

2.4 非臨床試験の概括評価

目次

2.4.1	非臨床試験計画概略	5
2.4.1.1	PGE ₂	5
2.4.1.2	親水性ポリマー.....	6
2.4.1.3	ポリエステル製取り出し用ネット.....	6
2.4.1.4	非臨床試験用腔投与システム（ペッサリー）.....	6
2.4.2	薬理試験	7
2.4.2.1	効力を裏付ける試験.....	7
2.4.2.1.1	ウサギ子宮頸部線維芽細胞を用いたコラゲナーゼ活性に対する作用(11).....	7
2.4.2.1.2	ラットにおける子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：経時的評価〔添付資料4.2.1.1-1〕.....	7
2.4.2.1.3	ラットにおける子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：用量反応性〔添付資料4.2.1.1-2〕.....	7
2.4.2.1.4	ラットにおける子宮頸管の組織学的な変化に関する評価〔添付資料4.2.1.1-3〕.....	8
2.4.2.1.5	ヒツジにおける子宮頸管の熟化作用(12).....	8
2.4.2.2	副次的薬理試験.....	8
2.4.2.3	安全性薬理試験（一般薬理試験）〔添付資料4.2.1.3-1〕.....	8
2.4.2.4	薬力学的薬物相互作用.....	9
2.4.3	薬物動態試験	9
2.4.3.1	PGE ₂	9
2.4.3.1.1	吸収及び血漿中濃度.....	9
2.4.3.1.2	分布.....	9
2.4.3.1.3	代謝.....	10
2.4.3.1.4	排泄.....	10
2.4.3.2	ペッサリーからのPGE ₂ の放出率.....	10
2.4.3.3	親水性ポリマー.....	11
2.4.4	毒性試験	11
2.4.4.1	単回投与毒性試験.....	11
2.4.4.2	反復投与毒性試験.....	11
2.4.4.3	遺伝毒性試験.....	12
2.4.4.4	がん原性試験.....	13
2.4.4.5	生殖発生毒性試験.....	13
2.4.4.6	局所刺激性試験.....	13
2.4.4.7	その他の毒性試験.....	14
2.4.4.8	不純物の毒性.....	14
2.4.4.9	新添加剤（親水性ポリマー）の毒性.....	15
2.4.5	考察及び結論	16
2.4.6	参考文献	19

表の目次

表 2.4- 1	体重当たりの 1 日投与量 (mg/kg/日) に基づいた、経腔投与で実施した毒性試験における PGE ₂ の無毒性量とヒトでの安全域.....	17
表 2.4- 2	PGE ₂ 放出速度 (mg/kg/時間) に基づいた、経腔投与で実施した毒性試験における PGE ₂ の無毒性量とヒトでの安全域.....	18

略語・用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は定義	
AUC ₀₋₁₂	Area under the blood/plasma concentration-time curve from 0 to 12 hours	投与後 0～12 時間までの血液/血漿中濃度時間曲線下面積
C _{max}	Maximum blood/plasma concentration	最高血液/血漿中濃度
DMDI	Dicyclohexylmethane 4,4'-diisocyanate	ジシクロヘキシルメタン-4,4'-ジイソシアネート
DVI	Controlled release dinoprostone vaginal insert	ジノプロストン腔内留置用製剤
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィ
HT	1,2,6-Hexanetriol	1,2,6-ヘキサントリオール
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MRC-5	Medical Research Council cell strain 5	正常二倍体線維芽細胞, 胎児肺由来
NOAEL	No observable adverse effect level	無毒性量
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
PGA ₂	Prostaglandin A ₂	プロスタグランジン A ₂
PGE _m	13, 14-dihydro-15-keto-PGE ₂ metabolite	13, 14-ジヒドロ-15-ケトプロスタグランジン E ₂
PGE ₂	Prostaglandin E ₂	プロスタグランジン E ₂
PhEur	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
TTS	Toxic shock syndrome	毒素性ショック症候群
TSST-1	Toxic shock syndrome toxin-1	毒素性ショック症候群毒素-1
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方

2.4.1 非臨床試験計画概略

ジノプロストン腔内留置用製剤（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プロスタグランジン E₂（PGE₂）10 mg 含有する平板状の親水性ポリマーとこれを包含するポリエステル製取り出し用のネットで構成される。

PGE₂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もつ(1),(2),(3)。産生された組織で、prostaglandin 15-OH dehydrogenase によって 15-keto PGE₂ metabolite に急速に代謝される。さらに還元によって 13, 14-dihydro-15-keto-PGE₂ metabolite (PGE_m) が産生される。局所での代謝を免れた PGE₂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、PGE₂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、PGE₂は分娩開始に向け子宮頸管熟化を必要とする妊婦の治療に用いられている。日本では本剤は未承認である(7),(8),(9),(10)。

親水性ポリマーは、ポリエチレングリコール（PEG）8000、1,2,6-ヘキサントリオール（HT）及びジシクロヘキシルメタン-4,4'-ジイソシアネート（DMDI）のモノマーを [REDACTED] の分子比で含むものを出発原料とし合成されている。親水性ポリマーの製造に使用される PEG は医薬品として用いられる品質であり、欧州及び米国薬局方（PhEur/USP）の規格を満たしている。最終産物の親水性ポリマーは日本において、新添加剤に該当する。

ポリエステル製取り出し用ネット（RSIII）は親水性ポリマーを包含するネットである。

本剤の非臨床試験は以下のように計画した。

2.4.1.1 PGE₂

PGE₂は内因性の生理活性物質であり、多くの体内組織に低濃度で存在し、局所ホルモンとして作用する。PGE₂の薬理作用は詳細に研究されている。また、外因性 PGE₂の子宮頸管熟化を含む分娩誘発作用は、海外ではすでに臨床的に確立している。本剤の開発においては、効力を裏付ける試験として、*in vivo* で妊娠ラットを用いた試験を実施した。また、公表論文である *in vitro* ウサギ子宮頸管線維芽細胞を用いた作用機序の確認、同じく公表論文である *in vivo* 妊娠ヒツジを用いた子宮頸管熟化作用に基づいて評価した。

安全性薬理試験は、一般薬理試験として実施した。本試験は安全性薬理試験の ICH ガイドライン S7A（2001 年 6 月 21 日発行）より以前の 19 [REDACTED] 年に実施されており、非 GLP 試験である。本試験において、PGE₂ 含有ペッサリーを経腔投与した時の一般行動、中枢神経系、呼吸／心血管系、消化器系、泌尿器系に及ぼす影響を評価した。また、摘出臓器を用いて PGE₂の平滑筋／自律神経系に対する影響を評価した。

PGE₂の薬物動態試験は、雌ラット、妊娠ラット及び雌イヌを用いて、いずれも *in vivo* で実施した。³H で標識した PGE₂（³H-PGE₂）を、静脈内投与又は経腔投与し、血液及び血漿中放射能濃度、組織中放射能濃度、オートラジオグラフィ、糞尿排泄、胆汁排泄を評価した。なお、経腔投与では、親水性ポ

リマーに ^3H -PGE₂ 又は PGE₂ を添加してペッサリーとして使用した。ペッサリーからの放出速度については、妊娠ラット及び雌イヌに非標識の PGE₂ を含有するペッサリーを腔内投与し、異なる用量、期間における PGE₂ 残存量を測定することで評価した。

PGE₂ の毒性試験は、ラット及びイヌにおける単回経腔投与毒性試験、14 日間反復経腔投与毒性試験を実施した。また、遺伝毒性試験としてネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験を実施した。また、マウスを用いた腹腔内投与による小核試験、ラットを用いた生殖発生毒性試験（周産期毒性試験）、ウサギを用いた腔粘膜刺激性試験を実施した。

2.4.1.2 親水性ポリマー

新添加剤である親水性ポリマーは、ポリエチレングリコール (PEG) 8000、1,2,6-ヘキサントリオール (HT) 及びジシクロヘキシルメタン-4,4'-ジイソシアネート (DMDI) のモノマーを [REDACTED] の分子比で含むものを出発原料とし合成される熱硬化性の架橋型親水性ポリマーである。

親水性ポリマーの薬物動態については、雄有色ラットに ^{14}C で放射性標識した親水性ポリマーを混餌投与し、全身オートラジオグラフィによって、親水性ポリマーの吸収、分布を評価した。また、雌雄イヌに ^{14}C で放射性標識した親水性ポリマーを経口投与し、親水性ポリマーの吸収、排泄を評価した。

親水性ポリマーの安全性については、ラットの 2 週間経腔投与毒性試験及びイヌの 2 週間経腔投与毒性試験の新添加剤担体が投与された 0 mg 投与群 (PGE₂ を含まない投与群) により評価した。また、ウサギを用いた腔粘膜刺激性試験の新添加剤担体が投与された 0 mg 投与群 (PGE₂ を含まない投与群) により評価した。加えて、親水性ポリマーの各種溶媒による抽出液を用いて *in vitro* 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、ヒト・リンパ球での染色体異常試験）を実施し、親水性ポリマーの遺伝毒性を評価した。

2.4.1.3 ポリエステル製取り出し用ネット

ポリエステル製取り出し用ネットに関しては、各種溶媒（生理的食塩水、エタノール、PEG400、綿実油）を用いたネット抽出液を用いてマウスにおける単回静脈内又は腹腔内投与毒性試験を実施した。また、取り出し用ネットの生理食塩水抽出液を用いたウサギ皮内反応試験、及び各種溶媒（生理的食塩水、エタノール、PEG400、綿実油）抽出液を用いたウサギ腔粘膜刺激性試験を実施した。その他の毒性試験として、取り出し用ネットの生理食塩水抽出液を用いた *in vitro* 溶血性試験及び *in vitro* 細胞毒性試験、取り出し用ネットの生理食塩水抽出液を用いたウサギにおける発熱性試験、取り出し用ネットの各種溶媒（生理食塩水、流動パラフィン）による抽出液を用いたモルモットにおける皮膚感作性試験を実施した。また、本剤、親水性ポリマー、取り出し用ネットのそれぞれが、毒素性ショック症候群毒素-1 (TSST-1) の産生を引き起こす可能性を検討する *in vitro* 試験を実施した。

2.4.1.4 非臨床試験用腔投与システム（ペッサリー）

臨床用システムは、おおよそ縦 30 mm、横 10 mm、厚さ 0.8 mm である。非臨床試験用システムについては、ラット用システムは、PGE₂ を 0、0.08、0.17、0.34、0.68 又は 0.83 mg 含有する親水性ポリマーから成る円板であった（直径 3 mm、厚さ 0.8 mm）。イヌの試験では臨床用システムと同じ大きさのシステム（おおよそ縦 30 mm、横 10 mm、厚さ 0.8 mm）を用い、PGE₂ 含有量は、0、0.1、0.3、1、3、

10、15 及び 30 mg であった。ウサギを用いた局所刺激性試験では、臨床用システムの縦横をそれぞれ半分に切断し、PGE₂ を 2.5 mg 含む 1/4 切片を用いた。

ラット用システム及びイヌ用システムの PGE₂ 放出速度を *in vivo* で評価し、臨床用システムと比較した。ラット用システム及びイヌ用システムのいずれにおいても PGE₂ の時間あたりの放出率は含有量に因らずおおむね一定であったことから [2.6.4.8.1]、これらのシステムを用いた非臨床試験で用量反応性の評価が可能と判断した。一方、ヒトにおける臨床用システムからの PGE₂ の放出速度、ラットにおけるラット用システムからの PGE₂ の放出速度、イヌにおけるイヌ用システムからの PGE₂ の放出速度には差が認められた。すなわち、臨床用システムのヒトにおける PGE₂ の放出速度に比べてラット用システム又はイヌ用システムのラット又はイヌにおける PGE₂ 放出速度は速く、特にイヌ用システムのイヌにおける PGE₂ 放出速度が顕著に速かった。この放出速度の違いを考慮して、ヒトの安全域の評価について、毒性試験における動物の無毒性量 (NOAEL) とヒトとの間で放出速度の値 [PGE₂ の放出量 (mg) / 体重 (kg) / 時間 (h)] を比較した。

2.4.2 薬理試験

親水性ポリマーは不活性かつ非生分解性である。ポリエステル製取り出し用ネットは不活性かつ非生分解性な医療用のネットである。したがって、これらについて薬理試験の必要性はないと判断し実施していない。以下に、PGE₂ に関する薬理試験について述べる。

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 ウサギ子宮頸部線維芽細胞を用いたコラゲナーゼ活性に対する作用(11)

妊娠ウサギの子宮頸部から単離した子宮頸部線維芽細胞初代培養株を用いて、*in vitro* で PGE₂ のコラゲナーゼ活性に対する作用を評価した。細胞に PGE₂ を加えて 2 日間前処理した後、さらに PGE₂ 存在下で 3 日間培養した。PGE₂ は 10⁻⁶ mol/L の濃度で、妊娠ウサギ子宮頸部線維芽細胞のコラゲナーゼ活性を有意に上昇させた。

2.4.2.1.2 ラットにおける子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：経時的評価 [添付資料 4.2.1.1-1]

妊娠ラットに PGE₂ (0.83 mg/匹、約 4 mg/kg) を含有するペッサリーを子宮頸管付近の腔内に挿入し、子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する経時的な作用を評価した。ペッサリー挿入前及び挿入後 3～18 時間に子宮頸管を摘出して湿重量と乾燥後の重量、その差から水分含量を測定した。子宮頸管の湿重量及び水分含量は挿入後 9 時間以降で有意に増加し、12 時間で最高値となった。

2.4.2.1.3 ラットにおける子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：用量反応性 [添付資料 4.2.1.1-2]

妊娠ラットに PGE₂ (0、0.08、0.17、0.34 及び 0.83 mg/匹、約 0～4 mg/kg) を含有するペッサリーを子宮頸管付近の腔内に挿入し、子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する用量依存性を評価した。挿入後 12 時間に子宮頸管を摘出して湿重量と乾燥後の重量、その差から水分含量を測定した。子宮頸管の湿重量及び水分含量は、0.17 mg/匹 (約 0.7 mg/kg) 以上の用量で用量依存的に有意に増加した。

2.4.2.1.4 ラットにおける子宮頸管の組織学的な変化に関する評価 [添付資料 4.2.1.1-3]

妊娠ラットに PGE₂ (0.83 mg/匹、約 4 mg/kg) を含有するペッサリーを子宮頸管付近の腔内に挿入し、子宮頸管の組織学的な変化に関して評価した。挿入後 12 時間に子宮頸管を摘出し、染色標本作製し、顕微鏡で観察した。熟化作用の指標は、顕微鏡写真での透明化部分（浮腫的变化）の拡大の程度をスコア化（－：変化なし、＋：軽度の変化、++：中等度の変化、+++：重度の変化）して評価した。コントロール群と比較して PGE₂ 投与群では、子宮頸管の組織の変化がスコアとして観察された。PGE₂ の腔内投与により組織学的にも子宮頸管の熟化促進が確認された。

2.4.2.1.5 ヒツジにおける子宮頸管の熟化作用(12)

妊娠 111～124 日のサフォーク種の雌ヒツジ（5～6 匹／群）を麻酔下で開腹して、子宮頸管の動脈にカニューレを挿入した後閉腹した。手術 7 日目以降に、PGE₂（総用量 10 mg/匹、約 0.2 mg/kg）を子宮頸部動脈から 48 時間持続投与した。その後、子宮頸管を摘出し、縦方向に切開して長さ約 15 mm の組織片標本を 2 個作成した。ひとつの標本は Krebs-Henseleit 液中でクランプを取り付け 175 g の負荷をかけ、標本の長さとし伸長の速度を測定した。別の標本は、湿重量及び乾燥重量を測定し、その差から水分含量を算出した。

負荷をかけた摘出子宮頸管の組織片標本は、時間の経過とともに伸長した。PGE₂ 投与群ではコントロール群に比べて、伸長の長さ及び伸長速度が有意に高かった。一方、組織片標本の湿重量及び水分含量には両群間で有意な差は認められなかった。以上の結果から、PGE₂ をヒツジの子宮頸部動脈に持続注入することにより、子宮頸管の熟化を促進することが確認された。

2.4.2.2 副次的薬理試験

本剤は PGE₂ の経腔投与剤である。PGE₂ の薬理効果は既に報告されており、新たな副次的薬理試験は行われていない。なお、PGE₂ の一般薬理試験において、経腔投与した際の中枢神経系、呼吸／心血管系、消化器系、泌尿器系に及ぼす影響について評価した。

2.4.2.3 安全性薬理試験（一般薬理試験） [添付資料 4.2.1.3-1]

上述した通り、安全性薬理試験は、一般薬理試験として実施した。安全性薬理試験の ICH ガイドライン S7A（2001 年 6 月 21 日発行）より以前の 1997 年に実施されており非 GLP 試験である。しかし、使用許諾を得ている最終報告書において、試験日程、試験方法、試験結果等が記載されており、試験の信頼性は担保されているものと考えた。親水性ポリマー、ポリエステル製取り出し用ネットは不活性かつ非生分解性であるため、安全性薬理試験は実施していない。

本試験において、PGE₂ 含有ペッサリーを経腔投与した時の一般行動、中枢神経系、呼吸／心血管系、消化器系、泌尿器系に及ぼす影響を評価した。また、摘出臓器を用いて PGE₂ の平滑筋／自律神経系に対する影響を評価した。結果の概要は以下のとおりであった。

妊娠マウスを用いた一般薬理試験では、PGE₂ 0.038、0.118、0.338 mg/匹を投与し一般症状を観察した。その結果、0.038 mg/匹群では異常が認められず、0.118 mg/匹以上の群で投与 1 時間後に下痢症状が認められた。0.338 mg/匹群で投与 2～3 時間後に体温低下が認められたが、4 時間後には回復した。中枢神経系の評価では、痙攣、筋弛緩、鎮痛作用、歩行異常、耳介反射、瞳孔径の変化、流涙、流涎等の自律神経症状の変化はどの用量群でも認められなかった。運動量については 0.338 mg/匹群で 35% の低下が認められたが有意ではなかった。

妊娠ラットを用いた一般薬理試験では、PGE₂ 0.08、0.34、0.83 mg/匹を投与し一般症状を観察した。その結果、0.34 mg/匹群の用量でわずかな体温上昇（+0.5℃未満）が認められたが、0.08 及び 0.83 mg/匹群で変化は認められなかった。心血管系・呼吸系の評価では、0.08 及び 0.34 mg/匹群において血圧、心拍数、呼吸数の変化は認めなかったが、0.83 mg/匹の群で心拍数と呼吸数等の増加が PGE₂ 投与 4 時間後に認められた。心電図の異常はどの群においても確認されなかった。

一般薬理試験で認められたこれらの変化の多くは、PGE₂ の多様な薬理学的作用である血圧降下作用、胃酸分泌抑制作用、腸管収縮作用、気管支弛緩作用、子宮収縮作用、腎ナトリウム排泄作用、発痛・発熱作用等に関係するものであり、また、上記の変化を認められた用量は体重換算（kg）した場合、臨床推定用量の数倍に相当することから、本剤の臨床使用において、本剤が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して重大な作用を示す可能性は小さいと判断した。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用に関する試験は実施していない。

2.4.3 薬物動態試験

ポリエステル製取り出し用ネットは不活性かつ非生分解性な医療用のネットであるため、薬物動態試験の必要性はないと判断し実施していない。以下に、PGE₂、親水性ポリマーに関する薬物動態試験及びペッサリーからの PGE₂ の放出率について述べる。

2.4.3.1 PGE₂

2.4.3.1.1 吸収及び血漿中濃度

雌ラットに ³H-PGE₂ を 0.4 mg/6.16 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した時、血漿中及び血液中放射能は速やかに消失した [添付資料 4.2.2.2-1]。妊娠ラットに ³H-PGE₂ を 0.4 mg/6.16 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した時も、血漿中及び血液中放射能は速やかに消失した [添付資料 4.2.2.2-2]。妊娠ラットに ³H-PGE₂ を含有するペッサリーを 0.21 mg/4.93 MBq の用量で単回経腔投与した時、血液及び血漿中放射能濃度は投与後 2～4 時間で C_{max} に達し、その後消失した [添付資料 4.2.2.2-3]。雌ラットに ³H-PGE₂ を含有するペッサリー（0.21、0.42 及び 0.84 mg/5.50 MBq）を単回経腔投与した時、血液中放射能の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ はいずれも用量にほぼ比例して増加し、線形性が認められた [添付資料 4.2.2.2-4]。雌イヌに ³H-PGE₂ を含有するペッサリーを 0.3 mg/63.7 MBq の用量で単回経腔投与した時、血液及び血漿中放射能濃度はいずれも投与後 1.7 時間で C_{max} に達し、その後消失した [添付資料 4.2.2.2-5]。

2.4.3.1.2 分布

雌ラットに ³H-PGE₂ を 0.4 mg/6.16 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した時、投与後 0.25 時間の組織中放射能濃度は、肝臓及び腎臓で高い値を示した。多くの組織において放射能濃度は速やかに消失した [添付資料 4.2.2.2-1]。妊娠ラットに ³H-PGE₂ を 0.4 mg/6.16 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した時、投与後 0.25 時間の組織中放射能濃度は、肝臓及び腎臓で高い値を示した。放射能の胎盤移行性は低かった [添付資料 4.2.2.2-2]。妊娠ラットに ³H-PGE₂ を含有するペッサリーを 0.21 mg/4.93 MBq の用量で単回経腔投与した時、投与後 4 時間の放射能濃度は、投与部位である腔や子宮頸部で高い値を示した。胎盤及び胎児への放射能の移行はわずかであった [添付資料 4.2.2.2-3]。妊娠ラットに ³H-PGE₂

を含有するペッサリーを 0.21 mg/10.5 MBq の用量で単回経腔投与し、投与局所のオートラジオグラフィを測定した時、放射能は主に子宮頸部に分布した。ペッサリー除去後は、子宮頸部の放射能濃度は速やかに減少した。投与開始後 4 時間では、胎児羊膜の子宮頸部側で放射能が検出されたが、子宮平滑筋には分布しなかった [添付資料 4.2.2.3-1]。妊娠ラットに ^3H -PGE₂ を含有するペッサリーを 0.21 mg/11.0 MBq の用量で単回経腔投与し、生殖器官への放射能の移行をマイクロオートラジオグラフィにより評価した。放射能は子宮頸部及び腔に高濃度で分布した。子宮頸部近傍の血液にもわずかに移行したが、子宮組織及び子宮内血液への分布は認められなかった。ペッサリー除去後、放射能は生殖器官から速やかに消失した [添付資料 4.2.2.3-2]。

2.4.3.1.3 代謝

PGE₂ は内因性物質であり、多くの組織で生合成され、その局所で作用した後に速やかに不活化される。ヒトにおいては、脱水素酵素 (prostaglandin 15-OH dehydrogenase) により 15 位のケト化を受けた後、13 位が還元され、PGE_m に代謝される。その後さらに β 酸化、 ω 酸化を受け、ジカルボン酸型代謝物となり排泄される [2.6.4.5]。

妊娠ラットに ^3H -PGE₂ を含有するペッサリーを 0.21 mg/8.99 MBq の用量で単回経腔投与し、血漿、子宮頸部、肝臓、腎臓、肺及び尿における PGE₂ 由来物質を Radio-HPLC で測定した。子宮頸部には PGE₂ 画分が、血漿には水溶性画分が多く検出された。肝臓、腎臓及び肺では大部分は水溶性画分として検出された。したがって、子宮頸部に分布した PGE₂ は、薬理作用を発揮した後、主に PGE_m に代謝されと考えられた。総放射能濃度は血漿に比べて子宮頸部で 100 倍以上、PGE₂ 画分の放射能濃度は血漿に比べて子宮頸部で 1000 倍以上高かった [添付資料 4.2.2.4-1]。

2.4.3.1.4 排泄

雌ラットに ^3H -PGE₂ を 0.4 mg/6.16 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した時、投与後 7 日までに尿及び糞中にそれぞれ用量の 69.3%、29.7% が排泄された。胆管にカニューレを挿入した雌ラットに ^3H -PGE₂ を 0.4 mg/1.48 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した時、投与後 48 時間までの胆汁に用量の 17.2% が排泄された。胆汁から排泄された放射能は、腸肝循環により約 50% が再吸収された [添付資料 4.2.2.2-1]。妊娠ラットに ^3H -PGE₂ を 0.4 mg/6.16 MBq/kg の用量で単回静脈内投与した時、投与後 24 時間までの尿及び糞中にそれぞれ用量の 64.7%、29.4% の放射能が排泄された [添付資料 4.2.2.2-2]。妊娠ラットに ^3H -PGE₂ を含有するペッサリーを 0.21 mg/4.93 MBq の用量で単回経腔投与した時、投与開始後 24 時間までの尿及び糞中にそれぞれ用量の 46.1%、35.6% の放射能が排泄された [添付資料 4.2.2.2-3]。雌イヌに ^3H -PGE₂ を含有するペッサリーを 0.3 mg/63.7 MBq の用量で単回経腔投与した時、投与開始後 7 日までの尿及び糞中にそれぞれ用量の 65.4%、13.7% の放射能が排泄された [添付資料 4.2.2.2-5]。代謝物は主に尿中に排泄された。

2.4.3.2 ペッサリーからの PGE₂ の放出率

妊娠ラットに PGE₂ 含有ペッサリー (0.08、0.17、0.34、0.83 mg) を経腔投与し、ペッサリーから放出された PGE₂ 量を測定した。投与後 PGE₂ は、いずれの用量においてもほぼ一定の速度で放出され、投与後 9 時間までにほぼ全ての PGE₂ が放出された [添付資料 4.2.2.7-1]。雌イヌに PGE₂ 含有ペッサリー (0.1、1、10 mg) を経腔投与し、ペッサリーから放出された PGE₂ 量を測定した。投与後 4 時間までに 90% 以上の PGE₂ が、投与後 8 時間までにほぼ全ての PGE₂ が放出された [添付資料 4.2.2.7-2]。

2.4.3.3 親水性ポリマー

雄ラットに、 ^{14}C で放射性標識した親水性ポリマーを含む飼料を 1 日あたり 15 g 与え、全身オートラジオグラフィを測定したところ、放射能は消化管中のみに存在し、他の組織には存在しなかった。したがって、親水性ポリマーは吸収されないことが示された [添付資料 4.2.2.7-3]。雌雄イヌに ^{14}C で放射性標識した親水性ポリマーを 0.4 g/kg の用量で単回経口投与した時、投与後 24 時間までに尿中排泄された放射能の用量に対する割合はごくわずかであり、投与された放射能の大部分は糞中に回収された [添付資料 4.2.2.7-4]。以上のラット及びイヌを用いた吸収、分布及び排泄についての検討から、親水性ポリマーは組織に吸収されないことが確認され、代謝に関する試験は必要ないと判断した。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

PGE_2 及びポリエステル製取り出し用ネット抽出液の単回投与毒性試験について述べる。なお、親水性ポリマーの単回投与毒性試験は実施していない。

ラットに、 PGE_2 を含有するペッサリーを約 0、1.3、2.5 及び 6.1 mg/kg の用量で 24 時間にわたって経腔投与し、単回投与毒性試験を実施した [添付資料 4.2.3.1-1]。被験薬投与による症状は、最高用量群において投与後 4 時間で認められたのみであり [2.6.6.2.1.1]、これらは投与後 6 時間までに消失した。回収したペッサリーの分析より、投与した PGE_2 の 99%超が 24 時間の曝露期間中に放出されたことが示された。この試験での無毒性量は 0.68 mg/匹（約 2.5 mg/kg）であり、これはヒト臨床用量の 10 倍以上に相当する。

イヌにおいて、 PGE_2 を含有するペッサリーを約 0、1.0、1.5 及び 3.0 mg/kg の用量で 8 時間にわたって経腔投与し、単回投与毒性試験を実施した [添付資料 4.2.3.1-2]。被験薬投与による症状は全ての用量で認められたが [2.6.6.2.1.2]、これら全ての症状は投与後 4 時間までに消失した。回収したペッサリーの分析より、投与した PGE_2 の 99%超が 8 時間の曝露期間中に放出されたことが示された。この試験では無毒性量を求められなかったため、より低用量での試験を追加実施した。追加試験では、約 0、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg 相当の用量を用い、8 時間にわたって経腔投与した [添付資料 4.2.3.1-3]。低用量レベル（0.3 mg/匹、約 0.03 mg/kg）では全身的な毒性は観察されず、本用量が無毒性量であると判断した。

マウスにおけるポリエステル製取り出し用ネットの各種溶媒（生理的食塩水、エタノール、PEG400、綿実油）を用いた抽出液の単回静脈内又は腹腔内投与試験において、全身毒性を示唆する変化はみられなかった [添付資料 4.2.3.1-4]。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

PGE_2 及び親水性ポリマーの反復投与毒性試験について述べる。なお、ポリエステル製取り出し用ネットに関する反復投与毒性試験は実施していない。

ラットにおいて、 PGE_2 を含有するペッサリーを約 0、1.2、2.4 及び 6.0 mg/kg の用量で 24 時間/日で 14 日間経腔投与し、反復投与毒性試験を実施した [添付資料 4.2.3.2-1]。放出速度のデータより、用いた用量での PGE_2 の放出速度は約 0、0.052、0.105 又は 0.256 mg/kg/時間であり、ヒト臨床での放出速度

(約 0.005 mg/kg/時間) の約 10.4、21.0 及び 51.2 倍であることが示された。2.4 及び 6.0 mg/kg/日の用量において体重増加の軽度の減少が認められ、病理組織学的所見として、軽度の胃境界縁の肥厚、胃小窩の伸長及び粘膜上皮細胞の増加が認められた [2.6.6.3.1.1]。用いた最低用量 (1.2 mg/kg) において、被験薬投与による所見が認められなかったことから、この用量を無毒性量とした。

イヌにおいて、PGE₂ を含有するペッサリーを約 0、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg/日の用量で 8 時間/日で 14 日間経腔投与し、反復投与毒性試験を実施した [添付資料 4.2.3.2-2]。放出速度のデータより、用いた用量での PGE₂ の放出速度は 0、0.0075、0.025 及び 0.075 mg/kg/時間であった。0.1 及び 0.3 mg/kg/日の用量において自発運動の減少、軟便、摂餌量の減少、体重増加の減少、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上昇が認められた。低用量 (0.03 mg/kg/日) がこの試験での無毒性量と結論した。イヌの製剤からの放出速度は投与後約 4 時間でほとんどが放出されるため

[2.6.4.8.1.2]、イヌでの 0.03 mg/kg/日は 0.0075 mg/kg/時間に相当する。ヒトにおける放出速度は、0.3 mg/時間 (約 0.005 mg/kg/時間) であり、イヌの無毒性量における放出速度はヒトにおける放出速度の約 1.5 倍であった。

本剤に用いた新添加剤 (親水性ポリマー) による反復投与毒性試験は実施していないが、本剤のラットにおける 2 週間経腔投与毒性試験及びイヌにおける 2 週間経腔投与毒性試験で新添加剤担体が投与された 0 mg 投与群 (PGE₂ を含有しない投与群) により評価した。

ラットにおける 2 週間経腔投与毒性試験の 0 mg 投与群において、軽度の炎症性細胞浸潤が 9/10 例に、軽度の出血が 4/10 例に、軽度のびらんが 3/10 例に認められた。腔粘膜に暗赤色の斑点が 1/10 例に認められたが、軽度の出血によるものであった。これらの炎症性変化については、試験薬の投与行為による機械的な刺激によるものであると考えられた [添付資料 4.2.3.2-1]。

イヌにおける 2 週間経腔投与毒性試験の 0 mg 投与群において、腔の軽度の腫脹が 1/3 例に認められた。また、投与部位及び腔において軽度のびまん性炎症が 3/3 例及び 2/3 例に認められ、軽度の浮腫が 2/3 例及び 1/3 例に認められた。これらは試験薬の反復投与行為による物理的な刺激によるものと考えられた [添付資料 4.2.3.2-2]。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

PGE₂ 及び親水性ポリマーの抽出液の遺伝毒性試験について述べる。

PGE₂ に関して復帰突然変異試験 [添付資料 4.2.3.3.1-1]、染色体異常試験 [添付資料 4.2.3.3.1-2] 及びマウス小核試験 [添付資料 4.2.3.3.2-1] の 3 つの遺伝毒性試験を実施した。復帰突然変異試験及び小核試験では、遺伝毒性は認められなかった。染色体異常試験では染色体の構造異常がみられたが、これは、報告されているヒト羊水中の PGE₂ の生理的濃度 (約 10 ng/mL) の数千倍の非常に高い濃度 (75～800 µg/mL) において認められた。

親水性ポリマーについて、各種溶媒による抽出液を用いて *in vitro* 遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験 [2.6.6.4.2.1] [2.6.6.4.2.2] [2.6.6.4.2.3] [2.6.6.4.2.4] [2.6.6.4.2.5]、ヒト・リンパ球での染色体異常試験 [2.6.6.4.2.6] [2.6.6.4.2.7]、マウスリンフォーマ試験 [2.6.6.4.2.8] [2.6.6.4.2.9]) を実施した。これら親水性ポリマーの抽出液を用いて実施した遺伝毒性試験の結果は全て陰性であった。

2.4.4.4 がん原性試験

本剤は単回投与で、急性使用の適応であることから、PGE₂含有ペッサリー、親水性ポリマー、ポリエステル製取り出し用ネットに関するがん原性試験は必要ないと判断した。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

PGE₂の生殖発生毒性試験について述べる。

妊娠ラットに、0、0.08、0.17又は0.34 mgのPGE₂を含有するペッサリーを、妊娠17日目から分娩日までラットの腔内に挿入し、周産期毒性試験を実施した〔添付資料4.2.3.5.3-1〕。これらの用量は0、0.212、0.451又は0.897 mg/kg/日、若しくは0、0.022、0.048又は0.095 mg/kg/時間の放出速度に相当する。この試験で観察された明らかな被験薬投与に関連した変化は、高用量（0.34 mg/匹/日）における投与期間中の母動物の体重増加及び摂餌量の軽度な減少であった。出生時の死亡児数は、対照群よりも被験薬投与群で多かったが、用量相関性は明らかではなく毒性学的な意義は不明であった。F₁児のその後の発達、成長率、行動及び感覚機能の発達並びに生殖能力は、F₀母動物への投与に影響されなかった。これらのデータより、母動物に対する無毒性量は0.17 mg/匹/日（0.451 mg/kg/日、0.048 mg/kg/時間）、また、生殖パラメータに対しては0.34 mg/匹/日（0.897 mg/kg/日、0.095 mg/kg/時間）と判断した。

2.4.4.6 局所刺激性試験

PGE₂及び親水性ポリマーのウサギ腔粘膜刺激性試験、並びにポリエステル製取り出し用ネット抽出液のウサギ腔刺激試験及びウサギ皮内反応試験について述べる。

PGE₂のウサギ腔粘膜刺激性試験〔添付資料4.2.3.6-1〕では、無処置群、PGE₂を含まない親水性ポリマー群、PGE₂投与群（2.5 mg/匹）の3群を設定した。それぞれ24時間挿入した。1日目と4日目に肉眼的観察及び病理組織学的検査をおこなったところ、肉眼的観察では、いずれの群においても異常は認められなかった。1日目の病理組織学的検査では、無処置群を含む全ての群で、腔粘膜における細胞浸潤及び浮腫が認められ、その程度はPGE₂投与群でわずかに強かった。これらの病理組織学的変化は、1日目に比べて4日目には回復する傾向を示し、病理組織学的変化の程度のPGE₂投与群と対照群の群間差も小さくなった。軽度の細胞浸潤及び浮腫は、4日目に回復する傾向を示し、PGE₂投与群と対照群との差は小さくなった。また、親水性ポリマー留置の忍容性も良好であった。

本剤に用いた新添加剤（親水性ポリマー）による局所刺激性について、本剤のウサギにおける単回腔粘膜刺激性試験で新添加剤担体が投与された0 mg投与群（PGE₂を含有しない投与群）により評価した。

ウサギにおける単回腔粘膜刺激性試験の0 mg投与群において、粘膜上皮並びに辺縁粘膜において細胞浸潤が投与1日目に3/3例に認められ、投与4日目に2/3例に認められたが、これらの変化は、試験薬挿入時に用いたシリコンカテーテルによる物理的な刺激によるものと考えられた〔添付資料4.2.3.6-1〕。

ポリエステル製取り出し用ネットの抽出液を用いたウサギ腔刺激性試験〔添付資料4.2.3.6-4〕では、生理食塩水あるいは取り出し用ネットの生理食塩水抽出液のいずれかを毎日14日間腔内に投与した。抽出液投与に関連する被験材料の抽出液に関連する有害作用は観察されなかった。

ポリエステル製取り出し用ネットの各種抽出液をウサギの皮内に注射して、その局所炎症を評価した [添付資料 4.2.3.6-5]。抽出液は、注射用生理食塩水 0.9% w/v、エタノール 99.86% v/v（生理食塩水で 1:20 に希釈）、PEG400（抽出後に 7.4 倍の生理食塩水で希釈）、綿実油であった。ウサギに皮内注射後、皮膚反応は認められなかった。ポリエステル製取り出し用ネットの抽出液に関連する有害作用はみられなかった。

2.4.4.7 その他の毒性試験

いずれも取り出し用ネット抽出液を用いて実施した *in vitro* 溶血性試験、*in vitro* 細胞毒性試験、ウサギ発熱性試験、モルモット皮膚感作性試験について述べる。また、その他にも本剤、親水性ポリマー、取り出し用ネットのそれぞれが、TSST-1 の産生を引き起こす可能性を検討する *in vitro* 試験についても述べる。

取り出し用ネット抽出液の *in vitro* 溶血性について、ヒト新鮮血液を用いて検討した [添付資料 4.2.3.7-1]。取り出し用ネットの抽出液に、ヒト血液に対する溶血性は認められなかった。

取り出し用ネット抽出液の *in vitro* 細胞傷害性について、MRC-5 線維芽細胞株由来の培養細胞を用いて検討した [添付資料 4.2.3.7-4]。取り出し用ネットの抽出液は、MRC-5 細胞に対して細胞毒性を示さなかった。

ポリエステル製取り出し用ネット抽出液のウサギ発熱性を検討した [添付資料 4.2.3.7-2]。ポリエステル製取り出し用ネット抽出液はウサギ発熱性を示さなかった。

ポリエステル製取り出し用ネット抽出液のモルモット皮膚感作性を検討した [添付資料 4.2.3.7-3]。抽出液は、溶媒対照（生理食塩水）、生理食塩水による抽出液、溶媒対照（流動パラフィン）、流動パラフィンによる抽出液であった。各抽出液の感作誘導は、モルモット背部・肩甲骨領域への皮内注射で実施した。ウサギに皮内注射後、皮膚反応は認められなかった。本試験において、取り出し用ネット抽出液は、皮膚感作又は遅延型の接触過敏のいずれの変化も起こさなかった。

本剤は経腔投与製剤であるため、TSST-1 の産生を引き起こす可能性について *in vitro* 試験を実施した。その結果、PGE₂ 含有ペッサリーが毒性ショック症候群を伴う可能性は低いと結論された [添付資料 4.2.3.7-5]。

2.4.4.8 不純物の毒性

本剤の用量は 10 mg であり不純物の安全性の確認が必要とされる閾値は、ICH Q3B (R2) ガイドラインに基づくと 0.5%が適応される。最終有効期限において 0.5%の閾値を超える不純物は、以下の 3 種類が存在する [2.3.P.5.6]。

- PGA₂ 4%以下（最終有効期限）
- 8-iso PGE₂ 2%以下（最終有効期限）
- 15-keto PGE₂ 0.5%以下（最終有効期限）

ICH Q3B (R2) ガイドラインでは、「分解生成物が、動物やヒトでの試験で認められた主要な代謝物と同一である場合についても、一般に安全性が確認されたものと考えることができる」と記載されている。PGA₂、15-keto PGE₂ 及び 8-iso PGE₂ は全て、ヒトにおいて内因性代謝物として生じる。PGA₂ 及び 15-keto PGE₂ は PGE₂ の代謝産物である。一方、8-iso PGE₂ はシクロオキシゲナーゼ非依存性の産物であり、イソプロスタノール経路によりアラキドン酸の天然の過酸化により生じ、PGE₂ のエピマーである。

- PGE₂ は体内のほとんどの組織で生合成され、局所作用を発揮する生体物質であり、prostaglandin 15-OH dehydrogenase で速やかに不活性化され、代謝物 15-keto PGE₂ となる。その後、13 位が還元され、PGE_m に代謝される。その後さらに β 酸化、ω 酸化を受け、ジカルボン酸型代謝物となり排泄される。局所で生成又は作用した PGE₂ は、肺循環の初回通過の間に約 95% が不活性化される (13)。
- シクロペンタン構造をもつ PGA₂ は、*in vitro* 及び *in vivo* においてシクロペンタン構造の脱水により PGE₂ より生成される (14)。
- D₂/E₂-イソプロスタノールは、PGD₂/E₂ 様化合物であり、アラキドン酸のフリーラジカル触媒による過酸化によって非酵素生成物として生成される。8-iso PGE₂ (15-E₂-isoprostane) は、*in vivo* で産生され (15),(16)、PGE₂ のエピマーであることが示されている (17)。

したがって、ジノプロストンの場合、PGA₂、8-iso PGE₂ 及び 15-keto PGE₂ の不純物が最終有効期間においてそれぞれ 4%/400 µg、2%/200 µg 及び 0.5%/50 µg で存在する可能性があるが、全て内因性の代謝物であり、ICH Q3B (R2) ガイドラインの要求を満たしていると考えられる。また本剤は単回投与される薬剤である。それぞれの不純物の曝露はヒトで内因性の代謝物として生成し、かつそれら代謝物は速やかに消失することを考慮するとそれぞれの代謝物の曝露は少なく、安全性上、問題にならないと考えられる。

2.4.4.9 新添加剤（親水性ポリマー）の毒性

親水性ポリマーは、ポリエチレングリコール (PEG) 8000、1,2,6-ヘキサントリオール (HT) 及びジシクロヘキシルメタン-4,4'-ジイソシアネート (DMDI) のモノマーを [REDACTED] の分子比で含むものを出発原料とし合成されている。親水性ポリマーの製造に使用される PEG は医薬品として用いられる品質であり、PhEur/USP の規格を満たしている。最終産物の親水性ポリマーは日本において、新添加剤に該当する。

親水性ポリマーの薬物動態は、¹⁴C で放射性標識した親水性ポリマーを用いて評価した。親水性ポリマーが吸収される可能性は極めて低いことが示された [2.6.4.8.2]。

親水性ポリマーの毒性試験は、本剤のラットにおける 2 週間経腔投与毒性試験及びイヌにおける 2 週間経腔投与毒性試験で新添加剤担体が投与された 0 mg 投与群 (PGE₂ を含まない投与群) により評価した [2.6.6.3.1.1] [2.6.6.3.1.2]。さらにウサギを用いた腔粘膜刺激性試験において対照群として PGE₂ を含まない親水性ポリマーを使用し、その粘膜刺激性を評価した [2.6.6.7.1.1]。親水性ポリマーの各種溶媒による抽出液を用いて *in vitro* 遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験 [2.6.6.4.2.1] [2.6.6.4.2.2] [2.6.6.4.2.3] [2.6.6.4.2.4] [2.6.6.4.2.5]、ヒト・リンパ球での染色体異常試験

[2.6.6.4.2.6] [2.6.6.4.2.7]、マウスリンフォーマ試験 [2.6.6.4.2.8] [2.6.6.4.2.9]) が実施された。種々の試験の結果、いずれの試験においても問題となる毒性は認められなかった。

ポリエステル製取り出し用ネット (RSIII) は親水性ポリマーを包含するネットである。

ポリエステル製取り出し用ネットについては、以下の毒性試験を実施した。ポリエステル製取り出し用ネットの各種溶媒による抽出液を用いてマウスにおける単回静脈内又は腹腔内投与毒性試験を実施した [2.6.6.2.3.1]。取り出し用ネットの生理食塩水抽出液を用いてウサギにおける腔粘膜刺激性試験 [2.6.6.7.3.1] 及び皮内反応試験 [2.6.6.7.3.2] を実施した。その他の毒性試験として、取り出し用ネットの生理食塩水抽出液を用いた *in vitro* 溶血性試験 [2.6.6.8.3.1] 及び *in vitro* 細胞毒性試験 [2.6.6.8.3.4]、取り出し用ネットの生理食塩水抽出液を用いたウサギにおける発熱性試験 [2.6.6.8.3.2]、取り出し用ネットの各種溶媒による抽出液を用いたモルモットにおける皮膚感作性試験 [2.6.6.8.3.3] を実施した。ポリエステル製取り出し用ネットについていずれの試験においても問題となる毒性は認められなかった。

2.4.5 考察及び結論

本剤は、有効成分としてプロスタグランジン E₂ (PGE₂) を 10 mg 含有する平板状の親水性ポリマーと、これを包含するポリエステル製取り出し用のネットで構成される、子宮頸管熟化を目的として開発された薬剤である。

本剤を申請するにあたり、効力を裏付ける試験として新たな試験は行われていないが、*in vitro* ウサギ子宮頸管線維芽細胞を用いた試験において、PGE₂によりコラゲナーゼの活性上昇が認められたとの報告(11)、妊娠ラットあるいはヒツジの子宮頸管を用いた試験において、PGE₂は子宮頸部の湿重量を増加させ子宮頸管を伸長させたとの報告がある(12)。これらから、PGE₂は子宮頸管に作用しコラーゲンの分解を促進させ、子宮頸管を熟化させるものと考えられた。

一般薬理試験では、妊娠マウスを用い PGE₂ 含有ペッサリーを経腔投与した時の一般行動、中枢神経系、呼吸／心血管系、消化器系、泌尿器系に及ぼす影響を評価した。その結果、下痢、体温低下及びヘキソバルビタールによる睡眠時間に対しての延長、軽度の体温上昇、軽度の呼吸数及び心拍数の増加、利尿作用及び尿中のナトリウム、カリウム及びクロールの増加が認められた。

PGE₂は幅広い薬理効果を有する高活性物質であり、PGE₂は生体内の様々な部位で合成され、様々な動物種で認められ、その血管拡張作用及び抗炎症・炎症誘発作用等により(18)(19)、血圧降下作用、胃酸分泌抑制作用、腸管収縮作用、気管支弛緩作用、子宮収縮作用、腎ナトリウム排泄作用、発痛・発熱作用などの多様な薬理作用を示すことが知られている(20)(21)。また、PGE₂の作用部位により PGE₂の作用が変化することが知られ、視床下部に作用した場合は体温の上昇が認められるのに対し、脂肪細胞に作用した場合は、脂肪分解作用が減弱することが示唆されており(22)、体温低下を認める可能性がある。さらに、PGE₂の腹腔内投与あるいは皮下投与により、自発運動の抑制、下痢、眼瞼下垂、警戒性の減弱、筋緊張度及び反応性の低下、ヘキソバルビタール睡眠時間の延長などの作用も報告されている(23)。本剤の一般薬理試験において認められたこれらの変化は PGE₂の既知の作用と考えられ、さらにこれらの変化を認めた用量は、体重換算 (kg) で臨床用量の数倍であることから、PGE₂の経腔投与により、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系において、新たな安全性の問題が生じる可能性は低いと考えた。

薬物動態試験では、妊娠ラットに ^3H -PGE₂ を経腔投与した時の血液及び血漿中放射能濃度、組織中放射能濃度について評価した。その結果、大部分の組織において投与後 4 時間の放射活性が最も高く、特に投与部位である腔や子宮頸部で高い値を示したが、胎児及び胎盤への放射能の移行はわずかであった。このことは、他の PGE₂ 製剤で認められる子宮過剰刺激や胎児ジストレスを誘発するリスクが本剤では低いことを示唆している。また、ラット経腔投与における PGE₂ の組織分布は、投与部位である腔及び子宮頸部を除き、既報告の経口投与の組織分布と類似しており (24)、加えて吸収された PGE₂ は速やかに不活化されることから、薬物動態の観点からも、PGE₂ の経腔投与により、臨床上新たな問題が生じる可能性は低いと考えた。

PGE₂ のラット及びイヌにおける単回及び反復腔内投与毒性試験では、高用量群で PGE₂ の薬理学的作用に関連すると考えられる活動性の低下や下痢等の変化がみられたが、新たに懸念される毒性所見は認められなかった。

臨床推定用量を踏まえたヒトの安全域については、本剤は局所投与であることから、血中濃度を用いた PGE₂ の曝露量の比較ではなく、投与量あるいはペッサリーからの放出速度 [PGE₂ の放出量 (mg) / 体重 (kg) / 時間 (h)] に基づく比較により評価した。

本剤の PGE₂ のヒト臨床用量は 10 mg/person であり、体重換算した 1 日投与量である 0.167 mg/kg/日 (ヒト体重を約 60 kg と仮定) を、各動物の毒性試験 (経腔投与) の無毒性量を体重換算した 1 日投与量と比較した結果、ヒトのラットに対する PGE₂ の安全域は 14.97 倍であり、イヌに対して 0.18 倍であった (表 2.4-1)。一方、PGE₂ の放出速度による評価では、PGE₂ の放出設計 (約 0.3 mg/時間) から推定されるヒト臨床使用における放出速度 0.005 mg/kg/時間 (体重換算) を、各動物における無毒性量の放出速度と比較した結果 (体重換算) [2.6.4.8.1]、ヒトのラットに対する PGE₂ の安全域は 20.8 倍、イヌに対して 1.50 倍であった (表 2.4-2)。なお、イヌの安全域はヒトとラットと比較して狭いが、これはペッサリーに含まれる 1 日用量の PGE₂ が経腔投与後約 4 時間と比較的短時間で放出されことに起因すると考えられた。

表 2.4-1 体重当たりの 1 日投与量 (mg/kg/日) に基づいた、経腔投与で実施した毒性試験における PGE₂ の無毒性量とヒトでの安全域

Species	Type of study	NOAEL		Safety margin ^a	Module number
		(mg/day)	(mg/kg/day)		
Rat	Single	0.68	2.5	14.97	[4.2.3.1-1]
Dog	Single	0.3	0.03	0.18	[4.2.3.1-3]
Rat	14 day repeated	0.34	1.2	7.19	[4.2.3.2-1]
Dog	14 day repeated	0.3	0.03	0.18	[4.2.3.2-2]
Rat	Reproductive and developmental	0.17 (F ₁)	0.451 (F ₁)	2.70	[4.2.3.5.3-1]
		0.34 (F ₀)	0.897 (F ₀)	5.38	

^a Based on human dose of 0.167 mg/kg/day PGE₂

表 2.4-2 PGE₂放出速度 (mg/kg/時間) に基づいた、経腔投与で実施した毒性試験における PGE₂ の無毒性量とヒトでの安全域

Species	Type of study	NOAEL			Safety margin ^a	Module number
		(mg/day)	(mg/kg/day)	(mg/kg/h)		
Rat	Single	0.68	2.5	0.104 ^b	20.8	[4.2.3.1-1]
Dog	Single	0.3	0.03	0.0075	1.50	[4.2.3.1-3]
Rat	14 day repeated	0.34	1.2	0.052	10.4	[4.2.3.2-1]
Dog	14 day repeated	0.3	0.03	0.0075	1.50	[4.2.3.2-2]
Rat	Reproductive and developmental	0.17 (F ₁)	0.451 (F ₁)	0.048 (F ₁)	9.6	[4.2.3.5.3-1]
		0.34 (F ₀)	0.897 (F ₀)	0.095 (F ₀)	19.0	

^a Based on human PGE₂ release rate of 0.005 mg/kg/h in human

^b Calculated using 24 h because the analysis of recovered pessaries showed that > 99% of the PGE₂ was released in the rat vagina during the 24-hour exposure period.

本剤は局所投与であることから、PGE₂ のウサギ単回投与による腔粘膜刺激試験を行い、局所における毒性について評価した。無処置群を含む全ての群で、腔粘膜における細胞浸潤及び浮腫が認められ、その程度は PGE₂ 投与群でわずかに増悪したが、投与 4 日目には回復した。腔粘膜刺激試験の投与量は 2.5 mg/匹であるが、ウサギの PGE₂ の放出速度から推定される単位時間の曝露量は 0.013 mg/kg/h であり、ヒト臨床使用時の 0.005 mg/kg/h より高いことから、より過酷な条件で PGE₂ の局所における毒性評価が行われたと考えた。

PGE₂ の遺伝毒性では、染色体異常試験で染色体の構造異常の増加が認められたが、これは 75 µg/mL 以上という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 9.6 倍の乖離が認められた。

日本において新添加剤に該当する親水性ポリマーについて、¹⁴C 放射性標識を用いたラット全身オートラジオグラフィ試験（経口）により、親水性ポリマーの吸収・分布を評価した。その結果、新添加剤は経口投与により組織に吸収されないことが確認された。新添加剤は架橋熱硬化性ポリウレタンであり、経腔投与においても経口投与と同様に、体内に吸収されないと考えられたことから、新添加剤である親水性ポリマーについては、局所における毒性評価を行うことが適切と考え、ウサギ腔粘膜刺激性試験を実施した。また親水性ポリマーの抽出液の安全性を検討するため、各種 *in vitro* 遺伝毒性試験を実施した。いずれの試験においても問題となる毒性は認められず、新添加剤を臨床使用するうえで安全性の問題が生じることはないと考えた。

ポリエステル製取り出し用ネットについて、抽出液を用いたマウス単回投与毒性試験、ウサギ皮内反応試験、ウサギ発熱性試験、ウサギ腔粘膜刺激性試験、モルモット皮膚感作性試験、*in vitro* 溶血性試験及び *in vitro* 細胞毒性試験を実施したが、いずれの試験においても問題となる毒性は認められなかった。また、TSST-1 の産生を引き起こす可能性を検討する *in vitro* 試験の結果、本剤、親水性ポリマー、取り出し用ネットは、いずれも本剤の使用中に毒性ショック症候群を伴う可能性は低いことが確認された。

以上、薬理、薬物動態、及び毒性の観点から、本剤を臨床使用するにあたり、特段の安全性上の懸念が生じることはないものと判断した。

2.4.6 参考文献

- (1) Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF. Physiology of Labor. In: Williams Obstetrics. Eds. Appleton-Century-Crofts, Conn; 1985:295-321.
- (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.
- (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) Bryman I, Lindblom B, Norström A. Extreme sensitivity of cervical musculature to prostaglandin E₂ in early pregnancy. Lancet. 1982;2(8313):1471.
- (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.
- (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.
- (7) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Induction of Labor. Clinical Management Guidelines For Obstetrician–Gynecologists. Number 107. (August 2009)
- (8) National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. Induction of labour. (July 2008)
- (9) Policy Clinical Guideline. Induction of labour techniques. Approved SA Health Safety & Quality Strategic Governance Committee. (December 2014)
- (10) SOGC Clinical Practice Guideline. No. 296, Induction of Labour. (September 2013)
- (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.
- (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.
- (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.
- (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>
- (15) Morrow JD, Scruggs J, Chen Y, et al. Evidence that the E₂-isoprostane, 15-E_{2t}-isoprostane (8-iso-prostaglandin E₂) is formed in vivo. J Lipid Res. 1998 Aug;39(8):1589-93.

-
- (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.
- (17) Gao L, Zackert WE, Hasford JJ, et al. Formation of prostaglandins E₂ and D₂ 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.
- (18) Sugimoto Y, Narumiya S. Prostaglandin E Receptors. The Journal of Biological Chemistry. 2007; 282(16):11613-7.
- (19) 北條寛典, 杉本幸彦. プロスタグランジン E₂ による炎症惹起の分子機構. 医学のあゆみ. 2014; 248(13): 977-83.
- (20) 山本尚三. 新図解ホルモンのすべて: プロスタグランジンとトロンボキサン: p.186-91.
- (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
- (22) Curtis-Prior P.B. Prostaglandins and Obesity. The Lancet 1975; Apr 19: 897-9.
- (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.
- (24) 丹治昭治ら, Prostaglandin E₂ 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.