2.2 緒言

2.2.1 緒言

ジノプロストン（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（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 膣用剤は子宮頸管熟化剤として使用されている。

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。本剤は以下の特長から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ない形態（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。現行の剤形は、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 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 時間にわたって 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。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。海外では、プロスタグランジン（PG）の経膣投与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ため、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は高く、また、医療現場において本剤の要望が高まっている。今回、フェリング・ファーマ株式会社は、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について、日本人の妊娠末期の子宮頸管熟化不全における熟化の促進に対する有効性及び安全性が示され、高い有用性が確認できたことから、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。

効能・効果（案）、用法・用量

【一般名】ジノプロストン

【申請区分】新投与経路医薬品

【効能又は効果】妊娠 37 週以降の子宮頸管熟化不全における熟化の促進

【用法及び用量】本剤 1 個を後腟円蓋に挿入し、最長 12 時間腟内に留置する。

2.2.2 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 E2 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.