacted]	19[redacted]年	米国	海外	－	参考	無
5 3 4 2-3	A Comparative Study of the Release of Prostaglandin E_2 (PGE_2) from a Controlled release Netted Vaginal Infusette™ with a Controlled Release Unnetted Vaginal Infusette™ as Ripening Agents for the Unfavorable Cervix in the Induction of labour (Study 101-701)	[redacted]	19[redacted]年	米国	海外	－	参考	無
5 3 4 2-4	In vivo controlled release of PGE_2 from Propess (0 8 mm) in ripening of the unfavourable cervix during induction of labour An open exploratory trial (Study PRO-001)	Ferring AB	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	スウェーデン	海外	－	参考	無
5 3 4 2-5	A randomised study to compare the *in vivo* dissolution rates over a maximum of 24 hours of two formulations of a dinoprostone vaginal pessary (1 1 mm vs 0 8 mm) in medically or obstetrically indicated induction of labour (Study L004ZPI/0001)	[redacted] (Scotland)	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	英国	海外	－	参考	無
5 3 4 2-6	A clinical pharmacology study of [redacted]-63: A phamacokinetic study (Study 63-PG-CP-01)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 他 計4施設	国内	－	参考	無
5 3 4 2-7	A clinical pharmacology study of [redacted]-63: A release property study (Study 63-PG-CP-02)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 他 計8施設	国内	－	参考	無

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5 3 5 1-1	A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial Investigating the Efficacy and Safety of FE 999901 Vaginal Insert in Pregnant Women at Term (41 weeks of gestation) Requiring Cervical Ripening (Study 000262)	フェリング・ファーマ㈱	2017年4月～2018年8月	[redacted] 他 計20施設	国内	－	評価	有
5 3 5 1-2	A Multi-Center, Randomized, Double-Blind Phase III Study of the Efficacy and Safety of the Misoprostol Vaginal Insert (MVI) compared to Cervidil for Women Requiring Cervical Ripening and Induction of Labor (Study Miso-Obs-004)	Cytokine Pharma Sciences Inc	2006年4月～2007年8月	米国、カナダ	海外	Obstetrics & Gynecology	参考	無
5 3 5 1-3	The EXPEDITE Study: a phase III, double-blind, randomized, multicenter study of EXogenous Prostaglandin comparing the Efficacy and safety of the Misoprostol Vaginal Insert (MVI) 200 mcg to the Dinoprostone vaginal Insert for reducing Time to vaginal delivery in pregnant women at tErm (Study Miso-Obs-303)	Cytokine Pharma Sciences Inc	2010年9月～2012年3月	米国	海外	Obstetrics & Gynecology, Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	参考	無
5 3 5 1-4	A Randomised, Placebo Controlled, Multicentre Study of PGE_2 in a Controlled Release Vaginal Pessary as a Ripening Agent for the Unfavourable Cervix in the Medically or Obstetrically Indicated Induction of Labour (Study 101-003)	FERRING	19[redacted]年～19[redacted]年	米国	海外	Obstetrics & Gynecology	参考	無
5 3 5 1-5	A Randomised, Placebo Controlled, Multicentre Study of PGE_2 in a Controlled Release Pessary as a Ripening Agent for the Unfavourable Cervix in the Medically or Obstetrically Indicated Induction of Labour (Study 101-103)	FERRING	19[redacted]年～19[redacted]年	米国	海外	American Journal of Obstetrics and Gynecology	参考	無
5 3 5 1-6	A Double-Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Prostaglanding E_2 (PGE_2) in a Controlled Release Vaginal Pessary with a Retrieval System as a Ripening Agent for the Unfavourable Cervix in the Medically or Obstetrically Indicated Induction of Labour (Study 101-801)	FERRING	19[redacted]年～19[redacted]年	米国	海外	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	参考	無
5 3 5 1-7	An equivalence trial of Propess® (0 8 mm dinoprostone controlled release vaginal insert) and dinoprostone gel for cervical ripening and initiation of labour (Study PRO-002/3/4/5)	Ferring Pharmaceutifals A/S	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	フランス、スウェーデン、オランダ、ドイツ	海外	－	参考	無
5 3 5 1-8	A Multiple Dose Study of the Effectiveness of a Controlled Release PGE_2 Vaginal Infusette™ in Cervical Ripening Prior to Induction of Labour and a Comparison of Artificial Rupture of Membranes (ARM) Plus a Second Vaginal Infusette™ Versus ARM Plus Oxytocin in Failed Cervical Ripening in Labour and Delivery (Study 101-109)	FERRING	19[redacted]年～19[redacted]年	英国	海外	－	参考	無
5 3 5 1-9	A Study Comparing the Efficacy and Safety of a Hydrogel PGE_2 Vaginal Pessary with a Witepsol PGE_2 Vaginal Pessary in the Induction, Course and Outcome of Labour in Primiparae and Multiparae (Study 101-100)	FERRING	不明	英国	海外	－	参考	無
5 3 5 1-10	A Retrospective Study of the Long-Term Effects of PGE_2 on Children Born of Mothers Treated with PGE_2 Administered in a Hydrogel Pessary or Witepsol Pessary Compared to Control Patients not Receiving PGE_2, Patients Undergoing Elective Caesarean Section and Patients Induced with Syntocinon (oxytocin) (Study 101-100)	FERRING	不明	英国	海外	－	参考	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5 3 5 2-1	A Multicentre, Open-label Phase III Trial Investigating the Efficacy and Safety of FE 999901 Vaginal Insert in Pregnant Women at Term (≥37 weeks and <41 weeks of gestation) Requiring Cervical Ripening (Study 000261)	フェリング・ファーマ㈱	2017年2月～2018年2月	[redacted] 他 計14施設	国内	－	評価	有
5 3 5 2-2	A Randomised, Placebo Controlled, Multicentre Study of PGE_2 in a Controlled Release Vaginal Pessary as a Ripening Agent for the Unfavourable Cervix in the Medically or Obstetrically Indicated Induction of Labour (Study 101-003 Open)	FERRING	19[redacted]年～19[redacted]年	米国	海外	－	参考	無
5 3 5 2-3	A Study of the Safety and Efficacy of a Controlled Release PGE_2 Vaginal Infusette™ as a Ripening Agent for the Unfavourable Cervix in the Induction of Labour (Study 101-105)	FERRING	19[redacted]年～19[redacted]年	英国	海外	－	参考	無
5 3 5 2-4	An Open Label Evaluation of PGE_2 in a Controlled Release Vaginal Pessary as a Repening Agent for the Unfavourable Cervix in the Medically or Obstetrically indicated Induction of Labour (Study 101-113)	FERRING	19[redacted]年～19[redacted]年	米国	海外	－	参考	無
5 3 5 2-5	A study of the Release of PGE_2 from a Controlled Release Infusette® as a Ripening Agent for the Unfavourable Cervix in the Induction of Labour (Study 101-101)	FERRING	19[redacted]年～19[redacted]年	英国	海外	－	参考	無
5 3 5 2-6	An Open, Non-Randomised Study to Evaluate the Ease of Removal and Feasibility of the Use of an Attached Cord in the Removal of the ContRx™ Infusette™ - V Placebo Pessary in Pregnant Female Volunteers (Study 101-104)	FERRING	19[redacted]年～19[redacted]年	英国	海外	－	参考	無
5 3 5 2-7	A Study of the Release of PGE_2 from a Controlled Release Vaginal Infusette® as a Ripening Agent for the Unfavourable or Partially Favourable Cervix in the Induction of Labour (Study 101-401)	FERRING	19[redacted]年	英国	海外	－	参考	無
5 3 5 2-8	A Study of the Release of PGE_2 from a Controlled Release Vaginal Infusette® as a Ripening Agent for the Unfavourable or Partially Favourable Cervix in the Induction of Labour (Study 101-501)	FERRING	19[redacted]年	英国	海外	－	参考	無
5 3 5 2-9	An Open Study to Assess Ease of Recovery of PGE_2 in a Controlled Release Vaginal Pessary Fitted with a Retrieval System When Used as a Ripening Agent, for the Unfavourable Cervix in the Medically or Obstetrically Indicated Induction of Labour (Study 101-550)	FERRING	19[redacted]年～19[redacted]年	英国	海外	－	参考	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5 3 5 3-1	Statistical Report of Pooled Analysis for Clinical Efficacy and Safety (Study 000261 and 000262)	フェリング・ファーマ㈱	－	－	国内	－	評価	無

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5 3 5 4-1	A Randomised Placebo-Controlled Study of the Effect of a Controlled Release PGE_2 Vaginal Pessary vs a Placebo Pessary of Uterine Activity in the First Trimester of Pregnancy (Study 101-107)	FERRING	19[redacted]年代後半	英国	海外	－	参考	無
5 3 5 4-2	A Phase IV, Multicentric, Open Label, Randomized, and Comparative Study evaluating the Efficacy and Safety of Vaginal Pessary with Dinoprostone 10 mg vs intravenous infusion with Oxytocin in Pregnant Women requiring cervical maturation previous to labor induction (SOFTNES) (Study FE 999901 CS01)	Ferring company Pharmaceuticals	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ブラジル	海外	－	参考	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5 3 6-1	Cervical Ripening in the Induction of Labour by PGE_2: an Open Study to Assess the Efficacy and Tolerance of PGE_2 in a Conrolled Release Vaginal Pessary (Study UK/89/PRO/01)	FERRING	1989年～1990年	英国	海外	－	参考	無
5 3 6-2	Induction of Labour: Event Monitoring (Study PRO 95 001)	Ferring Pharmaceutical Ltd	1995年11月～1998年6月	英国	海外	－	参考	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表
電子申請データを提出するため、添付しない。

5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5 3 7 2-1	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 (Study 000228)	フェリング・ファーマ㈱	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価	有
5 3 7 2-2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 (Study 000262)	フェリング・ファーマ㈱	2017年4月～2018年8月	[redacted] 他 計20施設	国内	－	評価	有
5 3 7 2-3	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 (Study 000261)	フェリング・ファーマ㈱	2017年2月～2018年2月	[redacted] 他 計14施設	国内	－	評価	有

5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5 3 7 3-1	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (Study 000228)	フェリング・ファーマ㈱	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価	有
5 3 7 3-2	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (Study 000262)	フェリング・ファーマ㈱	2017年4月～2018年8月	[redacted] 他 計20施設	国内	－	評価	有
5 3 7 3-3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (Study 000261)	フェリング・ファーマ㈱	2017年2月～2018年2月	[redacted] 他 計14施設	国内	－	評価	有

5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5 3 7 4-1	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (Study 000262)	フェリング・ファーマ㈱	2017年4月～2018年8月	[redacted] 他 計20施設	国内	－	評価	有
5 3 7 4-2	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (Study 000261)	フェリング・ファーマ㈱	2017年2月～2018年2月	[redacted] 他 計14施設	国内	－	評価	有

5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図
電子申請データを提出するため、添付しない。

5.4 参考文献

資料番号	資料名
5 4-1	Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF Physiology of Labor Williams Obstetrics Appleton-Century-Crofts, Conn; 1985 295-321p
5 4-2	Rall TW, Schliefer LS Oxytocin, prostaglandin, ergot alkaloids, and other drugs; tocolytics agents, The Pharmacological Basis of Therapeutics New York: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F MacMillan, Publ Co 1985 926–45p
5 4-3	Casey ML, MacDonald PC The initiation of labor in women: Regulation of phospholipid and arachidonic acid metabolism and of prostaglandin production Semin Perinatol 1986 10:270–5
5 4-4	Bryman I, Lindblom B, Norstrom A Extreme sensitivity of cervical musculature to prostaglandin E_2 in early pregnancy Lancet 1982 Dec 25;2(8313):1471
5 4-5	Thiery M Induction of labor with prostaglandins Human Parturition Boston Keirse MJNC, Anderson ABM, and Gravenhorst JB Martinus Nijhoff Publ 1979 155–64p
5 4-6	Thiery M Amy JJ Induction of labor with prostaglandins Advances in Prostaglandin Research Prostaglandin and Reproduction, Karim SMM MTP; 1975 149–228p
5 4-7	柳原敏宏 臨床婦人科産科 61(4): 360-1 2007
5 4-8	高木 耕一郎 D. 産科疾患の診断・治療・管理, 10 異常分娩の管理と処置 日産婦誌61(10); 484-90 2009
5 4-9	上妻志郎, 武谷雄二 プリンシプル産科婦人科学2産科編 産科学の基本2 分娩の生理 2 産道: メジカルビュー社 2014; 119-36
5 4-10	岡本愛光監修: ウイリアムス産科学原著24版: 南山堂 2015; 488 - 519
5 4-11	日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会 産婦人科 診療ガイドライン 産科編2017
5 4-12	岡本愛光監修: ウイリアムス産科学 原著24版: 南山堂 2015; 630
5 4-13	厚生労働省編 平成29年（2017）人口動態統計（確定数）の概況
5 4-14	日本産科婦人科学会 周産期委員会報告書 日産婦誌 71(6): 862-88 2019
5 4-15	斎藤 良治, 橋本 哲司 難産道強靭の臨床 日産婦誌49(4); 83-6 1997
5 4-16	田中 啓 陣痛発来と分娩遷延・停止のメカニズム ペリネタルケア 2018; 37(8): 12-6
5 4-17	上妻志郎, 武谷雄二 プリンシプル産科婦人科学2産科編周産期の処置と手術3 分娩誘発法: メジカルビュー社 2014; 633-8
5 4-18	産科疾患の診断・治療・管理 10 異常分娩の管理と処置 日産婦誌 60(3): N50-3 2008
5 4-19	岡本愛光監修: ウイリアムス産科学 原著24版: 南山堂 2015; 746-61
5 4-20	American College Of Obstetricians And Gynecologists Practice Bulletin No 107: Induction of labor
5 4-21	伊東宏晃 周産期委員会報告 日産婦誌65(6): 1392-1398 2013
5 4-22	伊東宏晃 子宮頸管熟化と分娩誘発: 日産婦誌59(9): N405-9 2007
5 4-23	国立成育医療研究センター 産科実践ガイド 改訂第2版 EBMに基づく成育診療サマリー 第3章 37 分娩誘発法: 診断と治療社 2014; 165-70
5 4-24	岡本愛光監修: ウイリアムス産科学 原著24版: 南山堂 2015; 51
5 4-25	Komaba J, Matsuda D, Shibakawa K, Nakade S, Hashimoto Y, Miyata Y, Ogawa M Development and validation of an on-line two-dimensional reversed-phase liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of prostaglandins E_2 and F_{2a} and 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin F_{2a} levels in human plasma Biomed Chromatogr 2009 Mar;23(3):315-23
5 4-26	Embrey MP, Graham NB, McNeill ME Induction of labour with a sustained-release prostaglandin E_2 vaginal pessary Br Med J 1980 Oct 4;281(6245):901-2
5 4-27	Embrey MP, MacKenzie Labour Induction with a Sustained Release Prostaglandin E_2 polymer vaginal pessary Jn Obstet Gynec 1985;6: 38-41
5 4-28	Kimball FA, Ruppel PL, Noah ML, Decoster JM, delaFuente P, Castillo JM, Hernandez JM The effect of endocervical PGE_2-gel (Prepidil) gel on plasma levels of 13,14-dihydro-15-keto-PGE_2 (PGEM) in women at term Prostaglandins 1986; Oct;32(4):527-37
5 4-29	Greer IA, McLaren M, Calder AA Vaginal administration of PGE2 for Induction of Labor stimulates endogenous $PGF_{2\ alpha}$ production Acta Obstet Gynaelcol Scand, 1990;69(7-8) 621-5
5 4-30	Fairlie F, Phillips G, McLaren M, Calder A, Walker J Uterine activity in Spontaneous Labour and Maternal Peripheral Plasma Prostaglandin E_2 and $F_{2\ alpha}$ metabolites J Perinat Med 1993;21(1):35-42
5 4-31	期外収縮 一般社団法人日本不整脈心電学会 Available from URL: http://new jhrs or jp/public/lecture/lecture-2/lecture-2-a-8/ Accessed March 19, 2019