2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1 製品開発の根拠 11
2.5.1.1 薬理学的分類 11
2.5.1.2 子宮頸管熟化不全 11
2.5.1.2.1 子宮頸管熟化不全の状態 11
2.5.1.2.2 熟化促進の現状 12
2.5.1.3 本申請に係る製品の概要及び本承認申請の経緯 14
2.5.1.4 臨床開発計画 15
2.5.1.4.1 国内における開発の経緯 15
2.5.1.4.2 規制当局による助言の要約 16
2.5.1.4.3 試験実施状況 24
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 24
2.5.2.1 申請製剤及び開発製剤の同等性 24
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 民族的要因の薬物動態への影響を検討した国内第Ⅰ相試験 24
2.5.3.2 妊娠末期の日本人女性における薬物濃度 29
2.5.3.3 臨床薬理の結論 30
2.5.4 有効性の概括評価 30
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要 30
2.5.4.2 対象患者 30
2.5.4.3 試験デザイン 31
2.5.4.4 有効性評価項目 32
2.5.4.4.1 主要評価項目 32
2.5.4.4.2 副次評価項目 32
2.5.4.5 有効性の統計手法 32
2.5.4.5.1 個々の試験の統計解析 32
2.5.4.5.2 併合解析 33
2.5.4.6 被験者の内訳 33
2.5.4.7 人口統計学的特性及びその他の特性 33
2.5.4.7.1 人口統計学的特性 33
2.5.4.8 有効性の結果 35
2.5.4.8.1 子宮頸管熟化成功率 35
2.5.4.8.2 BSの変化 38
2.5.4.8.3 経腟分娩の割合 39
2.5.4.8.4 帝王切開の割合（初回入院期間） 40
2.5.4.8.5 器械的頸管熟化処置の割合 41
2.5.4.8.6 子宮収縮薬の使用 43
2.5.4.8.7 イベントまでの時間 46
2.5.4.9 海外試験におけるジノプロストン腟内留置用製剤の有効性 51
2.5.4.10 有効性の結論 51
2.5.5 安全性の概括評価 52

2.5.5.1 安全性評価に用いた試験の概要 52
2.5.5.2 安全性モニタリングの方法 52
2.5.5.3 曝露状況及び人口統計学的特性 53
2.5.5.4 比較的よく見られる有害事象 53
2.5.5.4.1 国内第Ⅰ相試験 53
2.5.5.4.2 国内第Ⅲ相試験 53
2.5.5.5 副作用 56
2.5.5.5.1 国内第Ⅰ相試験 56
2.5.5.5.2 国内第Ⅲ相試験 56
2.5.5.6 特に注目すべき有害事象（胎児機能不全及び子宮収縮に関連した有害事象） 57
2.5.5.6.1 子宮過剰刺激 57
2.5.5.6.2 胎児機能不全心拍パターン 57
2.5.5.6.3 胎児に影響する異常分娩 58
2.5.5.7 重篤な有害事象 59
2.5.5.8 中止に至った有害事象 61
2.5.5.9 臨床検査値 61
2.5.5.10 バイタルサイン 62
2.5.5.11 投与量、投与方法、投与期間と有害事象との関連性 62
2.5.5.11.1 期間別有害事象 63
2.5.5.11.2 注目すべき有害事象 64
2.5.5.11.3 有害事象発現状況のまとめ 65
2.5.5.12 有害事象の予防、軽減、管理方法 65
2.5.5.12.1 特定の患者集団 66
2.5.5.12.2 相互作用 66
2.5.5.12.3 妊婦、産婦、授乳婦 66
2.5.5.12.4 過量投与／依存性 67
2.5.5.12.5 自動車運転及び機械操作への影響 67
2.5.5.13 市販後の使用経験 67
2.5.5.14 安全性の結論 67
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 68
2.5.6.1 治療の背景 68
2.5.6.1.1 疾患又は症状 68
2.5.6.1.2 現行の治療 68
2.5.6.2 ベネフィット 69
2.5.6.3 リスク 71
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 73
2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価 73
2.5.6.5 補遺 75
2.5.7 参考文献 75

表の目次

表 2.5-1 ビショップスコア（BS）.....12
表 2.5-2 子宮頸管熟化促進の方法ならびに誘発促進分娩のガイドライン.....13
表 2.5-3 承認申請に含まれる臨床データパッケージ.....18
表 2.5-4 ベースライン値で補正した PGE_2 の薬物動態パラメータ（PP）.....25
表 2.5-5 ベースライン値で補正した PGE_m の薬物動態パラメータ.....27
表 2.5-6 適用後 6 時間の血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）.....29
表 2.5-7 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（FAS）（000261、000262）.....35
表 2.5-8 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（FAS）：併合解析.....36
表 2.5-9 適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦の割合（FAS）（000261、000262）.....36
表 2.5-10 適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦の割合（FAS）：併合解析.....37
表 2.5-11 適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した経産婦の割合（FAS）（000261、000262）.....37
表 2.5-12 適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した経産婦の割合（FAS）：併合解析.....38
表 2.5-13 適用後 12 時間時点における BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合（FAS）（000261、000262）.....38
表 2.5-14 適用後 12 時間時点における BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合（FAS）：併合解析.....39
表 2.5-15 適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合（FAS）（000261、000262）.....39
表 2.5-16 適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合（FAS）：併合解析.....40
表 2.5-17 初回入院期間中に帝王切開に至った被験者の割合（FAS）（000261、000262）.....41
表 2.5-18 初回入院期間中に帝王切開に至った被験者の割合（FAS）：併合解析.....41
表 2.5-19 治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者の割合（FAS）（000261、000262）.....42
表 2.5-20 治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者の割合（FAS）：併合解析.....42
表 2.5-21 治験薬抜去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合（FAS）（000261、000262）.....43
表 2.5-22 治験薬抜去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合（FAS）：併合解析.....44
表 2.5-23 治験薬抜去後から胎児娩出までに使用された子宮収縮薬の投与量（FAS）（000261、000262）.....45
表 2.5-24 治験薬抜去後から胎児娩出までに使用された子宮収縮薬の投与量（FAS）：併合解析.....46
表 2.5-25 注目すべき有害事象：胎児機能不全心拍パターン（併合安全性解析対象集団）.....58
表 2.5-26 注目すべき有害事象：胎児に影響する異常分娩（併合安全性解析対象集団）.....59
表 2.5-27 ジノプロストン腟内留置用製剤の臨床的ベネフィット.....73
表 2.5-28 ジノプロストン腟内留置用製剤の臨床的リスク.....74

図の目次

図 2.5-1 PGE_2 ベースライン値で補正した AUC_{inf}（平均値±SD）（PP）.....25
図 2.5-2 PGE_2 ベースライン値で補正した AUC_{0-t}（平均値±SD）（PP）.....26

図 2.5-3　PGE_2 ベースライン値で補正した C_{max}（平均値±SD）（PP）.....26
図 2.5-4　PGE_m ベースライン値で補正した AUC_{inf}（平均値±SD）（PP）.....28
図 2.5-5　PGE_m ベースライン値で補正した AUC_{0-t}（平均値±SD）（PP）.....28
図 2.5-6　PGE_m ベースライン値で補正した C_{max}（平均値±SD）（PP）.....29
図 2.5-7　初回入院期間中の適用からアクティブな分娩開始までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000261）.....47
図 2.5-8　初回入院期間中の適用からアクティブな分娩開始までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000262）.....47
図 2.5-9　初回入院期間中の適用から経腟分娩までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000261）.....48
図 2.5-10　初回入院期間中の適用から経腟分娩までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000262）.....48
図 2.5-11　初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000261）.....49
図 2.5-12　初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000262）.....49
図 2.5-13　初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式での胎児娩出までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000261）.....50
図 2.5-14　初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式での胎児娩出までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000262）.....50

略語

略語	英語表記	日本語表記
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists	米国産科婦人科学会
BMI	Body Mass Index	肥満指数
BS	Bishop score	ビショップスコア
CI	Confidence interval	信頼区間
CTG	Cardiotocography	分娩監視装置
DVI	Controlled-release Dinoprostone Vaginal Insert	ジノプロストン腟内留置用製剤
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
mBS	Modified Bishop score	改訂ビショップスコア
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NICU	Neonatal intensive care unit	新生児集中治療室
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
$PGF_{2\alpha}$	Prostaglandin $F_{2\alpha}$	プロスタグランジン $F_{2\alpha}$
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した解析対象
PT	Preferred Term	基本語
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類

用語の定義

胎児に影響する異常分娩	胎児に影響する異常分娩は胎児機能不全を伴う子宮過剰刺激と定義する
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
アプガースコア低値	出産後 5 分時のアプガースコアが <7 点と定義する
妊娠糖尿病	妊娠糖尿病は妊娠中に初めて発見又は発症した糖代謝異常と定義する。75g 糖負荷試験において以下の基準の妊婦を妊娠糖尿病という：1）空腹時血糖が ≥92 mg/dL、2）1 時間値が ≥180 mg/dL、又は 3）2 時間値が ≥153 mg/dL

妊娠高血圧	妊娠高血圧は妊娠 20 週以降に初めて高血圧（収縮期血圧が ≥140 mmHg 又は拡張期血圧が ≥90 mmHg）が発症した場合と定義する
子宮内胎児発育遅延	子宮内胎児発育遅延は妊娠週数における推定児体重が標準体重の平均の -1.5 標準偏差（SD）以下と定義する
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
胎児機能不全	胎児機能不全は、産婦人科診療ガイドライン 2017 に従い、胎児心拍数波形のレベルが ≥3 と定義する。基線細変動、心拍数基線及び一過性除脈に基づき、胎児心拍数波形は 5 つのレベルに分類される〔レベル 1：正常波形、レベル 2：亜正常波形、レベル 3：異常波形（軽度）、レベル 4：異常波形（中等度）及びレベル 5：異常波形（高度）〕(11)
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
子宮過剰刺激	子宮過剰刺激は、3 回以上連続した 10 分区画（30 分間）から計算した、10 分区画内での平均子宮収縮回数が 5 回を超える（つまり、各 10 分区画内に少なくとも 6 回の収縮が発生し、収縮回数が 30 分間で 18 回以上であること）と定義する。子宮活動を子宮過剰刺激と見なすには、子宮収縮も十分な強さと持続時間（つまり、中等度の強度で 45 秒以上の持続時間）が必要
産婦人科診療ガイドライン	ジノプロストン腟内留置用製剤の開発計画時には、産婦人科診療ガイドライン産科編 2014 が運用されており、2014 年版に基づいて計画及び実施した。現在は、産婦人科診療ガイドライン産科編 2017 (11)が運用されている。2014 年版から 2017 年版の新規項目と改正点について、本剤及び実施した臨床試験の評価等に影響のある項目はなかった。

薬物動態パラメータ

AUC	Area under the curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from dosing to infinity	薬剤投与から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from dosing up to time t, where t is the last time point at which the concentration is above the lower limit of quantification.	薬剤投与から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、t 時間は定量下限値を上回る最終時点
C_{max}	Maximum concentration observed	最高血漿中濃度
λ_z	First-order rate constant associated with the terminal (log-linear) portion of the concentration-time curve	時間－対数濃度直線回帰により推定した血漿中濃度時間曲線の消失相（対数線形）部分に関連した一次速度定数
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	半減期
t_{max}	Time of maximum observed concentration (C_{max})	最高血漿中濃度到達時間

胎児心拍数波形レベル分類表

胎児心拍数波形レベル分類

レベル表記	表記
1	正常波形（Normal pattern）
2	亜正常波形（Benign variant pattern）
3	異常波形（軽度）（Mild variant pattern）
4	異常波形（中等度）（Moderate variant pattern）
5	異常波形（高度）（Severe variant pattern）

基線細変動正常例

一過性除脈		なし	早発	変動		遅発		遷延	
				軽度	重度	軽度	重度	軽度	重度
心拍数基線	正常脈	1	2	2	3	3	3	3	4
	頻脈	2	2	3	3	3	4	3	4
	除脈	3	3	3	4	4	4	4	4
	除脈 (<80 回/分)	4	4		4	4	4		

基線細変動減少例

一過性除脈		なし	早発	変動		遅発		遷延	
				軽度	重度	軽度	重度	軽度	重度
心拍数基線	正常脈	2	3	3	4	3[a]	4	4	5
	頻脈	3	3	4	4	4	5	4	5
	除脈	4	4	4	5	5	5	5	5
	除脈 (<80 回/分)	5	5		5	5	5		

a：正常脈＋軽度遅延一過性除脈：健常胎児においても比較的頻繁に認められるので「3」とする。ただし、背景に胎児発育不全や胎盤異常などがある場合は「4」とする。

基線細変動消失例 [a]

一過性除脈	なし	早発	変動		遅発		遷延	
			軽度	重度	軽度	重度	軽度	重度
心拍数基線にかかわらず	4	5	5	5	5	5	5	5

a：薬剤投与や胎児異常など特別な誘因がある場合は個別に判断する。心拍数基線が除脈（高度含む）の場合は一過性除脈のない症例も「5」と判定する

基線細変動増加例 [a]

一過性除脈	なし	早発	変動		遅発		遷延	
			軽度	重度	軽度	重度	軽度	重度
心拍数基線にかかわらず	2	2	3	3	3	4	3	4

a：心拍数基線が明らかに除脈と判定される症例では、基線細変動正常例に準じる。

サイナソイダルパターン

一過性除脈	なし	早発	変動		遅発		遷延	
			軽度	重度	軽度	重度	軽度	重度
心拍数基線にかかわらず	4	4	4	4	5	5	5	5

注：胎児心拍数波形レベル分類に関する用語の定義は産婦人科 診療ガイドライン 産科編 2017 に従った(11)

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

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。

ジノプロストン腟内留置用製剤（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 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：ゲル状の腟坐剤、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、容易かつ迅速に腟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腟内診の必要がない。

2.5.1.2 子宮頸管熟化不全

2.5.1.2.1 子宮頸管熟化不全の状態

子宮頸部は妊娠初期から中期においては、子宮の増大と内圧の増加に対し、その硬度の維持と頸管長を保持することにより支持組織として正常の妊娠経過を支えている。子宮頸部の分娩の前段階とは、頸部の結合組織が軟化し伸展性を持ち、さらに子宮体部の収縮の増加と児頭の下降により頸部は挙上され、頸管の短縮（展退）と開大を起こすことをいう(7)。子宮頸管熟化不全とは、学会などによる正式な熟化基準は存在しないが、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(8)。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、展退又は軟化していない状態のことを指す(9) (10)。

子宮頸管熟化の診断については、学会などによる正式な診断基準はないが、子宮口開大度、展退度、児頭降下度、口唇の硬度、子宮口の位置に基づく内診所見を評価したビショップスコア（BS）を用いて診断される（表 2.5-1）。日本産婦人科学会による産婦人科診療ガイドライン－産科編 2017（以下、産婦人科ガイドライン）(11)によると、頸管熟化の統一基準はないが、一般に BS 6 点以下を頸管熟化不良として扱うことが多い（CQ412）と記載されている。また、ウィリアムス産科学(12)では、BS が 4 点以下の場合は、頸管熟化不良であり、頸管熟化処置の適応となると記載されている。子宮頸管熟化不全に対する客観的な診断方法は確立されていないが、BS は子宮頸管熟化を定量化する方法の一つであり、世界的に広く一般的に使用されている。

表 2.5-1　　ビショップスコア（BS）

因子	スコア			
	0	1	2	3
子宮口開大度（cm）	0	1–2	3–4	5–6
展退度（%）	0–30	40–50	60–70	≥80
児頭降下度	–3	–2	–1, 0	+1, +2
口唇の硬度	硬	中	軟	
子宮口の位置	後方	中央	前方	

2.5.1.2.2　　熟化促進の現状

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(13)。また、周産期委員会が行っている周産期統計調査(14)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(14)、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り経腟分娩を成功させることである。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ことにより、治療のメリットがあると判断されたときに誘発促進分娩が行われる。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(15)(16)。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(17)。

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り、その使用頻度は限られており、子宮頸管熟化に

対する評価も一定でない(17)。国内においては主に器械的方法により子宮頸管熟化促進が行われている。

器械的な頸管拡張法には、吸湿性頸管拡張剤、メトロイリンテルなどがある。器械的頸管拡張法は薬剤による頸管熟化促進に比べ過強陣痛が起きにくい利点があるものの、挿入に痛みを伴い、感染リスクの上昇も懸念される。また、メトロイリンテルでは使用中の臍帯下垂、脱出が報告されている。海外で標準的な子宮頸管熟化の治療方法である PGE_2 経腟投与製剤は、1 回の投与で子宮頸管熟化効果を示し、器械的頸管拡張法における前述の懸念が軽減されると考えられる。このことから、国内の医療現場において、PGE_2 経腟投与製剤の開発が強く求められている。

国内外の子宮頸管熟化促進の方法ならびに誘発促進分娩のガイドラインを表 2.5-2 に示した。

表 2.5-2　　子宮頸管熟化促進の方法ならびに誘発促進分娩のガイドライン

国名	治療	情報源リンク
日本	器械的頸管熟化処置：吸湿性頸管拡張材、メトロイリンテル、フォリーカテーテル（目的外使用） 薬剤による熟化処置：プラステロン硫酸エステルナトリウム静脈注射用製剤 頸管熟化が非常に不良な患者には子宮収縮薬を用いない。また吸湿性頸管拡張材、プラステロン硫酸エステルナトリウムおよび子宮収縮薬の同時併用は避ける。	a)
フランス	頸管熟化患者：オキシトシン あるいは PGE_2 経腟投与 頸管熟化不全患者：PGE_2 経腟投与	b)
ドイツ	ビショップスコア ≤5：0.5 mg PGE_2 ゲル ビショップスコア ≥4：1 及び 2 mg PGE_2 ゲル 初産ビショップスコア <4：1 及び 2 mg PGE_2 ゲル ビショップスコアにかかわらず、頸管熟化不全＞妊娠 37 週：10 mg PGE_2 経腟投与 頸管熟化患者：3 mg PGE_2 経腟投与 ミソプロストール: 適応外使用（25 µg 経腟投与 4～6 時間毎）	c)
英国	妊娠 40 週以降卵膜剥離 薬剤による方法 PGE_2 腟錠あるいはゲル: 初回投与 6 時間後 2 回目の投与可能（最大 2 回まで） 経腟 PGE_2 放出制御ペッサリー: 24 時間まで 器械的方法（バルーンカテーテル及びラミナリア）を誘発促進分娩に日常的に使用すべきではない。	d)
米国	効果的な頸管熟化処置 器械的方法：吸湿性子宮頸管拡張材, ラミナリア、ダブルバルーン、extraamniotic saline infusion PGE_1：ミソプロストール（25 µg : 3～6 時間毎） PGE_2 ペッサリー及び PGE_2 ゲル	e)
カナダ	頸管熟化不全(ビショップスコア ≤6)： 薬剤による方法 PGE_2（経頸管投与, 経腟投与 or **放出制御型経腟投与**） ミソプロストール 器械的方法 フォーリーカテーテル	f)
オーストラリア	頸管熟化不全患者 ：カテーテルあるいは PG 頸管熟化患者：オキシトシンおよび 人工破膜	g)

WHO	薬剤による方法 ミソプロストール〔25 μg : 2 時間毎（経口投与）あるいは 6 時間毎 （経腟投与）〕、ただし帝王切開の既往がある場合は推奨できない。 PGE_2 経腟投与 PG が無い場合はオキシトシン静脈注射単独投与 器械的方法 卵膜剥離 PG が無い場合あるいは禁忌な場合はバルーンカテーテル単独あるいはオキシトシンと併用	h)

a：産婦人科診療ガイドライン産科編 2017 (http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf.)
b：COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS (CNGOF) (www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/RPC_gr_prolongee_2011.pdf)
c：Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Arbeitsgemeinschaft für maternofetale Medizin (AGMFM) (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-031_S1_Anwendung_von_Prostaglandinen_in_Geburtshilfe_und_Gynaekologie_abgelaufen.pdf)
最新版が掲載されていないため、2010 年のガイドラインのリンクを掲載した（2018 年 11 月 16 日時点）
d：National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (https://www.nice.org.uk/guidance/cg70)
e：American College Of Obstetricians And Gynecologists (ACOG) (https://www.mnhospitals.org/Portals/0/Documents/patientsafety/Perinatal/acog--practice_bulletin_107_2009.pdf)
f：SOGC Clinical Practice Guideline (https://sogc.org/wp-content/uploads/2013/08/September2013-CPG296-ENG-Online_REV-D.pdf)
g：South Australian Perinatal Practice Guidelines (SAPPG) (https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/ac7d37804ee4a27985598dd150ce4f37/Induction+of+labour_Clinical+Guideline_final_Dec14.pdf?MOD=AJPERES)
h：WHO recommendations for induction of labour (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241501156/en/)

2.5.1.3 本申請に係る製品の概要及び本承認申請の経緯

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、以下の特長を有する。

- 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、容易かつ迅速に腟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腟内診の必要がない。

海外では PG を含有する従来の製剤に、ゲル状の腟坐剤、経口剤及び静脈注射剤がある。PG は子宮収縮作用を有し、患者の感受性によっては過強陣痛が発現する危険性がある。ゲル状の腟坐剤、経口剤及び静脈注射剤の場合と比べ、本剤は上述の通り、副作用発現時に取り出し用ネットを引いて抜去することで迅速に投与中止できる。また、ゲル状の腟坐剤と比べて放出が緩徐であるため、より安全に投与できる(12)。したがって、本剤は、他の投与経路及び剤形と比べ安全性、利便性が高い製剤であると考えられる。

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、腟腔内からの取り出しを容易にするため、取り出し用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。2018 年 9 月時点で臨床試験において本剤（厚さ 0.8 mm 及び 1.1 mm を含む）は 4171 人に投与され、現行の製剤の市販後の使用経験では 1995 年発売開始からの累積推定患者数は、約 1340 万人であった。前述のとおり、海外では、本剤、PGE_2 のゲル剤、腟坐剤や PGE_1 の腟内留置用製剤による PG の経腟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 腟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腟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。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 国内における開発の経緯

国内では、20[redacted] 年より子宮頸管熟化不全における熟化促進を効能・効果として本剤の開発に着手した。本剤の国内での開発に際し、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協議し、決定した。相談時の主な助言を 2.5.1.4.2 規制当局による助言の要約に示した。

本剤の PGE_2 含量は世界的に 10 mg に統一されており、本剤の適用時間は米国では 12 時間、欧州諸国では 24 時間で承認されている。本剤の国内での用法・用量として、米国と同様に、PGE_2 10 mg を含有する本剤を後腟円蓋の高い位置に横向きに挿入し、最長 12 時間適用する。日本人の妊婦に海外と同一用量を適用する妥当性を確認するため、日本人及び非日本人女性を対象に国内第 I 相試験（000228）を実施して、薬物動態、安全性及び忍容性の評価することとした。本試験は、採血回数が多く母児に負担が大きいため、妊婦による薬物動態試験の実施は倫理的に困難と判断し、非妊婦の健康成人女性を対象として実施した。その結果、日本人及び非日本人に本剤を 12 時間適用した際の薬物動態プロファイル及び安全性に民族間で差は認められず、海外と同様の用法・用量を日本人に適用できると判断した。

国内第 I 相試験（000228）から得られた結果を踏まえ、国内第Ⅲ相試験として、妊娠 37 週 0 日以上 41 週 0 日未満で BS 4 点以下の妊婦を対象に非盲検試験（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二重盲検比較試験（000262）を実施した。いずれの試験も有効性の主要評価項目を本剤適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合とした。子宮頸管熟化成功は、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定義した。その結果、000261 試験では子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の妊婦に対して高い子宮頸管熟化成功率が認

められ、本剤の有効性及び安全性が確認できた。また、000262 試験では、プラセボに対し有意に高い子宮頸管熟化成功率が認められ、本剤の有効性及び安全性が確認できた。

国内第Ⅲ相試験 2 試験の結果に基づき、「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、医薬品製造販売承認申請することは妥当であると判断した。

2.5.1.4.2 規制当局による助言の要約

フェリング・ファーマ株式会社は、「妊娠末期の子宮頸管熟化不全 における熟化の促進」を効能・効果とした本剤の開発に際し、医薬品医療機器総合機構と相談を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日[redacted]相談（薬機審長第[redacted] 号 平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）では、本剤の[redacted]での有効性、安全性を検証する[redacted]試験を実施し、[redacted]で実施された[redacted]試験、及び[redacted]が実施した[redacted]試験の[redacted]とした臨床データパッケージとすることについて相談を行った。その結果[redacted]で実施された[redacted]試験は[redacted] 年、[redacted]試験は、[redacted] [redacted] 年に実施されたものであり、[redacted]について、[redacted] [redacted]を検討する必要があるとの助言を得たため、新たに国内第 I 相試験を計画した。

また、[redacted]試験の[redacted]について、本試験の対象となる[redacted] [redacted]であるため、[redacted]ことから、[redacted]に応じて、[redacted] [redacted]を対象とした[redacted]試験を実施すべきであるとの見解を得、フェリング・ファーマ株式会社は了承した。

その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した[redacted]相談（[redacted]）では、[redacted]試験において得られる[redacted]における本剤適用後の[redacted]に基づき、[redacted]試験において、[redacted]を設定することについて了承を得、国内第 I 相試験を 20[redacted] 年[redacted] 月から開始した。また、[redacted]試験の[redacted]を[redacted] [redacted]とし、[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]と定義することについて了承を得た。また、[redacted] [redacted]であり、本剤を使用する[redacted] [redacted]を本試験の対象とすることについて受け入れ可能との見解を得た。

さらに、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した[redacted]相談（[redacted]）では、[redacted] [redacted]を対象とした[redacted]について、本剤の[redacted]の下限が[redacted]を上回ることとすることについて、了承を得た。

その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日[redacted]での、[redacted]との会議に関する報告を経て、2017 年 2 月から国内第Ⅲ相試験を開始した。

上述の治験相談における助言、見解を踏まえ、国内第 I 相試験（000228）、国内第Ⅲ相試験（000261、000262）を評価資料とし、国内外で実施された臨床試験 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。

本申請での臨床データパッケージを表 2.5-3 に示した。

なお、参考資料とした以下の臨床試験 28 試験のうち、ミソプロストール腟内留置用製剤（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 試験は報告書のみ入手できており、解析報告書及び解析データ等は入手できていない。したがって、各参考資料の結果については、［2.7.6 個々の試験のまとめ］に要約した。

- 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

表 2.5-3　　承認申請に含まれる臨床データパッケージ

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

表 2.5-3　　承認申請に含まれる臨床データパッケージ（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	101-201	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
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

表 2.5-3　　承認申請に含まれる臨床データパッケージ（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-004	MVI の有効性 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
参考 海外	MISO-OBS-303	MVI の有効性 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

表 2.5-3　　承認申請に含まれる臨床データパッケージ（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-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
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

表 2.5-3　　承認申請に含まれる臨床データパッケージ（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	101-105	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
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

表 2.5-3　　承認申請に含まれる臨床データパッケージ（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	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/PR O-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
参考 海外	PRO. 95. 0 01[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

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。

2.5.1.4.3 試験実施状況

評価資料とした全ての試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）、ヘルシンキ宣言、及び関連する規制要件に従い、治験審査委員会による承認のもとに実施した。全被験者からインフォームドコンセントを得て実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請では、本剤の生物薬剤学に関する新たな臨床的検討は実施していない。

2.5.2.1 申請製剤及び開発製剤の同等性

国内第Ⅰ相試験（000228）及び国内第Ⅲ相試験（000261、000262）で使用した本剤は、いずれも海外で市販されている製剤と同一の組成の製剤を輸入して使用した。国内において販売予定の製剤も臨床試験で使用した製剤と同一の組成及び製造方法である。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の臨床薬理は、国内第Ⅰ相試験（000228）及び国内第Ⅲ相試験（000261）で評価した。

2.5.3.1 民族的要因の薬物動態への影響を検討した国内第Ⅰ相試験

非妊婦で健康な閉経前の日本人及び非日本人女性を対象として本剤を 12 時間適用した際の薬物動態プロファイル及び安全性を評価した。

PGE_2 の薬物動態パラメータを表 2.5-4、図 2.5-1～図 2.5-3 に示した。

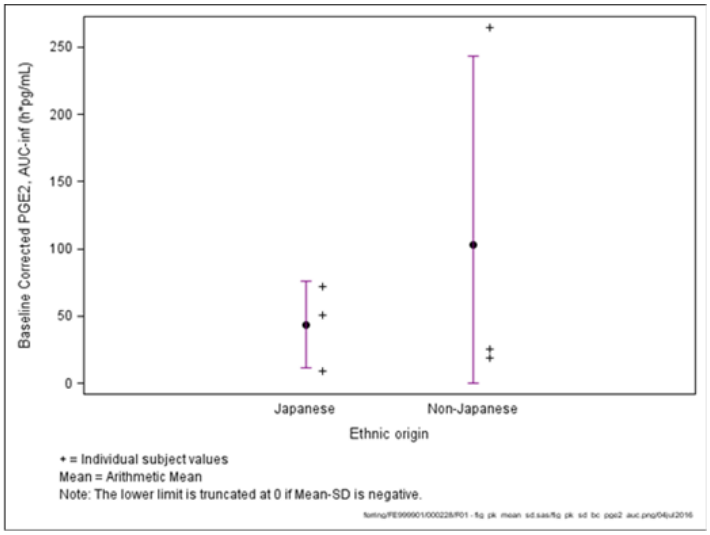
適用前観察期間の平均血漿中 PGE_2 濃度及び平均血漿中 PGE_m 濃度は、日本人群及び非日本人群で同程度であった。日本人群及び非日本人群の適用後 24 時間（適用期間 12 時間及び適用後観察期間 12 時間）の平均血漿中 PGE_2 濃度及び平均血漿中 PGE_m 濃度－時間プロファイルは類似していた。

ベースライン補正後の血漿中 PGE_2 濃度を用いた薬物動態パラメータについて、AUC_{inf}〔算術平均値±標準偏差（SD）〕は日本人群で 43.8±31.9 h·pg/mL、非日本人群で 103.1±139.8 h·pg/mL であった。AUC_{0-t}（算術平均値±SD）はそれぞれ 15.0±19.6 h·pg/mL 及び 32.6±23.8 h·pg/mL、C_{max}（算術平均値±SD）はそれぞれ 3.7±3.5 pg/mL 及び 6.1±3.3·pg/mL、t_{max}（算術平均値±SD）はそれぞれ 9.8±5.2 時間及び 7.7±4.4 時間、$t_{1/2}$（算術平均値±SD）はそれぞれ 8.3±13.0 時間及び 12.8±19.7 時間であった。日本人群の PGE_2 のベースライン値で補正した AUC_{inf}、AUC_{0-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-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。

表 2.5-4　　ベースライン値で補正した PGE_2 の薬物動態パラメータ（PP）

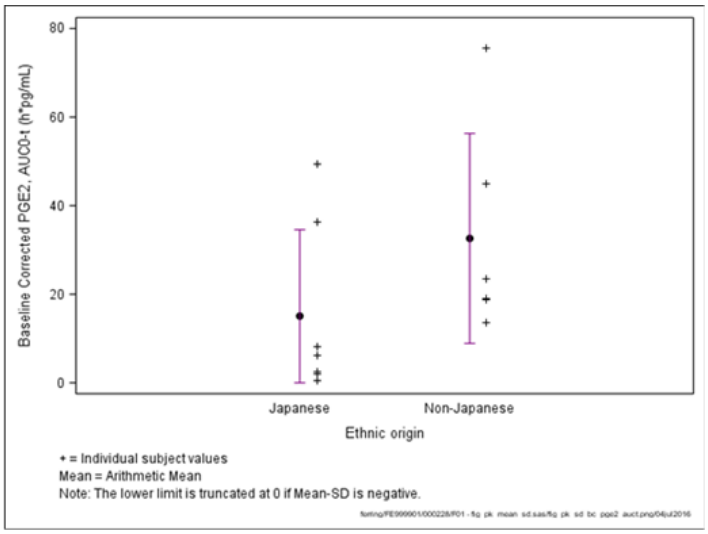
		日本人 N=20	非日本人 N=20	計 N=20
AUC_{inf} (h·pg/mL)	n	3	3	6
	Mean (SD)	43.8 (31.9)	103.1 (139.8)	73.5 (96.3)
	Geo Mean (CV%)	32.0 (72.9)	50.6 (135.6)	40.2 (131.1)
	95% CI[a]	(2.0 - 508.4)	(1.4 - 1810.7)	(11.7 - 138.6)
AUC_{0-t} (h·pg/mL)	n	7	6	13
	Mean (SD)	15.0 (19.6)	32.6 (23.8)	23.1 (22.6)
	Geo Mean (CV%)	5.8 (130.4)	27.0 (72.9)	11.8 (97.7)
	95% CI[a]	(1.3 - 26.2)	(13.7 - 53.1)	(4.9 - 28.6)
C_{max} (pg/mL)	n	10	8	18
	Mean (SD)	3.7 (3.5)	6.1 (3.3)	4.8 (3.5)
	Geo Mean (CV%)	2.6 (93.8)	5.0 (53.7)	3.5 (73.6)
	95% CI[a]	(1.4 - 4.8)	(2.7 - 9.5)	(2.3 - 5.4)
t_{max} (h)	n	10	10	20
	Mean (SD)	9.8 (5.2)	7.7 (4.4)	8.8 (4.8)
	Median	12.2	8.0	11.0
	95% CI[b]	(6.0 - 13.6)	(4.6 - 10.9)	(6.5 - 11.0)
$t_{1/2}$ (h)	n	3	3	6
	Mean (SD)	8.3 (13.0)	12.8 (19.7)	10.5 (15.1)
	Harmonic Mean	0.95	0.71	0.81
	95% CI[b]	(-24.1 - 40.7)	(-36.1 - 61.7)	(-5.4 - 26.4)
λz (/h)	n	3	3	6
	Mean (SD)	0.73 (0.73)	0.98 (1.45)	0.85 (1.04)

N：治験実施計画書に適合した解析対象（PP）集団の被験者数、n：パラメータを有する被験者数、SD：標準偏差、CI：信頼区間
a：95%CI の算出に幾何平均を使用した。b：95%CI の算出に算術平均を使用した。
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 9-3］から引用



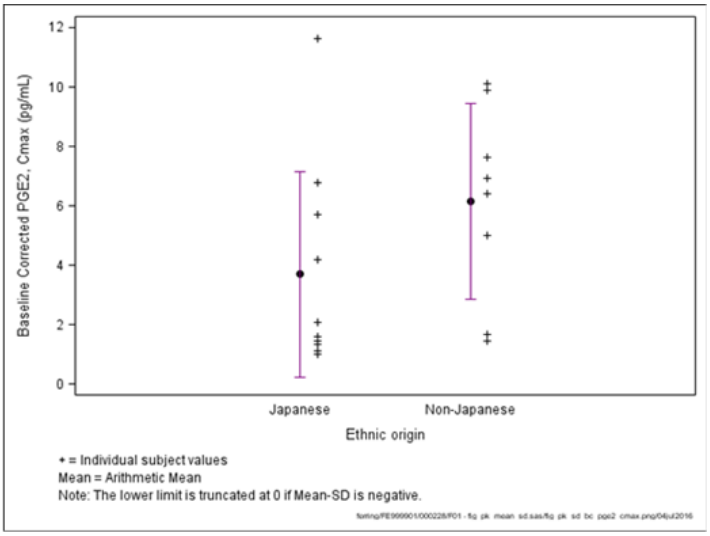
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-7］から引用

図 2.5-1　　PGE_2 ベースライン値で補正した AUC_{inf}（平均値±SD）（PP）



［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-8］から引用

図 2.5-2　　PGE_2 ベースライン値で補正した AUC_{0-t}（平均値±SD）（PP）



［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-9］から引用

図 2.5-3　　PGE_2 ベースライン値で補正した C_{max}（平均値±SD）（PP）

PGE_m の薬物動態パラメータを表 2.5-5、図 2.5-4～図 2.5-6 に示した。

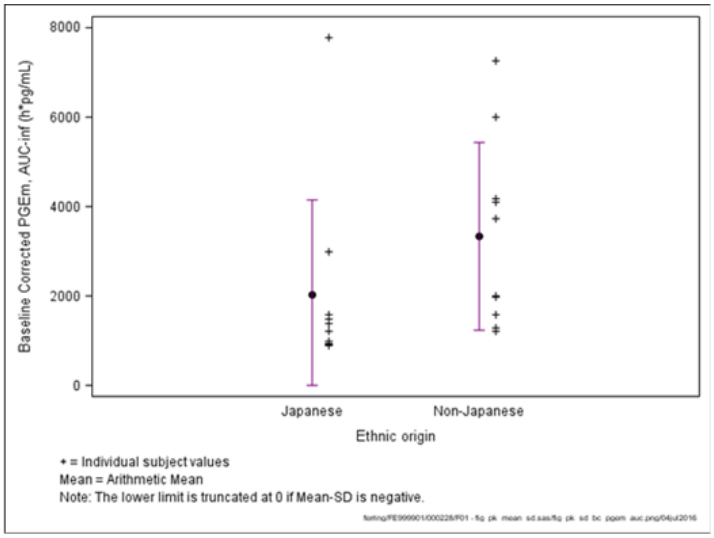
ベースライン補正後の血漿中 PGE_m 濃度を用いた薬物動態パラメータについて、AUC_{inf}（算術平均値±SD）は日本人群で 2020.4±2118.9 h·pg/mL、非日本人群で 3332.0±2089.7 h·pg/mL、AUC_{0-t}（算術平均値±SD）はそれぞれ 1891.5±2150.0 h·pg/mL 及び 3267.1±2096.3 h·pg/mL、C_{max}（算術平均値±SD）はそれぞれ 219.4±184.2 pg/mL 及び 411.9±265.3 pg/mL、t_{max}（算術平均値±SD）はそれぞれ 11.7±1.3 時間及び 12.1±0.1 時間〔95%CI（12.0,12.2）〕、$t_{1/2}$（算術平均値±SD）はそれぞれ 2.9±1.1 時間及び 2.8±1.0 時間であった。日本人群の PGE_m のベースライン値で補正した AUC_{inf}、AUC_{0-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-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、健康な女性において日本人及び非日本人の間に薬物動態の差はないと考えられた。

表 2.5-5　　ベースライン値で補正した PGE_m の薬物動態パラメータ

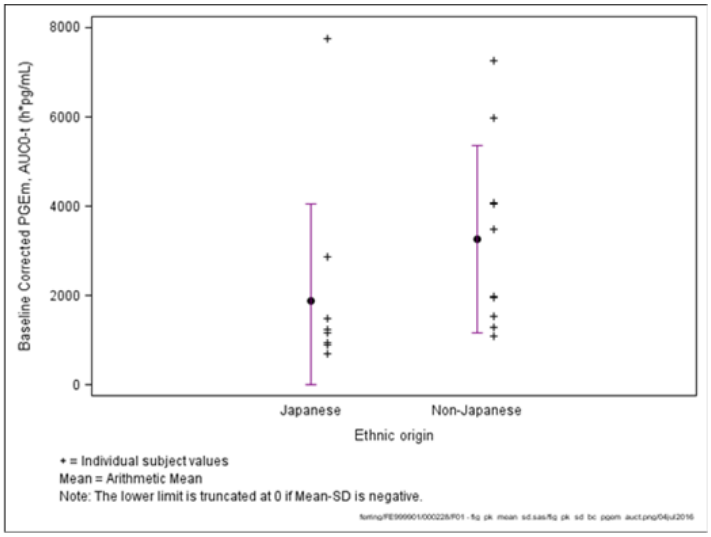
		日本人 N=10	非日本人 N=10	計 N=20
AUC_{inf} (h·pg/mL)	n	10	10	20
	Mean (SD)	2020.4 (2118.9)	3332.0 (2089.7)	2676.2 (2155.9)
	Geo Mean (CV%)	1532.6 (104.9)	2777.0 (62.7)	2063.0 (80.6)
	95% CI[a]	(944.4 - 2487.3)	(1752.8 - 4399.8)	(1478.8 - 2878.0)
AUC_{0-t} (h·pg/mL)	n	10	10	20
	Mean (SD)	1891.5 (2150.0)	3267.1 (2096.3)	2579.3 (2183.8)
	Geo Mean (CV%)	1375.6 (113.7)	2700.5 (64.2)	1927.4 (84.7)
	95% CI[a]	(820.9 - 2305.1)	(1685.6 - 4326.3)	(1352.8 - 2746.0)
C_{max} (pg/mL)	n	10	10	20
	Mean (SD)	219.4 (184.2)	411.9 (265.3)	315.7 (243.2)
	Geo Mean (CV%)	177.1 (84.0)	341.6 (64.4)	245.9 (77.1)
	95% CI[a]	(113.1 - 277.2)	(214.2 - 544.7)	(176.6 - 342.5)
t_{max} (h)	n	10	10	20
	Mean (SD)	11.7 (1.3)	12.1 (0.1)	11.9 (0.9)
	Median	12.1	12.1	12.1
	95% CI[b]	(10.7 - 12.6)	(12.0 - 12.2)	(11.4 - 12.3)
$t_{1/2}$ (h)	n	10	10	20
	Mean (SD)	2.9 (1.1)	2.8 (1.0)	2.9 (1.0)
	Harmonic Mean	2.49	2.61	2.55
	95% CI[b]	(2.2 - 3.7)	(2.2 - 3.5)	(2.4 - 3.3)
λz (/h)	n	10	10	20
	Mean (SD)	0.28 (0.14)	0.27 (0.07)	0.27 (0.11)

N：PP 集団の被験者数、n：パラメータを有する被験者数、SD：標準偏差、CI：信頼区間
a：95%CI の算出に幾何平均を使用した。
b：95%CI の算出に算術平均を使用した。
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 9-4］から引用



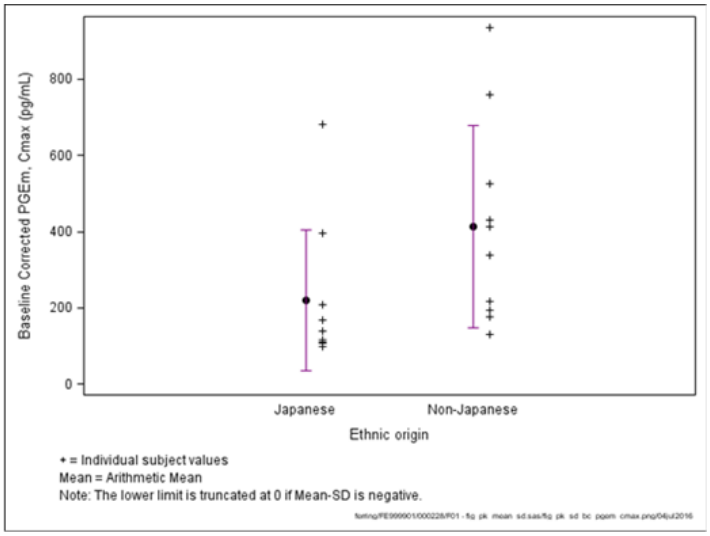
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-12］から引用

図 2.5-4　　PGE_m ベースライン値で補正した AUC_{inf} （平均値±SD）（PP）



［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-13］から引用

図 2.5-5　　PGE_m ベースライン値で補正した AUC_{0-t}（平均値±SD）（PP）



［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-14］から引用

図 2.5-6　　PGE_m ベースライン値で補正した C_{max}（平均値±SD）（PP）

2.5.3.2　　妊娠末期の日本人女性における薬物濃度

国内第Ⅲ相試験（000261）において、子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の日本人女性に本剤を適用後 6 時間血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度のベースラインからの変化量を表 2.5-6 に示した。

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が見られた。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。

表 2.5-6　　適用後 6 時間の血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

	DVI (N=68)
PGE_2 (pg/mL)	
N	14
ベースラインの平均値	1.4
ベースラインからの平均変化量	4.57
ベースラインからの平均変化量の割合	108
PGE_m (pg/mL)	
N	14
ベースラインの平均値	13.2
ベースラインからの平均変化量	737
ベースラインからの平均変化量の割合	4415

N：被験者数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-7］から引用

2.5.3.3 臨床薬理の結論

健康な非妊婦の日本人及び非日本人女性に本剤を 12 時間適用した際の薬物動態の類似性が示され、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。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ることから、健康な非妊婦と同様に日本人妊婦及び非日本人妊婦の薬物動態も類似していると考えられる。さらに、妊娠末期の日本人女性に本剤を適用後 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が見られている。以上のことから、日本人妊婦において海外と同一の用法・用量を用いることが適切であると考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要

本剤の有効性は、国内で実施した妊娠末期（妊娠 37 週以上 41 週未満）の妊婦を対象とした非盲検、第Ⅲ相試験（000261）、妊娠末期（妊娠 41 週）の妊婦を対象としたプラセボ対照、二重盲検、第Ⅲ相試験（000262）を評価試験として評価した。

また、海外で実施された MISO-OBS-004、MISO-OBS-303、101-003（二重盲検相及びクロスオーバー相）、101-103、101-801、PRO-002/003/004/005、101-003（非盲検相）、101-105、101-113 試験を参考試験として、［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

本項の有効性の概括評価では、評価試験である国内試験 2 試験の結果を主に提示する。

2.5.4.2 対象患者

妊娠末期の日本人女性を対象とした国内第Ⅲ相試験の対象集団は、分娩誘発の必要な 20 歳以上の女性とし、さらに機構の助言を踏まえ、非盲検試験（000261）の対象は、医学的適応により分娩誘発の必要な妊娠 37 週 0 日以上 41 週未満の妊婦とし、プラセボ対照二重盲検試験（000262）の対象は過期産により分娩誘発の必要な妊娠 41 週 0 日以上 41 週 6 日以下の妊婦とした。妊娠 41 週未満の妊婦のうち、妊娠を継続するリスクがあると考えられる妊婦（妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群等）については、二重盲検試験にてプラセボ群に割付けられた場合に出産を待機させることとなり、倫理的に許容できないと判断し、非盲検試験にて妊娠 41 週未満の妊婦に対する本剤の有効性を評価することとした。

2 試験ともに、頸管熟化不全の基準として BS が 4 点以下の妊婦とした。

また、000261 試験及び 000262 試験のいずれの試験も、単胎頭位児で出産歴が 3 回以下の妊婦を組入れ、本剤の有効性評価に及ぼす影響を除くため、主な除外基準として、陣痛が既に開始している、子宮並びに子宮頸管に瘢痕がある、子宮異常、児頭骨盤不適合又は胎位異常、胎児に先天性異常がある、子宮内胎児発育遅延、破水等が認められる妊婦、経腟分娩が禁忌となる妊婦を除外した。なお、破水した妊婦については、海外で実施された MISO-OBS-004 試験［2.7.6.11 個々の試験のまとめ］及び MISO-OBS-303 試験［2.7.6.12 個々の試験のまとめ］では適用前 48 時間以内に破水した妊婦は組入れ可能であったことから、非盲検試験（000261）では適用前 48 時間以内に破水した妊婦を組み入れ可能とする基準を設けた。しかしながら、プラセボ対照二重盲検試験（000262）では、被験者はプラセボを

適用される可能性があり、破水した妊婦は破水していない妊婦に比べ感染リスクが増加するため、適用時間 12 時間にわたりプラセボを適用することは倫理的に問題があると判断し、破水した妊婦を除外とした。

2.5.4.3 試験デザイン

000261 試験は、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に対する本剤の有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、第Ⅲ相試験である。本試験に適格な被験者に本剤を最長 12 時間適用し、出産後から退院するまで経過観察を行った。

分娩監視装置（CTG）モニタリングは適格性確認の一環として、適用前から少なくとも 20 分間実施し、胎児機能不全や陣痛を示唆する子宮収縮が認められないことを確認後、適用期間中も継続して実施した。バイタルサインは適用後 12 時間を通して 1 時間ごとに測定した。BS は適用後、3、6、9、12 時間時に評価した。適用後 12 時間経過した場合は、子宮頸管熟化の有無にかかわらず治験薬を抜去した。さらに、12 時間の適用期間中にアクティブな分娩開始、破水又は人工破膜、治験薬の抜去を必要とする分娩時の有害事象、若しくは治験責任（分担）医師が治験の中止が必要と判断した場合のいずれかに該当する場合、直ちに治験薬を抜去した。

分娩誘発又は分娩促進のいずれかが必要な場合は、治験薬抜去後少なくとも 60 分経過してから子宮収縮薬を使用することとし、器械的頸管熟化処置を必要とする場合も、治験薬抜去後少なくとも 60 分経過してから処置を行った。

分娩中は、分娩データ（陣痛発来の日時、アクティブな分娩開始の日時並びに破水の日時及びその方法）を記録し、出産時には、アプガースコア（1 分値及び 5 分値）、新生児の身体的所見を評価し、臍帯動脈血ガス分析を実施した。出産データ（胎児娩出日時、分娩様式及び新生児の体重を含む）も記録した。また、該当する場合には、新生児集中治療室（NICU）への入退室データ（NICU への入退室日時及びその理由）を記録した。

出産後 48 時間に、母体の身体所見及びバイタルサインを評価し、退院時には、婦人科検査（腟内診）、母体及び新生児の身体所見、バイタルサイン、及び臨床検査値を評価した。また、該当する場合は、NICU への入退室データを記録した。

000262 試験は、子宮頸管熟化が必要な妊娠 41 週の日本人妊婦に対する本剤の有効性及び安全性を評価する多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相試験である。本試験に適格な被験者を出産歴（初産婦及び経産婦）及び BS（2 点以下及び 3 点以上）を層別因子として本剤群又はプラセボ群に無作為に割付け、治験薬を最長 12 時間適用し、出産後から退院するまで経過観察を行った。試験期間中の観察及び評価は 000261 試験と同様とした。

なお、000261 試験では、一部の被験者で血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度を測定した。血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度測定のための血液検体は適用前、適用後 6 時間時点、若しくは 6 時間以内に治験薬を抜去した場合は抜去時に採取した。

2.5.4.4 有効性評価項目

2.5.4.4.1 主要評価項目

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験の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。

BS は子宮頸管の熟化を評価する方法として長期にわたり最も一般的に用いられている。しかしながら、BS は主観的な評価指標であることから、BS による評価の信頼性を担保するため、産科における経験並びに専門医等の資格を十分に考慮して治験責任（分担）医師を選択し、医療機関の選定を行った。さらに測定者間の差を軽減するため、BS 評価に関する統一したトレーニングを受けた治験責任（分担）医師が測定し、可能な限り同一の測定者が評価した。また、子宮頸管熟化成功の客観的な指標として経腟分娩も含めた。

2.5.4.4.2 副次評価項目

国内では、子宮頸管熟化促進には器械的な処置が多く使用されており、器械的頸管熟化処置は挿入時に痛みを伴い感染などのリスクも懸念されるため、器械的な処置を使用する妊婦の割合を減少できることは臨床的に意義があると考えられる。また、子宮収縮薬の投与時には、投与前から CTG を装着して胎児心拍数心電図の記録及び連続モニタリングしなければならず、投与速度を正確に管理するため輸液ポンプ等の使用が必要となる。したがって、妊婦及び医療現場における負担も大きいことから、子宮収縮薬の使用頻度及びその投与量を減少できることにより、妊婦及び医療現場にとって有益となる。さらに経腟分娩までの時間が短縮することにより母体及び胎児への身体的負担が軽減することは臨床的に意義があると考えられる。

これらを踏まえ、国内第Ⅲ相試験（000261、000262）では、子宮頸管熟化における本剤の臨床的ベネフィットを副次的に評価した。以下に主な副次評価項目を示す。

- 適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦及び経産婦の割合
- 適用後 12 時間時点における BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合
- 初回入院期間中に帝王切開を行った被験者の割合
- 抜去後から出産までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合とその投与量
- 抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者の割合
- 抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者における、器械的頸管熟化処置時間
- 初回入院期間中の適用からアクティブな分娩開始までの時間
- 初回入院期間中の適用から経腟分娩、帝王切開及びあらゆる分娩様式での分娩までの時間

2.5.4.5 有効性の統計手法

2.5.4.5.1 個々の試験の統計解析

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）では、主要な有効性の解析対象集団を最大の解析対象集団（FAS）とし、治験薬を適用後、少なくとも 1 回の BS 評価が得られている、又は適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者から構成した。治験実施計画書に適合した解析対象（PP）集団は FAS のう

ちで、有効性の解析に影響を与えるような治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者から構成し、感度分析を PP 集団を用いて実施した。

000261 試験では、主要評価項目は、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であり、成功率（適用後 12 時間以内の子宮頸管熟化成功）を要約し、適用後 12 時間以内の子宮頸管熟化成功の 95%CI を算出した。

同様に、000262 試験でも、主要評価項目は、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であり、有効率は各治療群で要約した。各治療群の有効性は正規近似を用いて両側 95%CI を算出した。また、本剤とプラセボの子宮頸管熟化成功率の差は正規近似を用いた両側 95%CI で算出した。主要評価項目である適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合は、ベースラインの BS を共変量とし、反復測定の多変量解析〔共分散分析（ANCOVA）〕を用いて解析した。本剤とプラセボの子宮頸管熟化成功率の差の両側 95% CI の下限が 0 を超えた場合、プラセボに対する本剤の優越性が示されることとした。感度分析として、Fisher’s 正確検定及び Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

その他の主要評価項目の副次解析及び副次評価項目の解析の詳細は［2.7.3 臨床的有効性の概要］に示す。

2.5.4.5.2 併合解析

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の 2 試験は、対象となる妊婦の妊娠週数は異なるものの、同一の評価項目を用いている。実臨床において本剤の使用が想定される妊娠末期の妊婦全体の有効性を評価するため、これら 2 試験の結果及び併合した結果を用いて本剤の有効性を評価した。なお、国内第Ⅲ相試験（000261、000262）は試験デザインや対象症例が異なるため、記述統計を用いて示す。

2.5.4.6 被験者の内訳

000261 試験では、68 例を本試験に組み入れ、本剤を投与した。1 例が同意撤回により試験を中止し、67 例が試験を完了した。000262 試験では、114 例を無作為に割付け、本剤群 57 例、プラセボ群 57 例となり、全例が試験を完了した。適用前に胎児機能不全心拍パターンが認められたプラセボ群 1 例については、治験薬を適用しなかったため、有効性評価が得られず FAS から除外した。

被験者の内訳について、治験実施計画書から逸脱した被験者、中止した被験者及びその理由について試験間及び投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

2.5.4.7 人口統計学的特性及びその他の特性

2.5.4.7.1 人口統計学的特性

000261 試験では FAS 68 例の平均年齢は 33.0 歳（範囲：20～44 歳）、平均肥満指数（BMI）は 27.12 kg/m^2 であった。初産婦は 67.6%（46/68 例）、経産婦は 32.4%（22/68 例）、経産婦の出産回数は 18 例が 1 回、4 例が 2 回であった。推定在胎期間は 273.6 日（範囲：261～286 日）であった。最も多かった分娩誘発の理由は、妊娠の継続が母体の危険を招くおそれがある場合（42.6%）であり、次いで妊娠糖尿病（14.7%）であった。ベースラインの BS の平均値は 2.3 点（範囲：0～4 点）であった。

000262 試験では FAS 113 例の平均年齢は 32.0 歳（範囲：20～44 歳）、BMI は 27.23 kg/m^2 であった。初産婦は 80.5%（91/113 例）、経産婦は 19.5%（22/113 例）、経産婦の出産回数は 17 例が 1 回、4 例が 2 回、1 例が 3 回であった。推定在胎期間は 288.6 日（範囲：287～292 日）であった。分娩誘発の理由は、全例で過期産予防であった。ベースラインの BS の平均値は 2.3 点（範囲：0～4 点）であった。

000261 試験に組み入れられた被験者はいずれも、子宮頸管熟化が医学的適応により必要な被験者、000262 試験に組み入れられた被験者は過期産予防の被験者であった。人口統計学的データ、ベーラインの特性について、妊娠週数及び分娩誘発の理由を除き、試験間でおおむね類似していた。

2.5.4.8 有効性の結果

本項では評価項目別に国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験の主な結果を比較するとともに、2 試験の併合解析の結果からも本剤の有効性を評価した。

2.5.4.8.1 子宮頸管熟化成功率

2.5.4.8.1.1 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（主要評価項目）

000261 試験及び 000262 試験の子宮頸管熟化成功した被験者の割合を表 2.5-7 に示した。

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。

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、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）。

表 2.5-7 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（FAS）（000261、000262）

	000261	000262	
	DVI	DVI	プラセボ
	N=68	N=57	N=56
被験者の割合[a] (95%CI)	57.4 (45.5,69.2)	48.9 (37.8,59.9)	14.5 (3.4,25.7)
群間差 (95%CI)	-	34.3 (18.6,50.0)	-
p値	-	<0.0001	-

000261 試験：ベースラインの BS を共変量、時点（治験薬適用後 3、6、9、12 時間）を固定効果とした反復測定の共分散分析モデル（共分散構造は無構造）
000262 試験：ベースラインの BS を共変量、投与群、時点（治験薬適用後 3、6、9、12 時間）、投与群と時点の交互作用項、出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインの BS（≤2、3≤）を固定効果とした反復測定の共分散分析モデル（共分散構造は無構造）
N：被験者数、-：該当なし
a：調整済み割合
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-1］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-1］から引用

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.5-8 に示した。

併合 FAS における適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合は、本剤併合群 53.6%（67/125 例）であり、プラセボ群の 14.3%（8/56 例）と比べて数値的に極めて高い割合であった。

表 2.5-8　　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（FAS）：併合解析

子宮頸管熟化成功した被験者, n (%)	000261	000262		併合	
	DVI	DVI	プラセボ	DVI 併合	計#
	N=68	N=57	N=56	N=125	N=181
不成功	29 (42.6)	29 (50.9)	48 (85.7)	58 (46.4)	106 (58.6)
成功	39 (57.4)	28 (49.1)	8 (14.3)	67 (53.6)	75 (41.4)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：被験者の割合
DVI 併合：000261 試験及び 000262 試験の本剤群を併合
#：000261 試験の本剤群及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群を併合
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.1.4］から引用

2.5.4.8.1.2　　初産婦の子宮頸管熟化成功率（副次評価項目）

000261 試験及び 000262 試験の子宮頸管熟化成功した初産婦の割合を表 2.5-9 に示した。

000261 試験の適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦の割合は 50.0%〔95%CI（35.2,64.8）〕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初産婦の割合は、本剤群 46.6%〔95%CI（34.4,58.7）〕、プラセボ群 13.9%〔95%CI（1.4,26.4）〕であった。プラセボ群との投与群間差は 32.7%〔95%CI（15.2,50.1）〕であり、本剤群の子宮頸管熟化成功した初産婦の割合は統計的に有意に多かった（p=0.0004）。

表 2.5-9　　適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦の割合（FAS）（000261、000262）

	000261	000262	
	DVI	DVI	プラセボ
	N=46	N=47	N=44
被験者の割合[a] (95%CI)	50.0 (35.2,64.8)	46.6 (34.4,58.7)	13.9 (1.4,26.4)
群間差(95%CI)	-	32.7 (15.2,50.1)	-
p値	-	0.0004	-

000261 試験：ベースラインの BS を共変量、時点（治験薬適用後 3、6、9、12 時間）を固定効果とした反復測定の共分散分析モデル（共分散構造は無構造）
000262 試験：ベースラインの BS を共変量、投与群、時点（治験薬適用後 3、6、9、12 時間）、投与群と時点の交互作用項、出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインの BS（≤2、3≤）を固定効果とした反復測定の共分散分析モデル（共分散構造は無構造）
N：被験者数、-：該当なし
a：調整済み割合
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-3］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-6］から引用

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.5-10 に示した。

併合 FAS における適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦の割合は、本剤併合群 48.4%（45/93 例）であり、プラセボ群の 13.6%（6/44 例）と比べて数値的に極めて高い割合であった。

表 2.5-10　適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦の割合（FAS）：併合解析

子宮頸管熟化成功した初産婦, n (%)	000261	000262		併合	
	DVI	DVI	プラセボ	DVI 併合	計#
	N=46	N=47	N=44	N=93	N=137
不成功	23 (50.0)	25 (53.2)	38 (86.4)	48 (51.6)	86 (62.8)
成功	23 (50.0)	22 (46.8)	6 (13.6)	45 (48.4)	51 (37.2)
計	46 (100.0)	47 (100.0)	44 (100.0)	93 (100.0)	137 (100.0)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：被験者の割合
DVI 併合：000261 試験及び 000262 試験の本剤群を併合
#：000261 試験の本剤群及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群を併合
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.2.3］から引用

2.5.4.8.1.3　経産婦の子宮頸管熟化成功率

000261 試験及び 000262 試験の子宮頸管熟化成功した経産婦の割合を表 2.5-11 に示した。

000261 試験の適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した経産婦の割合は 72.7%〔95%CI（52.1,93.3）〕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経産婦の割合は、本剤群 59.5%〔95%CI（29.6,89.5）〕、プラセボ群 17.1%〔95%CI（0.0,44.4）〕であった。プラセボ群との投与群間差は 42.5%〔95%CI（1.9,83.0）〕であり、本剤群の子宮頸管熟化成功した経産婦の割合は統計的に有意に多かった（p=0.0410）。

表 2.5-11　適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した経産婦の割合（FAS）（000261、000262）

	000261	000262	
	DVI	DVI	プラセボ
	N=22	N=10	N=12
被験者の割合 [a] (95%CI)	72.7 (52.1,93.3)	59.5 (29.6,89.5)	17.1 (0.0,44.4)
群間差(95%CI)	-	42.5 (1.9,83.0)	-
p 値	-	0.0410	-

000261 試験：ベースラインの BS を共変量、時点（治験薬適用後 3、6、9、12 時間）を固定効果とした反復測定の共分散分析モデル（共分散構造は無構造）
000262 試験：ベースラインの BS を共変量、投与群、出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインの BS（≤2、3≤）を固定効果とした共分散分析モデル （解析計画書に基づき、多変量解析モデルは収束しなかったため、単変量解析を実施した）
N：被験者数、-：該当なし
a：調整済み割合
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-3］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-6］から引用

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.5-12 に示した。

併合 FAS における適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した経産婦の割合は、本剤併合群 68.8%（22/32 例）であり、プラセボ群の 16.7%（2/12 例）と比べて数値的に極めて高い割合であった。

表 2.5-12　適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した経産婦の割合（FAS）：併合解析

	000261	000262		併合	
子宮頸管熟化成功した経産婦, n (%)	DVI N=22	DVI N=10	プラセボ N=12	DVI 併合 N=32	計# N=44
不成功	6 (27.3)	4 (40.0)	10 (83.3)	10 (31.3)	20 (45.5)
成功	16 (72.7)	6 (60.0)	2 (16.7)	22 (68.8)	24 (54.5)
計	22 (100.0)	10 (100.0)	12 (100.0)	32 (100.0)	44 (100.0)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：被験者の割合
DVI 併合：000261 試験及び 000262 試験の本剤群を併合
#：000261 試験の本剤群及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群を併合
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.2.7］から引用

2.5.4.8.2　BS の変化

2.5.4.8.2.1　適用後 12 時間時点における BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合（副次評価項目）

000261 試験及び 000262 試験の適用後 12 時間時点における BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合を表 2.5-13 に示した。

000261 試験の適用後 12 時間時点において BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合は 79.4%〔95%CI（69.5,89.3）〕であった。

000262 試験の適用後 12 時間時点において BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合は、本剤群 73.6%〔95%CI（61.6,85.6）〕、プラセボ群 30.5%〔95%CI（18.4,42.6）〕であった。プラセボ群との投与群間差は 43.1%〔95%CI（26.0,60.2）〕であり、本剤群の BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合は統計的に有意に多かった（p<0.0001）。

表 2.5-13　適用後 12 時間時点における BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合（FAS）（000261、000262）

	000261	000262	
	DVI N=68	DVI N=57	プラセボ N=56
被験者の割合 [a]（95%CI）	79.4 (69.5,89.3)	73.6 (61.6,85.6)	30.5 (18.4,42.6)
群間差 (95%CI)	-	43.1 (26.0,60.2)	-
p 値	-	<0.0001	-

000261 試験：ベースラインの BS を共変量、時点（治験薬適用後 3、6、9、12 時間）を固定効果とした反復測定の共分散分析モデル（共分散構造は無構造）
000262 試験：ベースラインの BS を共変量、投与群、時点（治験薬適用後 3、6、9、12 時間）、投与群と時点の交互作用項、出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインの BS（≤2、3≤）を固定効果とした反復測定の共分散分析モデル（共分散構造は無構造）
N：被験者数、-：該当なし
a：調整済み割合
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-3］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-6］から引用

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.5-14 に示した。

併合 FAS における適用後 12 時間時点において BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合は、本剤併合群 76.8%（96/125 例）であり、プラセボ群の 30.4%（17/56 例）と比べて数値的に極めて高い割合であった。

表 2.5-14　適用後 12 時間時点における BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合（FAS）：併合解析

ベースラインから BS≥3 増加した被験者, n (%)	000261	000262		併合	
	DVI N=68	DVI N=57	プラセボ N=56	DVI 併合 N=125	計# N=181
No	14 (20.6)	15 (26.3)	39 (69.6)	29 (23.2)	68 (37.6)
Yes	54 (79.4)	42 (73.7)	17 (30.4)	96 (76.8)	113 (62.4)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：被験者の割合
DVI 併合：000261 試験及び 000262 試験の本剤群を併合
#：000261 試験の本剤群及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群を併合
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.2.18］から引用

2.5.4.8.3　経腟分娩の割合

2.5.4.8.3.1　適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合（副次評価項目）

000261 試験及び 000262 試験の適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合を表 2.5-15 に示した。

000261 試験の適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合は 26.5%〔95%CI（15.8,37.2）〕であった。

000262 試験の適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合は、本剤群 24.6%〔95%CI（16.6,32.7）〕、プラセボ群 0.0%〔95%CI（0.0,8.1）〕であった。プラセボ群との投与群間差は 24.7%〔95%CI（13.2,36.1）〕であり、本剤群の割合は統計的に有意に多かった（p<0.0001）。

表 2.5-15　適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合（FAS）（000261、000262）

	000261	000262	
	DVI N=68	DVI N=57	プラセボ N=56
被験者の割合 [a] (95%CI)	26.5 (15.8,37.2)	24.6 (16.6,32.7)	0.0 (0.0,8.1)
群間差 (95%CI)	-	24.7 (13.2,36.1)	-
p 値	-	<0.0001	-

000261 試験：ベースラインの BS を共変量、時点（治験薬適用後 3、6、9、12 時間）を固定効果とした反復測定の共分散分析モデル（共分散構造は無構造）
000262 試験：ベースラインの BS を共変量、投与群、時点（治験薬適用後 3、6、9、12 時間）、投与群と時点の交互作用項、出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインの BS（≤2、3≤）を固定効果とした反復測定の共分散分析モデル（共分散構造は無構造）
N：被験者数、-：該当なし
a：調整済み割合
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-3］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-6］から引用

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.5-16 に示した。

併合 FAS における適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合は、本剤併合群 25.6%（32/125 例）であったが、プラセボ群では適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者はいなかった。

表 2.5-16　適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合（FAS）：併合解析

適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者, n (%)	000261	000262		併合	
	DVI N=68	DVI N=57	プラセボ N=56	DVI 併合 N=125	計# N=181
No	50 (73.5)	43 (75.4)	56 (100.0)	93 (74.4)	149 (82.3)
Yes	18 (26.5)	14 (24.6)	0	32 (25.6)	32 (17.7)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：被験者の割合
DVI 併合：000261 試験及び 000262 試験の本剤群を併合
#：000261 試験の本剤群及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群を併合
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.2.12］から引用

2.5.4.8.4　帝王切開の割合（初回入院期間）

2.5.4.8.4.1　初回入院期間中に帝王切開に至った被験者の割合

000261 試験及び 000262 試験の初回入院期間中に帝王切開に至った被験者の割合を表 2.5-17 に示した。

000261 試験の初回入院期間中に帝王切開を行った被験者の割合は 7.4%〔95%CI（1.0,13.7）〕であった。初回入院期間中に帝王切開を受けた被験者は 5 例であった。帝王切開を行った理由は治験薬抜去後に発現した有害事象発現であり、分娩過程停止 3 例、分娩誘発不成功 1 例、胎児心拍数異常 1 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

000262 試験の初回入院期間中に帝王切開を行った被験者の割合は、本剤群 18.7%〔95%CI（5.8,31.5）〕、プラセボ群 13.9%〔95%CI（1.6,26.3）〕であった。プラセボ群との投与群間差は 4.7〔95%CI（–10.8,20.2）〕であり、両群間に統計的な有意差は認められなかった（p=0.5477）。帝王切開を受けた被験者は本剤群 14 例、プラセボ群 11 例であった。帝王切開を行った理由は有害事象発現であり、胎児機能不全心拍パターン（本剤群 7 例、プラセボ群 3 例）、分娩停止（本剤群 2 例、プラセボ群 4 例）、分娩過程停止（本剤群 3 例、プラセボ群 4 例）、分娩誘発不成功（本剤群 1 例）、羊膜腔感染（本剤群 1 例）であった。本剤群 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。

表 2.5-17　　初回入院期間中に帝王切開に至った被験者の割合（FAS）（000261、000262）

	000261	000262	
	DVI	DVI	プラセボ
	N=68	N=57	N=56
被験者の割合 [a] (95%CI)	7.4 (1.0,13.7)	18.7 (5.8,31.5)	13.9 (1.6,26.3)
群間差 (95%CI)	-	4.7 (-10.8,20.2)	-
p 値	-	0.5477	-

000261 試験：割合と正規近似に基づく 95%CI
000262 試験：ベースラインの BS を共変量、投与群、出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインの BS（≤2、3≤）を固定効果とした共分散分析モデル
N：被験者数、-：該当なし
a：000262 試験は調整済み割合
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-3］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-6］から引用

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.5-18 に示した。

併合 FAS における初回入院期間中に帝王切開に至った被験者の割合は、本剤併合群 15.2%（19/125 例）、プラセボ群 19.6%（11/56 例）であり、プラセボ群と比べて本剤群の割合は同程度であった。

表 2.5-18　　初回入院期間中に帝王切開に至った被験者の割合（FAS）：併合解析

初回入院期間中に帝王切開に至った被験者, n (%)	000261	000262		併合	
	DVI	DVI	プラセボ	DVI 併合	計#
	N=68	N=57	N=56	N=125	N=181
No	63 (92.6)	43 (75.4)	45 (80.4)	106 (84.8)	151 (83.4)
Yes	5 (7.4)	14 (24.6)	11 (19.6)	19 (15.2)	30 (16.6)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：被験者の割合
DVI 併合：000261 試験及び 000262 試験の本剤群を併合
#：000261 試験の本剤群及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群を併合
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.2.24］から引用

2.5.4.8.5　　器械的頸管熟化処置の割合

2.5.4.8.5.1　　治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者の割合

000261 試験及び 000262 試験の治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者の割合を表 2.5-19 に示した。

000261 試験の治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者の割合は 16.2%〔95%CI（7.2,25.2）〕であった。

000262 試験の治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者の割合は、本剤群 24.1%〔95%CI（11.0,37.2）〕、プラセボ群 71.1%〔95%CI（58.3,84.0）〕であった。プラセボ群との投与群間差は–47.1%〔95%CI（–63.2,–30.9）〕であり、本剤群の割合は統計的に有意に少なかった（p<0.0001）。

表 2.5-19　治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者の割合（FAS）（000261、000262）

	000261	000262	
	DVI N=68	DVI N=57	プラセボ N=56
被験者の割合 [a] (95%CI)	16.2 (7.2,25.2)	24.1 (11.0,37.2)	71.1 (58.3,84.0)
群間差 (95%CI)	-	-47.1 (-63.2,-30.9)	-
p 値	-	<0.0001	-

000261 試験：割合と正規近似に基づく 95%CI
000262 試験：投与群、出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインの BS（≤2、3≤）を固定効果とした分散分析モデル
N：被験者数、-：該当なし
a：000262 試験は調整済み割合
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-3］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-6］から引用

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.5-20 に示した。

併合 FAS における治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者の割合は、本剤併合群 20.0%（25/125 例）であり、プラセボ群の 71.4%（40/56 例）と比べて数値的に極めて少なく、本剤併合群では 80.0%の被験者が治験薬抜去後に追加の器械的熟化処置が不要であった。

表 2.5-20　治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者の割合（FAS）：併合解析

治験薬抜去後に器械的熟化処置を実施した被験者, n (%)	000261	000262		併合	
	DVI N=68	DVI N=57	プラセボ N=56	DVI 併合 N=125	計# N=181
No	57 (83.8)	43 (75.4)	16 (28.6)	100 (80.0)	116 (64.1)
Yes	11 (16.2)	14 (24.6)	40 (71.4)	25 (20.0)	65 (35.9)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：被験者の割合
DVI 併合：000261 試験及び 000262 試験の本剤群を併合
#：000261 試験の本剤群及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群を併合
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.2.48］から引用

2.5.4.8.5.2　治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者における器械的頸管熟化処置時間

000261 試験の治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した 11 例の平均器械的頸管熟化処置時間（平均値）は 13.4 時間〔95%CI（8.8,18.0）〕であった。

000262 試験の治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した本剤群 14 例及びプラセボ群 40 例における器械的頸管熟化処置時間（調整済み平均値）は、本剤群 6.68 時間〔95%CI（2.79,10.57）〕、プラセボ群 11.90 時間〔95%CI（9.40,14.40）〕であった。プラセボ群との投与群間差は、–5.22 時間〔95%CI（–9.41,–1.04）〕であり、本剤群の処置時間は統計的に有意に短かった（p=0.0154）。

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果、併合 FAS における治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した本剤併合群 25 例及びプラセボ群 40 例の器械的頸管熟化処置時間（平均値±SD）は本剤併合群 9.926±6.1442 時間（範囲：0.67～22.22）であり、プラセボ群の 12.280±7.1505 時間（範囲：1.02～37.03）と比べて短かった。

2.5.4.8.6　子宮収縮薬の使用

2.5.4.8.6.1　治験薬抜去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合

000261 試験及び 000262 試験の治験薬抜去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合を表 2.5-21 に示した。

000261 試験の治験薬抜去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合は 63.2%〔95%CI（51.5,75.0）〕であった。

000262 試験の治験薬抜去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合は、本剤群 49.8%〔95%CI（37.5,62.2）〕、プラセボ群 87.1%〔95%CI（75.0,99.2）〕であった。プラセボ群との投与群間差は、–37.3%〔95%CI（–52.5,–22.1）〕であり、本剤群の割合は統計的に有意に少なかった（p<0.0001）。

表 2.5-21　治験薬抜去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合（FAS）（000261、000262）

	000261	000262	
	DVI	DVI	プラセボ
	N=68	N=57	N=56
被験者の割合 [a](95%CI)	63.2 (51.5,75.0)	49.8 (37.5,62.2)	87.1 (75.0,99.2)
群間差 (95%CI)	-	-37.3 (-52.5,-22.1)	-
p 値	-	<0.0001	-

000261 試験：割合と正規近似に基づく 95%CI
000262 試験：投与群、出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインの BS（≤2、3≤）を固定効果とした分散分析モデル
N：被験者数、-：該当なし
a：000262 試験は調整済み割合［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-3］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-6］から引用

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.5-22 に示した。

併合 FAS における治験薬抜去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合は、本剤併合群 59.2%（74/125 例）であり、プラセボ群の 91.1%（51/56 例）と比べて数値的に少なく、本剤併合群では 40.8%の被験者が子宮収縮薬を使用せずに胎児娩出に至った。

表 2.5-22　治験薬抜去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合（FAS）：併合解析

治験薬抜去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合, n (%)	000261	000262		併合	
	DVI N=68	DVI N=57	プラセボ N=56	DVI 併合 N=125	計# N=181
No	25 (36.8)	26 (45.6)	5 (8.9)	51 (40.8)	56 (30.9)
Yes	43 (63.2)	31 (54.4)	51 (91.1)	74 (59.2)	125 (69.1)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：被験者の割合
DVI 併合：000261 試験及び 000262 試験の本剤群を併合
#：000261 試験の本剤群及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群を併合
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.2.30］から引用

2.5.4.8.6.2　治験薬抜去後から胎児娩出までに使用された子宮収縮薬の投与量

000261 試験及び 000262 試験の治験薬抜去後から胎児娩出までに使用された子宮収縮薬の投与量を表 2.5-23 に示した。

000261 試験のオキシトシンの投与量（平均値）は 5.47 U〔95%CI（4.09,6.85）〕であった。PGE_2 は 1.33 mg〔95%CI（0.00,3.23）〕、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$（$PGF_{2\alpha}$）は 5.94 mg〔95%CI（4.62,7.26）〕であった。

000262 試験のオキシトシンの投与量（調整済み平均値）は、本剤群 2.52 U〔95%CI（0.44,4.61）〕、プラセボ群 4.90 U〔95%CI（3.31,6.49）〕であった。プラセボ群との投与群間差は–2.37 U〔95%CI（–4.58,–0.17）〕であり、本剤群の投与量は統計的に有意に少なかった（p=0.0355）。PGE_2 はプラセボ群のみで使用され、投与量は、6.75 mg〔95%CI（3.57,9.93）〕、$PGF_{2\alpha}$の投与量は、本剤群 7.00 mg〔95%CI（2.77,11.23）〕、プラセボ群 3.63 mg〔95%CI（0.00,10.10）〕であった。プラセボ群との投与群間差は 3.37 mg〔95%CI（–1.52,8.26）〕であり、両群間に統計的な有意差は認められなかった（p=0.1285）。

表 2.5-23　治験薬抜去後から胎児娩出までに使用された子宮収縮薬の投与量（FAS）（000261、000262）

	000261	000262	
	DVI	DVI	プラセボ
オキシトシン (U)	N=42	N=30	N=51
調整済み平均値 [a] (95%CI)	5.47 (4.09,6.85)	2.52 (0.44,4.61)	4.90 (3.31,6.49)
群間差 (95%CI)	-	-2.37 (-4.58,-0.17)	-
p 値	-	0.0355	-
PGE_2 (mg)	N=3	N=0	N=4
調整済み平均値 [a] (95%CI)	1.33 (0.00,3.23)		6.75 (3.57,9.93)
群間差 (95%CI)	-		-
p 値	-		-
$PGF_{2\alpha}$ (mg)	N=7	N=5	N=3
調整済み平均値 [a] (95%CI)	5.94 (4.62,7.26)	7.00 (2.77,11.23)	3.63 (0.00,10.10)
群間差 (95%CI)	-	3.37 (-1.52,8.26)	-
p 値	-	0.1285	-

000261 試験：平均と正規近似に基づく 95%CI
000262 試験：投与群、出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインの BS（≤2、3≤）を固定効果とした分散分析モデル
N：被験者数、-：該当なし
a：000261 試験は平均値
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-5］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-8］から引用

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.5-24 に示した。

併合 FAS における治験薬抜去後から胎児娩出までにオキシトシンを投与した被験者は、本剤併合群 72 例及びプラセボ群 51 例であり、そのオキシトシン投与量（平均値±SD）は本剤群 4.896±3.9106 U（範囲：0.05～20.00）であり、プラセボ群の 6.044±5.7467 U（範囲：0.02～37.68）と比べて低かった。

治験薬抜去後から胎児娩出までに PGE_2 を投与した被験者は、本剤併合群 3 例及びプラセボ群 4 例であり、その PGE_2 投与量（平均値±SD）は本剤群 1.333±0.7638 mg（範囲：0.50～2.00）であり、プラセボ群の 5.000±5.4924 mg（範囲：0.50～13.00）と比べて低かった。

治験薬抜去後から胎児娩出までに $PGF_{2\alpha}$ を投与した被験者は、本剤併合群 12 例及びプラセボ群 3 例であり、その $PGF_{2\alpha}$ 投与量（平均値±SD）は本剤群 6.129±1.9084 mg（範囲：3.00～9.00）であり、プラセボ群の 2.633±0.5508 mg（範囲：2.00～3.00）と比べて多かった。

表 2.5-24　　治験薬抜去後から胎児娩出までに使用された子宮収縮薬の投与量（FAS）：併合解析

	000261	000262		併合	
	DVI	DVI	プラセボ	DVI 併合	計#
オキシトシン (U)					
n	42	30	51	72	123
Mean (SD)	5.468 (4.4372)	4.095 (2.9101)	6.044 (5.7467)	4.896 (3.9106)	5.372 (4.7704)
Median	4.550	3.700	5.000	4.200	4.370
Min;max	0.08;20.00	0.05;10.70	0.02;37.68	0.05;20.00	0.02;37.68
PGE_2 (mg)					
n	3		4	3	7
Mean (SD)	1.333 (0.7638)		5.000 (5.4924)	1.333 (0.7638)	3.429 (4.3725)
Median	1.500		3.250	1.500	2.000
Min;max	0.50;2.00		0.50;13.00	0.50;2.00	0.50;13.00
$PGF_{2\alpha}$ (mg)					
n	7	5	3	12	15
Mean (SD)	5.936 (1.4279)	6.400 (2.6077)	2.633 (0.5508)	6.129 (1.9084)	5.430 (2.2361)
Median	6.000	6.000	2.900	6.000	6.000
Min;max	3.00;7.35	3.00;9.00	2.00;3.00	3.00;9.00	2.00;9.00
メチルエルゴメトリン錠 (mg)					
n			1		1
Mean (SD)			0.125		0.125
Median			0.125		0.125
Min;max			0.13;0.13		0.13;0.13

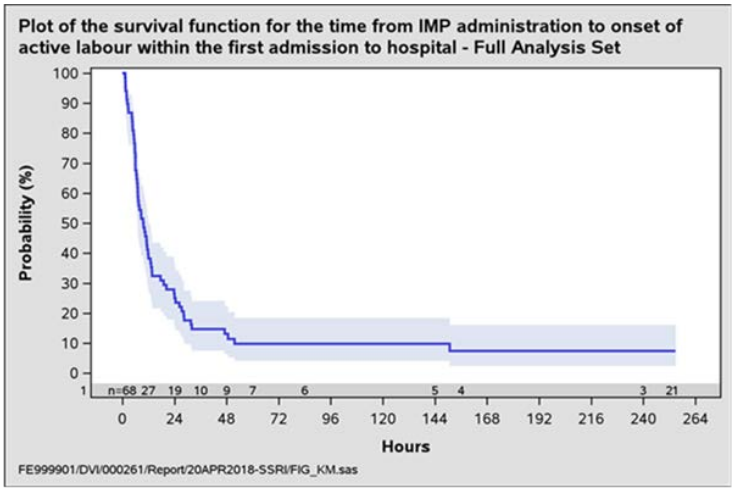
N：被験者数
DVI 併合：000261 試験及び 000262 試験の本剤群を併合
#：000261 試験の本剤群及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群を併合
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.2.36］から引用

2.5.4.8.7　　イベントまでの時間

2.5.4.8.7.1　　アクティブな分娩開始までの時間（副次評価項目）

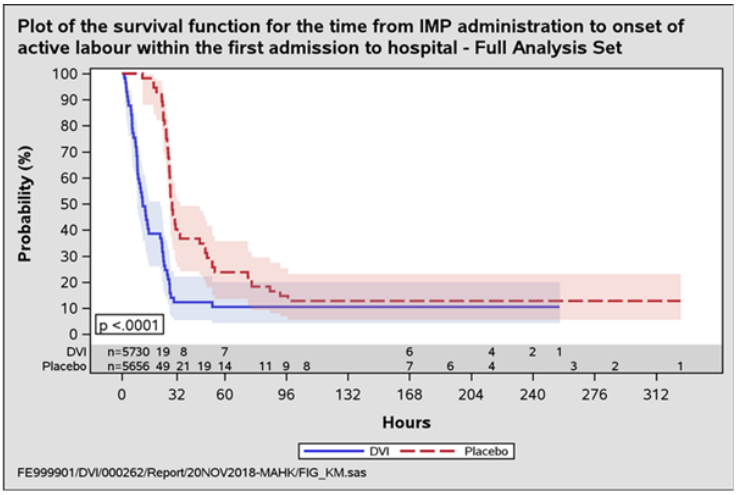
アクティブな分娩開始までの時間を図 2.5-7 及び図 2.5-8 に示した。

000261 試験の初回入院期間中の適用からアクティブな分娩開始までの時間の中央値は 9.65 時間〔95%CI（6.98,12.00）〕であり、被験者の 75%が適用から 24.25 時間以内にアクティブな分娩開始を認めた。000262 試験の初回入院期間中の適用からアクティブな分娩開始までの時間の中央値は本剤群 12.15 時間〔95%CI（9.08,22.42）〕、プラセボ群 29.33 時間〔95%CI（27.70,33.92）〕であった。本剤群の初回入院期間中の適用からアクティブな分娩開始までの時間はプラセボ群と比べて統計的に有意に短かった〔ハザード比：2.5252、95% CI（1.6791, 3.7977）、 p<0.0001〕。本剤群の被験者の 75%が適用から 25.20 時間以内、プラセボ群では 54.25 時間以内にアクティブな分娩開始を認めた。



［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-1］から引用

図 2.5-7　　初回入院期間中の適用からアクティブな分娩開始までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000261）



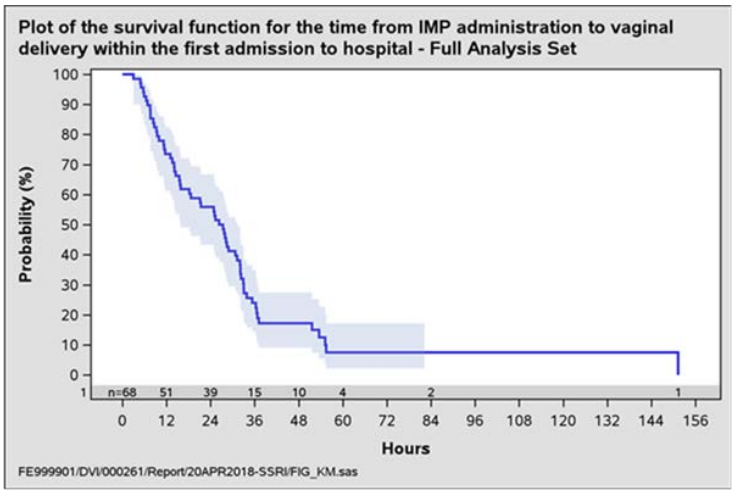
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 9-2］から引用

図 2.5-8　　初回入院期間中の適用からアクティブな分娩開始までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000262）

2.5.4.8.7.2　　経腟分娩までの時間

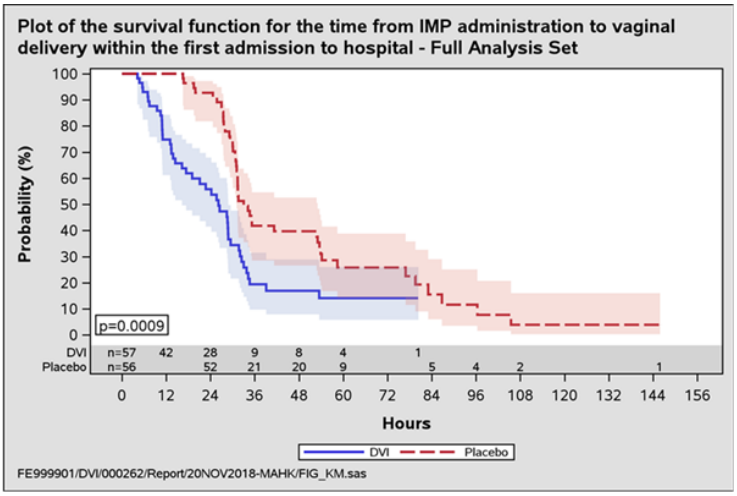
経腟分娩までの時間を図 2.5-9 及び図 2.5-10 に示した。

000261 試験の初回入院期間中の適用から経腟分娩までの時間の中央値は 26.86 時間〔95%CI（15.87,31.25）〕であった。000262 試験の初回入院期間中の適用から経腟分娩までの時間の中央値は本剤群 26.18 時間〔95%CI（16.30,28.83）〕、プラセボ群 33.02 時間〔95%CI（31.13,53.07）〕であった。本剤群の初回入院期間中の適用から経腟分娩までの時間は、プラセボ群と比べて統計的に有意に短かった〔ハザード比：2.5075、95% CI（1.6033, 3.9215）、p<0.0001〕。本剤群の被験者の 75%が適用から 33.80 時間以内、プラセボ群では 76.93 時間以内に経腟分娩に至った。



［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-2］から引用

図 2.5-9　　初回入院期間中の適用から経腟分娩までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000261）



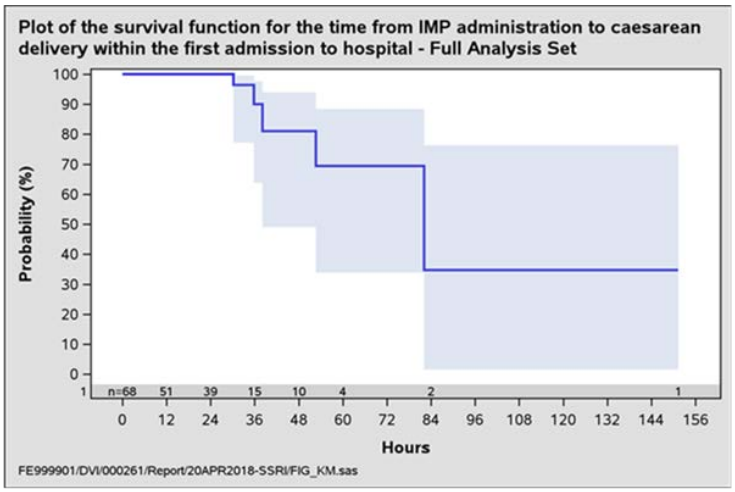
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 9-3］から引用

図 2.5-10　　初回入院期間中の適用から経腟分娩までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000262）

2.5.4.8.7.3　帝王切開までの時間

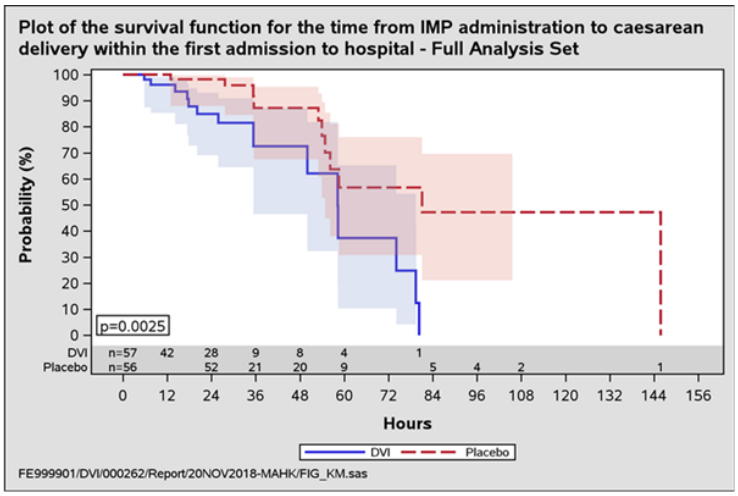
帝王切開までの時間を図 2.5-11 及び図 2.5-12 に示した。

000261 試験の初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間の中央値は 82.13 時間であった。000262 試験の初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間の中央値は本剤群 58.23 時間〔95%CI（35.40,79.40）〕、プラセボ群 81.12 時間〔95%CI（54.82,145.83）〕であった。本剤群の初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間は、プラセボ群と比べて統計的に有意に短かった〔ハザード比：3.8429、95% CI（1.6065, 9.1923）、p=0.0025〕。



［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-3］から引用

図 2.5-11　初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000261）



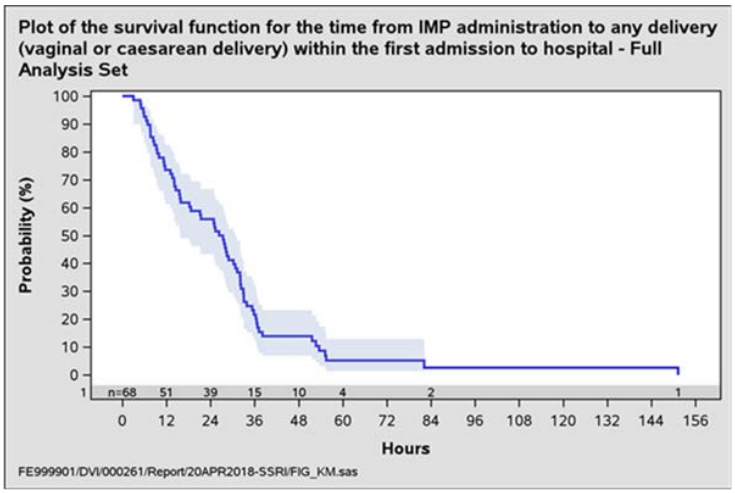
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 9-4］から引用

図 2.5-12　初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000262）

2.5.4.8.7.4 あらゆる分娩様式までの時間

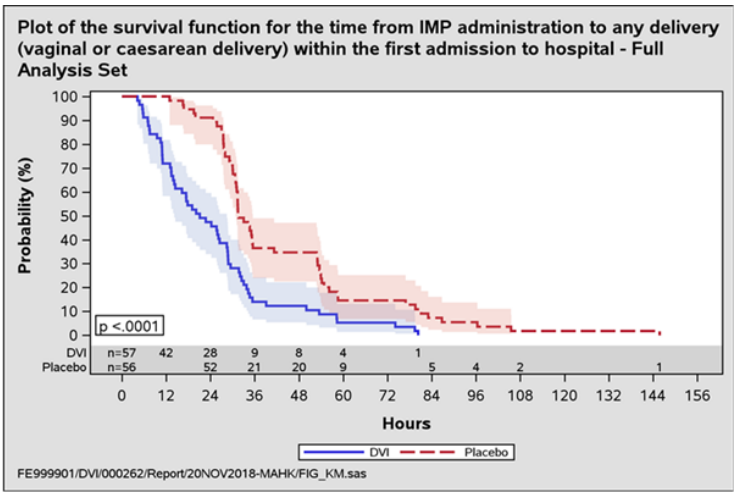
あらゆる分娩様式までの時間を図 2.5-13 及び図 2.5-14 に示した。

000261 試験の初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式での胎児娩出までの時間の中央値は 26.86 時間〔95%CI（15.87,30.75）〕であり、被験者の 75%が適用から 33.85 時間以内に分娩様式に関わらず出産した。000262 試験の初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式での胎児娩出までの時間の中央値は本剤群 21.12 時間〔95%CI（14.18,28.45）〕、プラセボ群 31.60 時間〔95%CI（30.85,35.50）〕であった。本剤群の初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式での胎児娩出までの時間は、プラセボ群と比べて統計的に有意に短かった〔ハザード比：2.7201、95% CI（1.8310, 4.0411）、p<0.0001〕。本剤群の被験者の 75%が適用から 32.03 時間以内、プラセボ群では 53.95 時間以内に分娩様式に関わらず出産した。



［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-4］から引用

図 2.5-13 初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式での胎児娩出までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000261）



［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 9-5］から引用

図 2.5-14 初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式での胎児娩出までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000262）

2.5.4.9　海外試験におけるジノプロストン膣内留置用製剤の有効性

海外試験の本剤の有効性については［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。海外試験のうち、Controlled Therapeutics 社が実施した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 試験から得られた本剤の成績については［2.7.3 臨床的有効性の概要］に抜粋して記載した。本剤適用後 12 時間の子宮頸管熟化成功率において、MISO-OBS-004 試験及び MISO-OBS-303 試験と国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験は同程度の成功率を示した。

2.5.4.10　有効性の結論

子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の妊婦を対象とした国内第Ⅲ相試験〔非盲検試験（000261）及びプラセボ対照二重盲検試験（000262）〕2 試験では、本剤の最長 12 時間の適用により、主要目的を達成し、副次的評価項目、その他の探索的評価項目でも一貫した有効性が認められた。また、これら 2 試験を併合した結果からも、本剤の高い有効性が示された。

国内第Ⅲ相試験の 2 試験（000261、000261）の対象被験者の妊娠週数は異なっており、000261 試験では、妊娠 37 週 0 日以上 41 週未満の妊婦、000262 試験では妊娠 41 週 0 日以上 41 週 6 日以下の妊婦を対象とした。妊娠 41 週未満の妊婦のうち、妊娠を継続するリスクがあると考えられる妊婦（妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群等）については、安全性を考慮して、非盲検試験である 000261 試験にて本剤の有効性を同じ評価項目を用いて検証した。000261 試験及び 000262 試験の主要評価項目、副次評価項目の全ての項目で同様の有効性が認められ、また、2 試験を併合した結果からも一貫して高い臨床効果が示されたことにより、妊娠 37 週から 41 週の広範な妊娠末期の妊婦に対して本剤が有効であると考えられた。

一方、帝王切開を受けた被験者の割合は、本剤併合群及びプラセボ群で同程度であった。

また、子宮頸管熟化成功率を初産婦及び経産婦で層別した場合、適用後 12 時間以内の子宮頸管熟化成功率は、初産婦と比べて経産婦で高かった。また、帝王切開を受けた被験者の割合も初産婦で高かった。初産婦及び経産婦で見られた差は、一般的に分娩過程で予測されているものである。

以上より、子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の日本人妊婦に対して、海外と同じ用法・用量で、本剤を最長 12 時間適用した結果、本剤の優れた有効性が確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた試験の概要

本剤の安全性は、閉経前の健康な女性を対象とした非盲検、国内第 I 相試験（000228）、妊娠末期（妊娠 37 週以上 41 週未満）の妊婦を対象とした非盲検、国内第Ⅲ相試験（000261）、妊娠末期（妊娠 41 週）の妊婦を対象としたプラセボ対照、二重盲検、国内第Ⅲ相試験（000262）を評価試験として評価した。

本項では、本剤の安全性を総合的に評価するため、個々の試験をそれぞれ評価し、また、対象被験者は異なるが、本剤の適用時間が同じである国内第Ⅲ相試験（000261、000262）を併合解析した結果を記載した。なお、国内第 I 相試験（000228）では、有害事象は認められなかった。

また、国内外で実施された臨床薬理試験 7 試験、二重盲検プラセボ対照試験 4 試験、実薬対照試験 3 試験、非盲検試験 3 試験、厚さ 1.1 mm の製剤を用いた非盲検試験及びその他の臨床薬理試験 8 試験、第Ⅳ相市販後調査 2 試験、第Ⅳ相市販後臨床試験 1 試験の計 28 試験を安全性の参考試験とし、［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

2.5.5.2 安全性モニタリングの方法

国内試験に共通する安全性評価として、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、身体的所見、腟内診等により有害事象の発現を確認した。

また、妊娠末期の妊婦を対象とした国内第Ⅲ相試験（000261、000262）に共通する安全性評価として、胎児評価のため CTG モニタリングを適用前 20 分間から適用期間の終了又は出産のいずれか早い時点まで継続して実施し、胎児機能不全及び子宮収縮について観察した。また、出産時に臍帯動脈血を採取し pH を測定した。新生児評価として、アプガースコア 1 分値及び 5 分値を記録し、NICU への入退室データを記録した。

有害事象名は、国際医薬用語集（MedDRA/J）Version 21.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で読み替えた。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）で発現した有害事象については以下の期間で評価した。

- 全ての有害事象：全試験期間で発現した有害事象（下記の有害事象の合計）
- 適用前の有害事象：適用前に発現した有害事象
- 適用期間中の有害事象：適用から治験薬抜去後 30 分までに発現した有害事象
- 治験薬抜去後分娩前の有害事象：治験薬抜去後 30 分から胎児娩出までに発現した有害事象
- 分娩後の有害事象：胎児娩出から試験終了時までに発現した有害事象
- 新生児の有害事象：試験終了時までの新生児に発現した有害事象

なお、胎児の安全性評価は出産前の被験者（母体）の安全性評価に含めた。

2.5.5.3 曝露状況及び人口統計学的特性

国内第Ⅰ相試験（000228）の安全性解析対象集団の日本人 10 例、非日本人 10 例の計 20 例に対し、治験薬を 1 回適用した。適用を中止した被験者はなく、各被験者の適用時間は 12 時間であった。

000261 試験の安全性解析対象集団 68 例の平均適用時間（平均値±SD）は 8.33±3.732 時間（範囲：1.4～12.3 時間）であった。適用時間> 9.25～12.25 時間の被験者が 47.1%であった。

000262 試験の安全性解析対象集団 113 例の平均適用時間（平均値±SD）は本剤群 8.78±3.484 時間（範囲：1.5～12.2 時間）、プラセボ群 11.63±1.432 時間（範囲：5.3～12.2 時間）であり、本剤群と比べてプラセボ群の平均適用時間が長く、適用時間> 9.25～12.25 時間の被験者が本剤群では 50.9%であったがプラセボ群では 94.6%であった。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団 181 例の平均適用期間（平均値±SD）は 9.49±3.418 時間（範囲：1.4～12.3 時間）であった。投与群別では、本剤併合群 8.54±3.613 時間であり、000262 試験のプラセボ群の 11.63±1.432 時間と比べて本剤併合群の平均適用時間は短かった。000261 試験及び 000262 試験の本剤群の平均適用時間は、同程度であった。

000261 試験では本剤群 68 例中 2 例が有害事象により治験薬を抜去した。1 例は中等度の胎児頻脈、別の 1 例は重度の胎児心拍数異常が発現したため、それぞれ適用後 3 時間 11 分及び適用後 1 時間 24 分に治験薬を抜去したが、いずれの事象も抜去後 5 分以内に消失した。000262 試験では本剤群 57 例中 1 例が重度の胎児機能不全心拍パターンが発現したため、適用後 5 時間 32 分に治験薬を抜去し、帝王切開により出産した。

2.5.5.4 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.4.1 国内第Ⅰ相試験

国内第Ⅰ相試験（000228）では有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.2 国内第Ⅲ相試験

2.5.5.4.2.1 全試験期間

000261 試験の安全性解析対象集団において、全試験期間の本剤群の有害事象の発現率は 95.6%（65/68 例）であった。最も発現率の高かった有害事象は、後陣痛 64.7%（44/68 例）であった。後陣痛の他に、発現率が 5%以上であった有害事象は、貧血、鉄欠乏性貧血、胎児機能不全心拍パターン、便秘、痔核、嘔吐、発熱、血圧上昇、低血糖、分娩後出血、新生児黄疸、遷延分娩、分娩過程停止、子宮出血であった。

000262 試験の安全性解析対象集団において、全試験期間の本剤群の有害事象の発現率は本剤群 93.0%（53/57 例）、プラセボ群 92.9%（52/56 例）であった。最も発現率の高かった有害事象は、後陣痛がそれぞれ 56.1%（32/57 例）及び 55.4%（31/56 例）であった。後陣痛の他に、発現率が 5%以上であった有害事象は、本剤群では、貧血、胎児機能不全心拍パターン、胎児一過性徐脈異常、便秘、痔核、発熱、子宮内感染、会陰損傷、胎児心拍数異常、代謝性アシドーシス、分娩後出血、新生児黄疸、分娩過程停止、胎位異常、子宮出血、プラセボ群では、貧血、胎児機能不全心拍パターン、便

秘、痔核、分娩後出血、新生児黄疸、分娩過程停止、分娩停止、子宮出血、新生児一過性頻呼吸であった。高頻度に認められた有害事象は両群で類似していた。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験ともに、高頻度に認められた有害事象は、分娩過程で一般的によく見られる事象であった。また、両試験ともに発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

なお、国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団では、全試験期間の有害事象の発現率は本剤併合群 94.4%（118/125 例）であった。

2.5.5.4.2.2　　適用期間

000261 試験の本剤群の有害事象の発現率は 11.8%（8/68 例）であった。適用期間に最も発現率の高かった有害事象は、悪心及び血圧上昇で各 2.9%（2/68 例）であった。重度の有害事象の発現率は、1.5%（1/68 例）であり、1 例に胎児心拍数異常が認められた。本事象は治験薬抜去 5 分後に消失し、治験薬との因果関係は否定されなかった。

000262 試験の本剤群の有害事象の発現率は 10.5%（6/57 例）であり、プラセボ群に有害事象は認められなかった。適用期間に最も発現率の高かった有害事象は、胎児一過性徐脈異常及び胎児機能不全心拍パターンで各 3.5%（2/57 例）であった。重度の有害事象の発現率は 1.8%（1/57 例）であり、1 例に胎児機能不全心拍パターン及び子宮収縮異常が認められた。当該被験者は、胎児機能不全心拍パターンが認められたため適用後 5 時間 32 分に治験薬を抜去し、帝王切開により出産した。治験薬との因果関係は否定されず、重篤な有害事象と判断された。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団では、本剤併合群の発現率は 11.2%（14/125 例）であった。適用期間で最も発現率の高かった有害事象は、胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン、悪心及び血圧上昇であり、各 1.6%（2/125 例）に報告され、その他の事象は各 0.8%（1/125 例）のみに報告された。発現率が 5%以上であった有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.2.3　　治験薬抜去後分娩前期間

000261 試験の本剤群の有害事象の発現率は 47.1%（32/68 例）であった。治験薬抜去後分娩前期間に最も発現率の高かった有害事象は、遷延分娩 13.2%（9/68 例）であり、その他に発現率 5%以上であった有害事象は胎児機能不全心拍パターン 7.4%（5/68 例）、分娩過程停止 7.4%（5/68 例）、発熱 5.9%（4/68 例）であった。重度の有害事象の発現率は 7.4%（5/68 例）であり、貧血、羊膜腔感染、子宮内感染、胎児心拍数異常、分娩誘発不成功、遷延分娩、肩甲難産が各 1.5%（1/68 例）であった。

000262 試験の有害事象の発現率は、本剤群 47.4%（27/57 例）、プラセボ群 51.8%（29/56 例）であった。治験薬抜去後分娩前期間に最も発現率の高かった有害事象は胎児機能不全心拍パターンであり、本剤群 19.3%（11/57 例）及びプラセボ群 21.4%（12/56 例）であった。その他にいずれかの投与群で発現率 5%以上であった有害事象は、分娩過程停止（それぞれ 7.0%及び 8.9%）、分娩停止（それぞれ 3.5%及び 7.1%）、胎児一過性徐脈異常（それぞれ 5.3%及び 1.8%）、胎位異常（それぞれ 5.3%及び 0.0%）であった。重度の有害事象の発現率は、本剤群 17.5%（10/57 例）、プラセボ群 8.9%（5/56 例）であり、胎児機能不全心拍パターンがそれぞれ 8.8%（5/57 例）及び 5.4%（3/56 例）、分娩過程停止が

それぞれ 5.3%（3/57 例）及び 1.8%（1/56 例）、分娩停止が 3.5%（2/57 例）及び 1.8%（1/56 例）であった。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団では、有害事象の発現率は本剤併合群 47.2%（59/125 例）であった。治験薬抜去後分娩前期間で最も発現率の高かった有害事象として、胎児機能不全心拍パターンが本剤併合群 12.8%（16/125 例）に発現し、本剤併合群の発現率は 000262 試験のプラセボ群と比べて低かった。胎児機能不全心拍パターンの他に、発現率が 5%以上の有害事象は、本剤併合群では、分娩過程停止、遷延分娩であり、プラセボ群では、分娩過程停止、分娩停止であった。

2.5.5.4.2.4　　分娩後期間

000261 試験の本剤群の有害事象の発現率は 85.3%（58/68 例）であった。分娩後期間に最も発現率の高かった有害事象は、後陣痛 63.2%（43/68 例）であり、その他に発現率 5%以上であった有害事象は貧血 20.6%（14/68 例）、分娩後出血 19.1%（13/68 例）、便秘 10.3%（7/68 例）、痔核 10.3%（7/68 例）、鉄欠乏性貧血 5.9%（4/68 例）、子宮出血 5.9%（4/68 例）であった。重度の有害事象の発現率は 5.9%（4/68 例）であり、貧血が 2.9%（2/68 例）、動脈損傷、C-反応性蛋白増加、分娩後出血、子宮出血が 1.5%（1/68 例）であった。

000262 試験の有害事象の発現率は、本剤群 87.7%（50/57 例）、プラセボ群 82.1%（46/56 例）であった。分娩後期間に最も発現率の高かった有害事象は、後陣痛であり、本剤群 56.1%（32/57 例）及びプラセボ群 55.4%（31/56 例）であった。その他にいずれかの投与群で発現率 5%以上であった有害事象は、貧血（それぞれ 36.8%及び 39.3%）、分娩後出血（それぞれ 17.5%及び 21.4%）、便秘（それぞれ 12.3%及び 12.5%）、痔核（それぞれ 8.8%及び 7.1%）、子宮出血（それぞれ 5.3%及び 7.1%）、会陰損傷（それぞれ 5.3%及び 3.6%）であった。重度の有害事象は、本剤群には認められず、プラセボ群の発現率は 3.6%（2/56 例）であり、動脈損傷及び会陰損傷が各 1.8%（1/56 例）であった。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団では、有害事象の発現率は本剤併合群 86.4%（108/125 例）であった。分娩後期間で最も発現率の高かった有害事象は、後陣痛がそれぞれ 60.0%（75/125 例）に発現し、発現率は 000262 試験のプラセボ群と同程度であった。後陣痛の他に、発現率が 5%以上の有害事象は、本剤併合群では、貧血、便秘、痔核、分娩後出血、子宮出血であり、プラセボ群では、貧血、便秘、痔核、分娩後出血、子宮出血であった。

2.5.5.4.2.5　　新生児期間

000261 試験の本剤群の有害事象の発現率は、36.8%（25/68 例）であった。新生児で最も発現率の高かった有害事象は、新生児黄疸 16.2%（11/68 例）であり、その他に発現率 5%以上であった有害事象は低血糖 7.4%（5/68 例）であった。重度の有害事象は認められなかった。

000262 試験の有害事象の発現率は、本剤群 36.8%（21/57 例）、プラセボ群 26.8%（15/56 例）であった。新生児で最も発現率の高かった有害事象は、新生児黄疸であり、本剤群 10.5%（6/57 例）及びプラセボ群 8.9%（5/56 例）であった。その他にいずれかの投与群で発現率 5%以上であった有害事象は、新生児一過性頻呼吸（それぞれ 3.5%及び 5.4%）、便秘（それぞれ 0.0%及び 5.4%）、代謝性アシドーシス（それぞれ 5.3%及び 0.0%）であった。重度の有害事象の発現率は、本剤群及びプラセボ群

ともにそれぞれ 1.8%（1/57 例）及び 1.8%（1/56 例）であり、本剤群では新生児仮死、プラセボ群では四肢奇形が認められた。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団では、有害事象の発現率は本剤併合群 36.8%（46/125 例）であった。新生児で最も発現率の高かった有害事象として、新生児黄疸が本剤併合群 13.6%（17/125 例）に発現し、発現率は 000262 試験のプラセボ群と同程度であったが、わずかに本剤群で高かった。新生児黄疸の他に、発現率が 5%以上の有害事象は認められなかった。

2.5.5.5 副作用

2.5.5.5.1 国内第Ⅰ相試験

国内第Ⅰ相試験（000228）では有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.2 国内第Ⅲ相試験

2.5.5.5.2.1 全試験期間

000261 試験の安全性解析対象集団において、全試験期間の本剤群の副作用の発現率は 8.8%（6/68 例）であり、発熱 2.9%（2/68 例）、胎児機能不全心拍パターン、胎児頻脈、悪心、血圧上昇、胎児心拍数異常が各 1.5%（1/68 例）であった。重度の副作用は 1 例に発現した胎児心拍数異常であった。当該被験者は経腟分娩にて出産し、事象は回復した。

000262 試験の安全性解析対象集団において、全試験期間の本剤群の副作用の発現率は 8.8%（5/57 例）であり、プラセボ群に副作用は認められなかった。本剤群に胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン、腹部膨満、代謝性アシドーシス、妊娠高血圧、子宮収縮異常、子宮出血が各 1.8%（1/57 例）に認められた。重度の副作用は、1 例に発現した胎児機能不全心拍パターン及び子宮収縮異常であった。当該被験者は帝王切開にて出産し、事象は回復した。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団において、全試験期間の副作用の発現率は本剤併合群で 8.8%（11/125 例）であった。

2.5.5.5.2.2 適用期間

000261 試験の本剤群の副作用の発現率は 4.4%（3/68 例）であり、胎児頻脈、悪心、発熱、胎児心拍数異常が各 1.5%（1/68 例）であった。重度の副作用は、1 例に発現した胎児心拍数異常であり、治験薬抜去 5 分後に消失した。当該被験者は経腟分娩にて出産した。発現した副作用はいずれも回復した。

000262 試験の本剤群の副作用の発現率は 7.0%（4/57 例）であり、プラセボ群に副作用は認められなかった。本剤群に、胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン、腹部膨満、妊娠高血圧、子宮収縮異常が各 1.8%（1/57 例）に認められた。重度の副作用は、1 例に発現した胎児機能不全心拍パターン及び子宮収縮異常であった。当該被験者は胎児機能不全心拍パターン発現のため、治験薬を抜去し、その後帝王切開により出産した。発現した副作用はいずれも回復した。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団において、適用期間の副作用の発現率は、本剤併合群で 5.6%（7/125 例）であった。

2.5.5.5.2.3 治験薬抜去後分娩前期間

000261 試験の本剤群の副作用の発現率は 4.4%（3/68 例）であり、胎児機能不全心拍パターン、発熱、血圧上昇が各 1.5%（1/68 例）であった。重度の副作用はなかった。1 例に発現した胎児機能不全心拍パターンの重症度は中等度であり、転帰は回復であった。

000262 試験に副作用は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団において、治験薬抜去後分娩前期間の副作用の発現率は、本剤併合群で 2.4%（3/125 例）であった。

2.5.5.5.2.4 分娩後期間

000261 試験に副作用は認められなかった。

000262 試験の本剤群の副作用の発現率は 1.8%（1/57 例）であり、プラセボ群では認められなかった。1 例に発現した子宮出血の重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団において、分娩後期間の副作用の発現率は、本剤併合群で 0.8%（1/125 例）であった。

2.5.5.5.2.5 新生児期間

000261 試験に副作用は認められなかった。

000262 試験の本剤群の副作用の発現率は 1.8%（1/57 例）であり、プラセボ群では認められなかった。1 例に発現した代謝性アシドーシスの重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団において、新生児期間の副作用の発現率は、0.8%（1/125 例）であった。

2.5.5.6 特に注目すべき有害事象（胎児機能不全及び子宮収縮に関連した有害事象）

特に注目すべき有害事象として、分娩誘発剤全般に懸念されている事象である子宮過剰刺激、胎児機能不全心拍パターン、胎児に影響する異常分娩（子宮過剰刺激と胎児機能不全が併発）について要約した。

2.5.5.6.1 子宮過剰刺激

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験ともに、子宮過剰刺激は認められなかった。

2.5.5.6.2 胎児機能不全心拍パターン

胎児機能不全心拍パターンの発現率を表 2.5-25 に示した。

000261 試験では、胎児機能不全心拍パターンの本剤群の発現率は 7.4%（5/68 例）であり、いずれも治験薬抜去後分娩前期間に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は初産婦 1 例に認められた中等度の事象であり、当該被験者は経腟分娩により出産した。その他の事象も重症度は軽度又は中等度であり、回復が認められた。重篤な有害事象として報告された胎児機能不全心拍パターンはなかった。

000262 試験では、胎児機能不全心拍パターンの発現率は、本剤群 22.8%（13/57 例）、プラセボ群 21.4%（12/56 例）であった。適用期間では、本剤群の 2 例に認められ、その他の事象は治験薬抜去後分娩前期間に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、適用期間に本剤群の初産婦 1 例に認められた重度の事象であり、適用後 5 時間 32 分に治験薬を抜去し、当該被験者は帝王切開により出産した。本事象は重篤な有害事象として報告された。なお、当該被験者の児のアプガースコア 5 分値は 9 点、臍帯動脈の pH は 7.104 であった。重度の胎児機能不全心拍パターンが本剤群 6 例及びプラセボ群 3 例に認められたがいずれも転帰は回復であった。重篤な有害事象として報告された胎児機能不全心拍パターンの発現率は適用期間で本剤群 3.5%（2/57 例）、治験薬抜去後分娩前期間で本剤群 8.8%（5/57 例）及びプラセボ群 5.4%（3/56 例）であった。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団における胎児機能不全心拍パターンの発現率は、本剤併合群 14.4%（18/125 例）であり、本剤併合群の発現率は 000262 試験のプラセボ群より低かった。そのうち、重症度が重度であった胎児機能不全心拍パターンの発現率は本剤併合群 4.8%（6/125 例）であり、000262 試験のプラセボ群と同程度であった。

重篤な有害事象として報告された胎児機能不全心拍パターンの発現率は、本剤併合群 5.6%（7/125 例）であり、000262 試験のプラセボ群と同程度であった。

表 2.5-25　　注目すべき有害事象：胎児機能不全心拍パターン（併合安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			000262 プラセボ (N=56)			併合 DVI 併合 (N=125)			併合 計# (N=181)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
心臓障害	5	(7.4)	5	13	(22.8)	13	12	(21.4)	15	18	(14.4)	18	30	(16.6)	33
胎児機能不全心拍パターン	5	(7.4)	5	13	(22.8)	13	12	(21.4)	15	18	(14.4)	18	30	(16.6)	33

N：被験者数
n：発現した被験者数
%：被験者の割合
E：発現件数
#：000261 試験及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群の合計
MedDRA/J Ver 21.0
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.76］から引用

2.5.5.6.3　　胎児に影響する異常分娩

胎児に影響する異常分娩の発現率を表 2.5-26 に示した。

000261 試験では胎児に影響する異常分娩は認められなかった。

000262 試験では、胎児に影響する異常分娩の発現率は、プラセボ群では 1.8%（1/56 例）であり、本剤群では認められなかった。中等度の事象であり、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。重篤な有害事象として報告された胎児に影響する異常分娩はなかった。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団における胎児に影響する異常分娩は、本剤併合群には認められなかった。

表 2.5-26　　注目すべき有害事象：胎児に影響する異常分娩（併合安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			000262 プラセボ (N=56)			併合 DVI 併合 (N=125)			併合 計# (N=181)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
妊娠、産褥および周産期の状態	0			0			1	(1.8)	2	0			1	(0.6)	2
胎児に影響する異常分娩	0			0			1	(1.8)	2	0			1	(0.6)	2

N：被験者数
n：発現した被験者数
%：被験者の割合
E：発現件数
#：000261 試験及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群の合計
MedDRA/J Ver 21.0
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.79］から引用

2.5.5.7　　重篤な有害事象

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）で死亡は認められなかった。

000261 試験では、全試験期間の重篤な有害事象の本剤群の発現率は、29.4%（20/68 例）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

適用期間に重篤な有害事象は発現しなかった。

治験薬抜去後分娩前期間の重篤な有害事象の本剤群の発現率は、10.3%（7/68 例）であり、分娩過程停止 5.9%（4/68 例）、子宮内感染、胎児心拍数異常、分娩誘発不成功、肩甲難産が各 1.5%（1/68 例）であった。重症度が重度であった事象は、各 1 例に報告された肩甲難産、子宮内感染、胎児心拍数異常、分娩誘発不成功であった。

分娩後期間の重篤な有害事象の本剤群の発現率は、7.4%（5/68 例）であり、貧血、妊娠貧血、動脈損傷、C-反応性蛋白増加、分娩後出血が各 1.5%（1/68 例）であった。重症度が重度であった事象は、各 1 例に報告された動脈損傷、C-反応性蛋白増加、分娩後出血であった。

新生児に発現した重篤な有害事象の本剤群の発現率は、17.6%（12/68 例）であり、新生児黄疸 11.8%（8/68 例）、吐血、感染、低出生体重児、新生児体重増加不良、選択的摂食障害、新生児呼吸不全が各 1.5%（1/68 例）であった。重症度が重度であった事象はなかった。

000262 試験では、全試験期間の重篤な有害事象の発現率は、本剤群 38.6%（22/57 例）、プラセボ群 32.1%（18/56 例）であった。

適用期間の重篤な有害事象の発現率は、本剤群の胎児機能不全心拍パターン 3.5%（2/57 例）であった。そのうち 1 例は、重度の胎児機能不全心拍パターンにより、適用後 5 時間 32 分に治験薬を抜去し、その後帝王切開により出産した。本事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。別の 1 例では中等度の胎児機能不全心拍パターンがが治験薬抜去後 12 分に発現し、本事象は治験薬との因果関係は否定された。その後、当該被験者は帝王切開により出産した。

治験薬抜去後分娩前期間の重篤な有害事象の発現率は、本剤群 21.1%（12/57 例）、プラセボ群 19.6%（11/56 例）であり、胎児機能不全心拍パターンがそれぞれ 8.8%（5/57 例）及び 5.4%（3/56 例）、分娩過程停止がそれぞれ 5.3%（3/57 例）及び 7.1%（4/56 例）、分娩停止がそれぞれ 3.5%（2/57 例）及び 7.1%（4/56 例）、羊膜腔感染及び分娩誘発不成功が本剤群の各 1.8%（1/57 例）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。重症度が重度であった事象は、本剤群 4 例及びプラセボ群 2 例に報告された胎児機能不全心拍パターン、本剤群 3 例及びプラセボ群 1 例に報告された分娩過程停止、本剤群 2 例及びプラセボ群 1 例に報告された分娩停止であった。

分娩後期間の重篤な有害事象の発現率は、本剤群 1.8%（1/57 例）、プラセボ群 3.6%（2/56 例）であり、処置後血腫が本剤群 1.8%（1/57 例）、動脈損傷及び会陰損傷がプラセボ群に各 1.8%（1/56 例）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。重症度が重度であった事象は、プラセボ群 2 例にそれぞれ報告された動脈損傷及び会陰損傷であった。

新生児に発現した重篤な有害事象の発現率は、本剤群 17.5%（10/57 例）、プラセボ群 8.9%（5/56 例、新生児黄疸が本剤群 10.5%（6/57 例）、プラセボ群 1.8%（1/56 例）、陰嚢水瘤がそれぞれ 1.8%（1/57 例）及び 1.8%（1/56 例）、乳児無呼吸、新生児仮死及び気胸が本剤群の各 1.8%（1/57 例）、四肢奇形、新生児高ビリルビン血症及び感染予防がプラセボ群の各 1.8%（1/56 例）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。ほとんどの事象の転帰が回復であった。重症度が重度であった事象は、本剤群 1 例に報告された新生児仮死、プラセボ群 1 例に報告された四肢奇形であったがいずれも転帰は回復であった。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団において、全試験期間の重篤な有害事象の発現率は本剤併合群 33.6%（42/125 例）であった。全試験期間で本剤併合群で最も高頻度に発現した重篤な有害事象は、新生児黄疸 11.2%（14/125 例）であり、その他に本剤併合群の 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、胎児機能不全心拍パターン、分娩過程停止、分娩停止、分娩誘発不成功であった。

適用期間の重篤な有害事象は、本剤併合群の 1.6%（2/125 例）に認められた。

治験薬抜去後分娩前期間の重篤な有害事象の発現率は、本剤併合群 15.2%（19/125 例）であった。本剤併合群の 2 例（1.6%）以上に認められた重篤な有害事象は、分娩過程停止、胎児機能不全心拍パターン、分娩停止、分娩誘発不成功であった。発現した重篤な有害事象は全て治験薬との因果関係を否定された。

分娩後期間の重篤な有害事象の発現率は、本剤併合群 4.8%（6/125 例）であった。本剤併合群の 2 例（1.6%）以上に発現した重篤な有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。発現した重篤な有害事象は全て治験薬との因果関係を否定された。

新生児の重篤な有害事象の発現率は、本剤併合群 17.6%（22/125 例）であった。最も高頻度に発現した有害事象は本剤併合群の新生児黄疸 11.2%（14/125 例）であった。その他に 2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。発現した重篤な有害事象は全て治験薬との因果関係を否定された。

2.5.5.8　　中止に至った有害事象

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験ともに試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

000261 試験で本剤の適用中止（抜去）に至った有害事象は 2 例に認められた。中等度の胎児頻脈、重度の胎児心拍数異常により、それぞれ適用後 3 時間 11 分、適用後 1 時間 24 分に本剤を抜去し、どちらの事象も抜去後 5 分以内に消失した。

000262 試験で本剤の適用中止（抜去）に至った有害事象は、本剤群の 1 例に認められた。重度の胎児機能不全心拍パターンにより、適用後 5 時間 32 分に本剤を抜去した。抜去後、帝王切開により出産し、児のアプガースコア 5 分値は 9、臍帯動脈の pH は 7.104 であった。この児には副作用として軽度の代謝性アシドーシスが認められたが回復し、母子ともに予後は良好であった。

2.5.5.9　　臨床検査値

国内第Ⅰ相試験（000228）の閉経前の健康な女性の臨床検査値は、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目について、臨床的に問題となるベースラインからの変動は認められなかった。臨床検査に関連した有害事象は発現しなかった。

血液学的検査に関連した有害事象として、000261 試験では、試験期間を通して、血液学的検査に関連した有害事象として、貧血、鉄欠乏性貧血、妊娠貧血が認められた。000262 試験では、試験期間を通して、血液学的検査に関連した有害事象として、貧血、鉄欠乏性貧血が認められた。

血液生化学検査に関連した有害事象は、000261 試験では認められなかった。000262 試験では、本剤群にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、プラセボ群にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験の血液学的検査及び血液生化学検査に関連した有害事象について治験薬との因果関係は全ての事象で否定された。血液学的検査項目の異常変動は、出産過程でよく見られる事象である。なお、国内第Ⅲ相試験（000261、000262）では、臨床検査は各実施医療機関で測定し、非妊婦の基準値に基づき評価した。また、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、試験間及び投与群間で臨床的に意義のある差は認められず、本剤に起因した臨床検査値の異常変動による有害事象の発現は極めて低いと考えられる。

2.5.5.10　バイタルサイン

国内第Ⅰ相試験（000228）の閉経前の健康な女性のバイタルサインについて、臨床的に問題となるベースラインからの変動は認められなかった。バイタルサインに関連した有害事象も発現しなかった。

000261 試験では、バイタルサインに関連した有害事象として、血圧上昇及び発熱が認められた。本剤群各 1 例に認められた血圧上昇及び発熱は治験薬との因果関係を否定されなかった。新生児のアプガースコア 5 分値（平均値±SD）は、9.1±0.53（範囲：7～10）であった。アプガースコア 5 分値が 7 未満の新生児は認められなかった。新生児の臍帯動脈の pH（平均値±SD）は、7.3110±0.05907（範囲：7.094～7.446）であった。新生児 1 例に、臍帯動脈の pH が≥7.0～<7.1 が報告された。当該新生児のアプガースコア 1 及び 5 分値はいずれも 9 であった。NICU への 24 時間以上の入室率は 8.8%（6/68 例）であった。

000262 試験では、バイタルサインに関連した有害事象として、000262 試験では発熱、妊娠高血圧、高血圧、血圧上昇、低血圧、子癇前症が報告された。そのうち、本剤群 1 例に認められた妊娠高血圧は治験薬との因果関係を否定されなかった。新生児のアプガースコア 5 分値（平均値±SD）は、本剤群 9.1±0.55（範囲：7～10）、プラセボ群 9.1±0.50（範囲：8～10）であった。アプガースコア 5 分値が 7 未満の新生児は両群ともに認められなかった。新生児の臍帯動脈の pH（平均値±SD）は、本剤群 7.2613±0.07996（範囲：7.042～7.419）、プラセボ群 7.2871±0.06396（範囲：7.083～7.393）であった。新生児 4 例に、臍帯動脈の pH≥7.0～<7.1 が報告された。4 例のうち、本剤群の 1 例のアプガースコア 5 分値は 7 であったが、その他の 3 例のアプガースコア 5 分値はいずれも 9 であった。NICU への 24 時間以上の入室率は本剤群 7.0%（4/57 例）、プラセボ群 5.4%（3/56 例）であった。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験ともにバイタルサインについて、ベースラインから臨床的に問題となる変動は認められなかった。バイタルサインに関連した有害事象は全て軽度又は中等度の事象であった。本剤に起因したバイタルサインに関連した有害事象の発現は少ないと考えられた。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団の本剤併合群において、新生児のアプガースコア 5 分値（平均値±SD）は 9.1±0.53（範囲：7～10）、新生児の臍帯動脈の pH（平均値±SD）は 7.2883±0.07341（範囲：7.042～7.446）、NICU への 24 時間以上の入室率は 8.0%（10/125 例）であった。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験ともにアプガースコア、臍帯動脈の pH 評価、NICU への入室率についても、試験間及び投与群間で臨床的に意義のある差は認められず、本剤を適用した妊婦が出産した新生児に本剤に起因する有害事象及び安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.11　投与量、投与方法、投与期間と有害事象との関連性

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の 2 試験の本剤の用法・用量は同一であった。2 試験ともに、子宮頸管熟化の必要な妊婦に対し、治験薬を後腟円蓋の子宮頸部間近まで横方向に最長 12 時間適用した。被験者には適用後 30 分間、臥位を保たせた。

被験者、胎児及び新生児に対する安全性を評価するため、発現した有害事象について、以下の期間で評価した。なお、胎児の安全性評価は出産前の被験者（母体）の安全性評価に含めた。

- 全ての有害事象：全試験期間で発現した有害事象（下記の有害事象の合計）
- 適用前の有害事象：適用前に発現した有害事象
- 適用期間中の有害事象：適用から治験薬抜去後 30 分までに発現した有害事象
- 治験薬抜去後分娩前の有害事象：治験薬抜去後 30 分から胎児娩出までに発現した有害事象
- 分娩後の有害事象：胎児娩出から試験終了時までに発現した有害事象
- 新生児の有害事象：試験終了時までの新生児に発現した有害事象

その結果、国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の 2 試験において、試験期間を通して、被験者、胎児及び新生児の死亡は認められなかった。また、試験中止に至った有害事象も認められなかった。

各試験の期間別の有害事象一覧を［2.7.4 臨床的安全性の概要］に示し、個々の有害事象について［2.7.6 個々の試験のまとめ］に叙述した。

2.5.5.11.1　期間別有害事象

2.5.5.11.1.1　適用期間

適用期間では、有害事象の発現率は、000261 試験の本剤群 11.8%（8/68 例）、000262 試験の本剤群 10.5%（6/57 例）、2 試験の本剤併合群では 11.2%（14/125 例）であった。000262 試験のプラセボ群に有害事象は認められなかった。

そのうち副作用の発現率は、000261 試験の本剤群 4.4%（3/68 例）、000262 試験の本剤群 7.0%（4/57 例）、2 試験の本剤併合群では 5.6%（7/125 例）であった。000261 試験では、胎児頻脈、悪心、発熱、胎児心拍数異常が各 1 例に報告され、そのうち重度の副作用は、1 例に発現した胎児心拍数異常であり、当該被験者は経腟分娩にて出産した。000262 試験では、胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン、腹部膨満、妊娠高血圧、子宮収縮異常が各 1 例に報告され、そのうち重度の副作用は、1 例に発現した胎児機能不全心拍パターン及び子宮収縮異常であった。当該被験者は治験薬を抜去し、その後帝王切開により出産した。発現した有害事象はいずれも回復した。

2.5.5.11.1.2　治験薬抜去後分娩前期間

治験薬抜去後分娩前期間の有害事象の発現率は、000261 試験の本剤群 47.1%（32/68 例）、000262 試験の本剤群 47.4%（27/57 例）、プラセボ群 51.8%（29/56 例）、2 試験の本剤併合群 47.2%（59/125 例）であった。最も発現率の高かった有害事象は、000261 試験では遷延分娩 13.2%（9/68 例）、000262 試験では胎児機能不全心拍パターンであり、本剤群 19.3%（11/57 例）及びプラセボ群 21.4%（12/56 例）であった。

そのうち副作用の発現率は、000261 試験では本剤群 4.4%（3/68 例）、000262 試験では本剤群及びプラセボ群ともに認められず、2 試験の本剤併合群で 2.4%（3/125 例）であった。000261 試験では、胎児機能不全心拍パターン、発熱、血圧上昇が 1 例に報告されたが、重度の副作用はなかった。1 例に発現した胎児機能不全心拍パターンの重症度は中等度であり、転帰は回復であった。

2.5.5.11.1.3　分娩後期間

分娩後期間の有害事象の発現率は、000261 試験の本剤群 85.3%（58/68 例）、000262 試験の本剤群 87.7%（50/57 例）、プラセボ群 82.1%（46/56 例）、2 試験の本剤併合群 86.4%（108/125 例）であった。分娩後期間で最も発現率の高かった有害事象は、2 試験ともに後陣痛であり 000261 試験では 63.2%（43/68 例）、000262 試験の本剤群 56.1%（32/57 例）及びプラセボ群 55.4%（31/56 例）であった。

そのうち副作用の発現率は、000261 試験では認められず、000262 試験の本剤群 1.8%（1/57 例）、プラセボ群では認められなかった。2 試験の本剤併合群では 0.8%（1/125 例）であった。軽度の子宮出血が 1 例に報告され、転帰は回復であった。

2.5.5.11.1.4　新生児期間

新生児の有害事象の発現率は、000261 試験の本剤群 36.8%（25/68 例）、000262 試験の本剤群 36.8%（21/57 例）、プラセボ群 26.8%（15/56 例）、2 試験の本剤併合群 36.8%（46/125 例）であった。新生児で最も発現率の高かった有害事象は 2 試験ともに新生児黄疸であり、000261 試験では 16.2%（11/68 例）、000262 試験の本剤群 10.5%（6/57 例）及びプラセボ群 8.9%（5/56 例）であった。

そのうち副作用の発現率は、000261 試験に副作用は認められず、000262 試験の本剤群は 1.8%（1/57 例）、プラセボ群では認められなかった。2 試験の本剤併合群では 0.8%（1/125 例）であった。軽度の代謝性アシドーシスが 1 例に報告され、転帰は回復であった。

2.5.5.11.2　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として分娩誘発剤全般に懸念されている事象である子宮過剰刺激、胎児機能不全心拍パターン、胎児に影響する異常分娩（子宮過剰刺激と胎児機能不全が併発）のうち、子宮過剰刺激は認められなかった。胎児機能不全心拍パターンの発現率は、000261 試験の本剤群 7.4%（5/68 例）、本剤群 22.8%（13/57 例）、プラセボ群 21.4%（12/56 例）、2 試験の本剤併合群 14.4%（18/125 例）であった。

そのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった胎児機能不全心拍パターンは、000261 試験の初産婦（ベースラインの BS≥3）、000262 試験の初産婦（ベースラインの BS≥3）各 1 例に発現した。000261 試験の 1 例に認められた事象は、本剤抜去後に発現した中等度の事象であり、当該被験者は経腟分娩により出産した。000262 試験の 1 例に発現した事象は、重度の事象であり、適用後 5 時間 32 分に治験薬を抜去し帝王切開により出産した。当該被験者に認められた胎児機能不全心拍パターンは重篤な有害事象と判断された。

重篤な有害事象として報告された胎児機能不全心拍パターンについて、000261 試験では認められず、000262 試験では、適用期間で本剤群 3.5%（2/57 例）、治験薬抜去後分娩前期間で本剤群 8.8%（5/57 例）及びプラセボ群 5.4%（3/56 例）であった。適用期間中に認められた胎児機能不全心拍パターンは 2 例のみであり、本剤の抜去に至った被験者は前述の 1 例のみであった。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の 2 試験で発現した有害事象及び副作用は、分娩過程でよく見られる事象であり、適用期間、治験薬抜去後分娩前期間、分娩後期間及び新生児期間の各期間いずれ

においても安全性上の新たな懸念は認められず、対象となった妊婦、胎児及び新生児に対する忍容性は良好であった。

また、国内第 I 相試験（000228）で日本人及び非日本人の健康な女性に本剤を 12 時間適用した際も、有害事象は認められていない。

2.5.5.11.3　有害事象発現状況のまとめ

妊娠末期（妊娠 37 週以上 41 週未満）の妊婦を対象とした 000261 試験、妊娠末期（妊娠 41 週）の妊婦を対象とした 000262 試験の認められた有害事象は通常の分娩でも認められるものであり、多くが本剤以外の理由や分娩の進行に伴い発現したと考えられ、本剤との因果関係は否定できると判断された。また、000262 試験で、適用期間、治験薬抜去後分娩前期間及び分娩後期間でプラセボ群と比べて本剤群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、治験薬抜去後分娩前期間で認められた回旋異常（PT：胎位異常）〔本剤群：5.3%（3/57 例）、プラセボ群：0.0%（0/56 例）〕であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。回旋異常は、狭骨盤や羊水多過症、懸垂腹、充満した直腸又は膀胱等が原因と考えられており(18)、本剤により回旋異常が発現したとは考えにくく、本剤使用により、回旋異常は増加しないと考えられる。

また、新生児に認められた有害事象も通常の分娩で認められるものであり、ほとんどが本剤との因果関係は否定できると判断された。000262 試験において、プラセボ群に比べ本剤群で発現率が 5%以上高かった有害事象は代謝性アシドーシス〔本剤群：5.3%（3/57 例）、プラセボ群：0.0%（0/56 例）〕であり、本剤群に比べプラセボ群で発現率が 5%以上高かった有害事象は便秘〔本剤群：0.0%（0/57 例）、プラセボ群：5.4%（3/56 例）〕であった。代謝性アシドーシスは本剤群 3 例に発現し、1 例目（[redacted]）は本剤適用中に発現した胎児機能不全心拍パターンに伴って発現した事象であり、治験責任医師等により本剤との因果関係は否定できないと判断された。2 例目（[redacted]）は、子宮感染に起因した胎児機能不全心拍パターンにより、新生児に代謝性アシドーシスが発現したと考えられ、本剤との因果関係は否定された。3 例目（[redacted]）は本剤適用完了の約 10 時間後に子宮収縮薬（オキシトシン）の投与が開始され、子宮収縮薬投与開始約 6 時間

後に胎児機能不全心拍パターンが発現し、吸引分娩によって、経腟分娩にて出産（アプガースコア 1 分値/5 分値：8 点/8 点、臍帯動脈血 pH：7.104）に至った。代謝性アシドーシスの原因となった胎児機能不全心拍パターンは子宮収縮薬使用後に発生しており、時間的関連性からも代謝性アシドーシスと本剤との因果関係は否定できると判断された。便秘は 3 例（プラセボ群）に発現した。これらの便秘は出産後 3 日以内に発現している。プラセボ群にのみ便秘が発現した理由は不明であるが、新生児において出産 2 日後まで排便が認めない場合もあるため(19)、いずれも軽度の便秘であることを考慮すると、新生児で通常認められるものであり、本剤との因果関係は否定できると判断された。以上のことから、本剤使用による新生児の代謝性アシドーシスが、プラセボ使用による新生児の便秘の発現が増加するとは考えられず、本剤群とプラセボ群で新生児の有害事象の発生に大きな差はないと判断するのが妥当と考えた。

2.5.5.12　有害事象の予防、軽減、管理方法

- 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。

- 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。
- 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。
    - 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
    - 新たな破水
    - 人工破膜を行うとき
    - 過強陣痛やその徴候の発現
    - 胎児機能不全やその徴候の発現
    - 悪心、嘔吐、低血圧等の全身性の副作用の発現
- 1 回の分娩において、本剤を 2 個以上使用しないこと。
- 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。

以上は、用法及び用量に関連する注意及び使用上の注意の 8.重要な基本的注意において、記載し注意喚起した。

2.5.5.12.1　特定の患者集団

2.5.5.12.1.1　内因性要因

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合安全性解析対象集団の結果を用いて、出産歴（初産婦及び経産婦）及びベースラインの BS（BS≤2、BS≥3）が本剤の安全性に及ぼす影響を評価した。その結果、出産歴及びベースラインの BS で層別した部分集団間で本剤適用に伴う有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

2.5.5.12.1.2　外因性要因

外因性要因（喫煙、アルコール摂取、食事の影響）に関する臨床試験は実施していない。

2.5.5.12.2　相互作用

薬物相互作用を検討した試験は実施していないが、PG は、子宮収縮作用を有することから、分娩促進剤と併用することにより過強陣痛を起こしやすい。このため、分娩促進剤と同時に、本剤を使用しないこと。

2.5.5.12.3　妊婦、産婦、授乳婦

1　妊婦

多胎妊娠の患者、正期産を 4 回以上経験している患者は、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。このため、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。

2　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されていないが、本剤は急速に代謝されるため母乳への移行は極めて少ないと予想される。また、海外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。従って、本剤使用後の授乳について制限するものではないと考えられる。

2.5.5.12.4　過量投与／依存性

国内外の臨床試験及び市販後の使用経験において、本剤の投与に対して依存を疑わせる報告はない。

2.5.5.12.5　自動車運転及び機械操作への影響

自動車運転及び機械操作に対する本剤の影響は認められていない。

2.5.5.13　市販後の使用経験

本剤（フェリング社で販売している PROPESS、CERVIDIL、以下同じ）の国際誕生日は、アメリカ合衆国で最初に承認された、1995 年 3 月 30 日である。2018 年 9 月 30 日時点において、本剤は 66 以上の国と地域で承認されている。2018 年 9 月 30 日時点において、ジノプロストンの曝露状況は、親水性ポリマーの厚さが異なる旧型品を含めた臨床試験で累計 4171 人であり、市販後の使用経験で、1995 年発売開始からの累積推定患者数は約 1340 万人である。

2018 年 9 月 30 日時点までに累積された副作用 は 1656 件であり、そのうち重篤な副作用は 919 件、非重篤な副作用は 737 件であった。

2.5.5.14　安全性の結論

国内で実施された健康な被験者を対象とした第 I 相試験（000228）及び子宮頸管熟化を必要とする妊婦を対象とした第Ⅲ相試験（000261、000262）において、被験者、胎児及び新生児の死亡、試験中止に至る有害事象は認められなかった。本剤の忍容性は良好であり、本剤の安全性プロファイルは許容できるものであった。

国内第 I 相試験（000228）では有害事象は認められなかった。国内第Ⅲ相試験（000261、000262）では、試験期間を通じて、プラセボ群に副作用は認められず、本剤に起因する副作用の発現率は 000261 試験では 8.8%（6/68 例）、000262 試験では 8.8%（5/57 例）、2 試験の本剤併合群 8.8%（11/125 例）であった。その内訳は、000261 試験では発熱、胎児機能不全心拍パターン、胎児頻脈、悪心、血圧上昇、胎児心拍数異常であった。000262 試験では、胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン、腹部膨満、代謝性アシドーシス、妊娠高血圧、子宮収縮異常、子宮出血であった。国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験併合で、2 例に発現した副作用は胎児機能不全心拍パターン及び発熱であり、その他の事象は 1 例のみの発現であった。また、000262 試験で本剤を投与された 1 例に発現した重度の胎児機能不全心拍パターンは重篤な有害事象として判断された。当該被験者は、適用

後 5 時間 32 分時点で治験薬を抜去し、帝王切開により出産した。国内第Ⅲ相試験（000261、000262）で本剤に起因すると判断された事象はいずれも分娩過程でよく見られる事象である。これらの事象はこれまでジノプロストン腟内留置用製剤の既知の事象であり、海外の添付文書で既に記載されている。これまでに得られているジノプロストン腟内留置用製剤のベネフィットリスクプロファイルは良好である。臨床試験及び市販後の使用経験から得られた安全性情報において新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

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。子宮頸管は妊娠中、胎児保持、流早産防止のため硬く閉じ円柱状を保っているが、妊娠末期から次第に軟化し、不規則な子宮体部の収縮により展退と開大が起こり熟化する。子宮頸管熟化不全とは、子宮頸管が十分に開大、展退また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、適切な時期に頸管熟化の適切な介入が求められる。

2.5.6.1.1 疾患又は症状

子宮頸管熟化は子宮頸管の軟化、開大であり、子宮頸管が熟化した後に子宮体部の強力な収縮とともに児は娩出される。子宮熟化不全とは分娩が必要と考えられる時期にこれらの変化が十分に起こっていない状態を示す。

子宮頸管熟化の評価指標として、BS が世界的に広く一般的に使用されている。BS は内診所見を基づく評価であり主観的な評価方法であるが、現時点では子宮頸管熟化に対する客観的な診断方法が確立されておらず、海外のガイドラインでは BS の代替となる評価方法は記載されていない。BS の評価を用いた子宮頸管熟化不全の診断として、2009 年米国 ACOG のガイドラインでは、多くの無作為化試験で BS が 6 点以下を子宮頸管熟化不全と定義されており(20) 、オーストラリア及びカナダのガイドラインでは、子宮頸管熟化不全は BS が 6 点以下と定義されている(21) 。英国のガイドラインでは BS の結果や破水の有無にかかわらず分娩誘発には PGE_2 製剤を経腟的に投与することを推奨している(21) 。

一方、国内の産婦人科診療ガイドライン 2017 の解説には、頸管熟化の統一基準はないが、一般に BS 6 点以下を頸管熟化不良として扱うことが多い（CQ412）と記載されている(11)。したがって、海外では子宮頸管熟化不全は BS が 6 点以下と定義されることが多いが、国内では BS が 6 点の判断の取扱いについては明確とは言えない状況である。

2.5.6.1.2 現行の治療

一般的に子宮頸管を熟化する方法は、器械的方法と薬物的方法に分類される。国内では、薬物的方法として唯一、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製造販売されているが、器械的頸管熟化方法が広く使用されている。器械的頸管熟化方法としては、吸湿性頸管拡張材（ラミナリア桿、ダイラパン、ラミセル等）と子宮内用量 40 mL 以下の経子宮頸管バルーンカテーテル（フォーリーカテーテル、ミニメトロ等）が一般的である。器械的方法は子宮頸管熟化が非常に不良な患者に対して十分な効果が認められておらず、処置には痛みも伴い、合併症として感染、出血、破

水が認められる場合がある(22)。また、国内における唯一の薬物的方法として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あるが、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り、その使用頻度は限られている。

一方、海外では、薬物的療法が広く使用され、PGE_2 経膣投与剤は標準治療としてガイドラインでも推奨されており、PGE_2 による頸管熟化により、頸管は軟化、拡大し、誘発促進分娩を成功に導き、また胎児娩出までの時間が短縮される。国内においても有効かつ安全性及び利便性の高い PGE_2 経膣投与剤の開発が医療現場から期待されている。

2.5.6.2 ベネフィット

子宮頸管熟化不全に対するジノプロストン膣内留置用製剤のベネフィットとして、熟化促進、経膣分娩までの時間の短縮、妊婦に対する侵襲の軽減、投与の簡便性について検討した。

1 子宮頸管の熟化を促進する

子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の妊婦に対し本剤を 12 時間適用した際の子宮頸管熟化成功の定義を BS が 7 点以上又は経膣分娩とした。国内第Ⅲ相試験（000261）で妊娠末期（妊娠 37 週以上 41 週未満）の妊婦での本剤の子宮頸管熟化成功率は 57.4%〔95%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、国内第Ⅲ相試験（000262）の妊娠末期（妊娠 41 週）の妊婦での子宮頸管熟化成功率は、本剤では 48.9%〔95%CI（37.8,59.9）〕、プラセボでは 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（p<0.0001）。

また、国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験の成績を併合解析した結果においても、子宮頸管熟化成功率は、本剤では 53.6%（67/125 例）、プラセボでは 14.3%（8/56 例）であり、本剤はプラセボと比べて数値的に極めて高い子宮頸管熟化成功率を示した。さらに、適用後 12 時間以内に BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合も、それぞれ 76.8%（96/125 例）及び 30.4%（17/56 例）であり、本剤を適用された被験者の割合はプラセボを適用された被験者の割合と比べて高かった。

以上より、出産予定日以前に医学的適応により子宮頸管熟化が必要な妊婦（妊娠 37 週以上 41 週未満）及び出産予定日を超過し過期産予防のため子宮頸管熟化が必要な妊婦（妊娠 41 週）のいずれの妊婦においても、一貫した有効性が認められ、子宮頸管を十分に熟化することが確認された。

2 経膣分娩までの時間を短縮する

国内第Ⅲ相試験（000261）の初回入院期間中の本剤の適用から経膣分娩までの時間（中央値）は 26.86 時間〔95%CI（15.87,31.25）〕であり、被験者の 75%が適用から 35.35 時間以内に経膣分娩に出産した。国内第Ⅲ相試験（000262）の初回入院期間中の適用から経膣分娩までの時間の中央値は本剤群では 26.18 時間〔95%CI（16.30,28.83）〕、プラセボ群では 33.02 時間〔95%CI（31.13,53.07）〕であり、本剤の初回入院期間中の適用から経膣分娩までの時間は、プラセボと比べて統計的に有意に短かかった〔ハザード比：2.5075、95% CI（1.6033, 3.9215）、p<0.0001〕。また本剤を適用された被験者の

75%が適用から 33.80 時間以内、プラセボを適用された被験者の 75%が適用から 76.93 時間以内に経腟分娩に至った。

また、国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験の成績を併合解析した結果、適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合は本剤適用時で 25.6%（32/125 例）であったが、プラセボ適用時では経腟分娩に至った被験者はなかった。なお、初回入院期間中に帝王切開を受けた被験者の割合は、本剤では 15.2%、プラセボでは 19.6%と同程度であった。

以上より、出産予定日以前に医学的適応により子宮頸管熟化が必要な妊婦（妊娠 37 週以上 41 週未満）及び出産予定日を超過し過期産予防のため子宮頸管熟化が必要な妊婦（妊娠 41 週）のいずれの妊婦においても、本剤を適用した場合、適用しない妊婦と比べて経腟分娩までの時間が短くなることが期待できるため、母体と胎児への負担の軽減も期待できることから、有用性は高いと考えられる。

3　器械的頸管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

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験において、本剤適用中に適用部位の痛みに関する有害事象や臍帯下垂、脱出の有害事象の報告はなかった。

器械的頸管熟化は物理的に子宮頸部を拡張するため、痛みを伴う(23)。一方、本剤は、子宮頸部の外側に挿入し、薬剤により子宮頸管の熟化を促す。したがって、器械的熟化処置に比べ、痛みを伴わず、侵襲度が低いと考えられ、有用性は高いと考えられる。

4　子宮収縮薬の使用頻度及び投与量を減少できる

国内第Ⅲ相試験（000261）の本剤抜去後からから胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合は 63.2%〔95%CI（51.5,75.0）〕であった。国内第Ⅲ相試験（000262）の本剤抜去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合は、49.8%〔95%CI（37.5,62.2）〕、プラセボ抜去後では 87.1%〔95%CI（75.0,99.2）〕であり、本剤抜去後に子宮収縮薬を使用した被験者の割合はプラセボ抜去後と比べて有意に少なかった（$p<0.0001$）。また、国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験の成績を併合解析した結果、本剤抜去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合は、59.2%（74/125 例）であり、プラセボ抜去後の 91.1%（51/56 例）と比べて数値的に少なかった。さらに、本剤抜去後から胎児娩出までに投与したオキシトシンの投与量（平均値±SD）は 4.896±3.9106 U（範囲：0.05～20.00）であり、プラセボ抜去後の 6.044±5.7467 U（範囲：0.02～37.68）と比べて低かった。

したがって、本剤を適用することにより、子宮収縮薬の使用頻度及びその投与量が減少し、子宮収縮薬投与に伴う過強陣痛等の有害事象のリスクが低下することが期待できることから有用性は高いと考えられる。

5　副作用発現時に安全かつ迅速に投与を中止できる

国内第Ⅲ相試験（000261）では、2 例で本剤適用中に発現した有害事象により本剤を抜去した。1 例は適用後 3 時間 11 分に中等度の胎児頻脈、別の 1 例は適用後 1 時間 24 分に重度の胎児心拍数異常が発現したため本剤を抜去したが、いずれの事象も抜去後 5 分以内に消失した。2 例ともに経腟分娩により出産した。国内第Ⅲ相試験（000262）では本剤を適用した 1 例が重度の胎児機能不全心拍パターンが発現したため適用後 5 時間 32 分に本剤を抜去した。その後、帝王切開により出産した。いずれの場合も、母子ともに予後は良好である。

したがって、本剤適用中に副作用が発現した際には、速やかに本剤を抜去することができ、安全性及び利便性が高く、より安全な分娩管理が期待できる。

6　投与が簡便であり、取り出しも容易である

本剤は、PGE_2 を含有する平板状の親水性ポリマーとこれを含有する取り出し用ネットで構成されている。12 時間にわたり一定の速度で PGE_2 を持続的に放出し、通常は 1 回の適用で十分な薬効が得られるため、頻回の適用や頻回の腟内診が不要である。また、取り出し用ネットにより有害事象発現時に安全かつ迅速に取り出すことができ、有害事象の速やかな消失が期待できる。したがって、本剤は医療現場においても利便性の高い製剤であると考えられる。

2.5.6.3　リスク

1　分娩誘発剤全般に懸念されている事象の発現が認められる

分娩誘発剤全般に懸念されている事象として子宮過剰刺激、子宮破裂、羊水塞栓症、播種性血管内凝固、胎児機能不全が挙げられる。本剤の国内第Ⅲ相試験（000261、000262）では、注目すべき有害事象として MedDRA PT の「子宮過剰刺激」、「胎児機能不全心拍パターン」、「胎児に影響する異常分娩」について評価した。

1.1　子宮過剰刺激

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の被験者 181 例に子宮過剰刺激は認められなかった。

1.2　胎児機能不全心拍パターン

胎児機能不全心拍パターンは、妊娠末期（妊娠 37 週以上 41 週未満）の妊婦を対象とした 000261 試験で本剤を適用された妊婦の 7.4%（5/68 例）、妊娠末期（妊娠 41 週）の妊婦を対象とした 000262 試験の本剤を適用された妊婦の 22.8%（13/57 例）に認められ、本剤を適用した全妊婦では 14.4%（18/125 例）であった。000262 試験でプラセボを適用した妊婦では 21.4%（12/56 例）に発現しており、本剤を適用した妊婦での発現率はプラセボを適用した妊婦より低かった。

発現した事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は 2 例であり、000261 試験の初産婦 1 例に認められた中等度の胎児機能不全心拍パターン及び 000262 試験で本剤を適用した初産婦 1 例に認められた重度の胎児機能不全心拍パターンであった。この 2 事象を除き、全ての事象で治験薬との因果関係は否定されている。000262 試験の妊婦 1 例では胎児機能不全心拍パターンが発現したため適用後 5 時間 32 分に本剤を抜去した。その後、帝王切開により出産し、児のアプガースコア 5 分値は 9、臍帯動脈の pH は 7.104 であった。なお、この児には副作用として軽度の代謝性アシドーシスが

認められたが回復し、母子ともに予後は良好であった。また、本剤を適用し、胎児機能不全心拍パターン発現のため抜去に至った妊婦は上述の 1 例のみであった。なお、000261 試験の 1 例に認められた胎児機能不全心拍パターンは、治験薬抜去後に認められた事象であり、当該妊婦は経腟分娩にて出産した。

1.3　胎児に影響する異常分娩

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の本剤を適用した妊婦 125 例に胎児に影響する異常分娩は認められなかった。プラセボを適用した 1 例に中等度の事象が認められたが、転帰は回復であった。

以上より、本剤に起因する子宮過剰刺激、胎児機能不全心拍パターン、胎児に影響する異常分娩の発現率は低かった。本剤に含有される PGE_2 の半減期は短く、副作用が発現した場合に本剤を抜去することにより、副作用の早期の消失が期待できる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価

本剤を妊娠末期の妊婦に最長 12 時間投与した際の有効性評価に基づく臨床的ベネフィットを表 2.5-27 に示した。

表 2.5-27 ジノプロストン膣内留置用製剤の臨床的ベネフィット

	000261	000262		併合	
	DVI (N=68)	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	DVI 併合 (N=125)	計# (N=181)
子宮頸管熟化成功した被験者, n (%)					
成功	39 (57.4)	28 (49.1)	8 (14.3)	67 (53.6)	75 (41.4)
子宮頸管熟化成功した初産婦, n (%)					
成功	23 (50.0)	22 (46.8)	6 (13.6)	45 (48.4)	51 (37.2)
子宮頸管熟化成功した経産婦, n (%)					
成功	16 (72.7)	6 (60.0)	2 (16.7)	22 (68.8)	24 (54.5)
子宮頸管熟化成功した BS≤2 の被験者, n (%)					
成功	14 (43.8)	12 (40.0)	0	26 (41.9)	26 (28.6)
子宮頸管熟化成功した BS≥3 の被験者 , n (%)					
成功	25 (69.4)	16 (59.3)	8 (29.6)	41 (65.1)	49 (54.4)
経腟分娩までの時間（中央値）（時間）					
	26.86	26.18	33.02	–	–
ベースラインから BS≥3 増加した被験者, n (%)					
Yes	54 (79.4)	42 (73.7)	17 (30.4)	96 (76.8)	113 (62.4)
適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者, n (%)					
Yes	18 (26.5)	14 (24.6)	0	32 (25.6)	32 (17.7)
初回入院期間中に帝王切開に至った被験者, n (%)					
Yes	5 (7.4)	14 (24.6)	11 (19.6)	19 (15.2)	30 (16.6)
治験薬抜去後に器械的熟化処置を実施した被験者, n (%)					
Yes	11 (16.2)	14 (24.6)	40 (71.4)	25 (20.0)	65 (35.9)
治験薬抜去後に実施した器械的熟化処置時間（平均値）（時間）					
Yes	13.374	7.217	12.280	9.926	11.375
治験薬抜去後から胎児娩出までに子宮収縮薬を使用した被験者の割合, n (%)					
Yes	43 (63.2)	31 (54.4)	51 (91.1)	74 (59.2)	125 (69.1)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：被験者の割合
DVI 併合：000261 試験及び 000262 試験の本剤群を併合
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.1.4, 6.1.6, 6.2.3, 6.2.7, 6.2.12, 6.2.18, 6.2.24, 6.2.30, 6.2.42, 6.2.48］から引用
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-6］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-9］から引用

本剤を妊娠末期の妊婦に投与した際の安全性評価に基づく臨床的リスクを表 2.5-28 に示した。

表 2.5-28　　ジノプロストン腟内留置用製剤の臨床的リスク

	000261		000262				併合			
	DVI (N=68)		DVI (N=57)		プラセボ (N=56)		DVI 併合 (N=125)		計# (N=181)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象（試験期間）	65	(95.6)	53	(93.0)	52	(92.9)	118	(94.4)	170	(93.9)
有害事象（適用期間）	8	(11.8)	6	(10.5)	0		14	(11.2)	14	(7.7)
有害事象（新生児）	25	(36.8)	21	(36.8)	15	(26.8)	46	(36.8)	61	(33.7)
副作用（試験期間）	6	(8.8)	5	(8.8)	0		11	(8.8)	11	(6.1)
副作用（適用期間）	3	(4.4)	4	(7.0)	0		7	(5.6)	7	(3.9)
副作用（新生児）	0		1	(1.8)	0		1	(0.8)	1	(0.6)
重度の有害事象（試験期間）	8	(11.8)	11	(19.3)	8	(14.3)	19	(15.2)	27	(14.9)
重度の有害事象（適用期間）	1	(1.5)	1	(1.8)	0		2	(1.6)	2	(1.1)
重度の有害事象（新生児）	0		1	(1.8)	1	(1.8)	1	(0.8)	2	(1.1)
重篤な有害事象（試験期間）	20	(29.4)	22	(38.6)	18	(32.1)	42	(33.6)	60	(33.1)
重篤な有害事象（適用期間）	0		2	(3.5)	0		2	(1.6)	2	(1.1)
重篤な有害事象（新生児）	12	(17.6)	10	(17.5)	5	(8.9)	22	(17.6)	27	(14.9)
子宮過剰刺激	0		0		0		0		0	
胎児機能不全心拍パターン	5	(7.4)	13	(22.8)	12	(21.4)	18	(14.4)	30	(16.6)
胎児に影響する異常分娩	0		0		1	(1.8)	0		1	(0.6)
死亡	0		0		0		0		0	
試験中止に至った有害事象	0		0		0		0		0	
治験薬抜去に至った有害事象	2	(2.9)	1	(1.8)	0		3	(2.4)	3	(1.7)

N：被験者数
n：発現した被験者数
%：被験者の割合
#：000261 試験及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群の合計
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.1, 7.1.4, 7.1.11, 7.1.14, 7.1.17, 7.1.20, 7.1.41, 7.1.44, 7.1.47, 7.1.50, 7.1.53, 7.1.59, 7.1.73, 7.1.76, 7.1.79, Listing 7.11］から引用

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、展退また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、適切な時期に頸管熟化の適切な介入が求められる。

妊娠末期の日本人妊婦に対して、ジノプロストン腟内留置用製剤は、最長 12 時間の適用により頸管熟化が促進し、経腟分娩までの時間の短縮が認められた。本剤は子宮外の後腟円蓋部に挿入し、薬剤により子宮頸管熟化を促進するため、器械的熟化処置に比べ痛みを伴わず侵襲度が低いと考えられ

る。また、子宮収縮薬を使用する妊婦が減り、その投与量も減少するなどの臨床的ベネフィットを示した。妊娠 37 週以上 41 週未満で医学的適応により子宮頸管熟化が必要な妊婦、妊娠 41 週で過期産予防のために子宮頸管熟化が必要な妊婦のいずれにおいても同程度の子宮頸管熟化成功率が得られ、さらに、出産歴及びベースラインの BS の影響を受けることなく頸管熟化の成功が得られたことの臨床的意義は高いと考える。

一方、妊娠末期の日本人妊婦を対象とした臨床試験を通して、認められた有害事象は分娩過程でよく見られる事象であり、海外で示された安全性プロファイルとも同様であった。予測できない事象及び新たに懸念すべき事象の発現は認められず、ジノプロストン腟内留置用製剤を適用期間中の副作用の発現率も低かった。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」、「胎児に影響する異常分娩」のうち、本剤に起因した事象は胎児機能不全心拍パターンが 2 例に発現したのみであり忍容性は良好であった。本剤適用時には分娩監視装置を用いて妊婦及び胎児の状態を連続モニタリングしながら適切に使用することにより、「子宮過剰刺激」、「胎児機能不全心拍パターン」、「胎児に影響する異常分娩」のリスクは最小化でき分娩を安全に管理できると考える。

以上より、妊娠末期の子宮頸管熟化不全における熟化促進に対するジノプロストン腟内留置用製剤のベネフィットはリスクを上回り、ジノプロストン腟内留置用製剤は、子宮頸管熟化不全の妊婦及び医療現場において有益であると考える。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.7 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.

(7) 柳原敏宏. 臨床婦人科産科 61(4): 360-1. 2007.

(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.

(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.

(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.

(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. Available from: http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf. Accessed November 18, 2018.

(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.

(13) 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.

(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.

(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.

(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

(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.

(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.

(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.

(20) American College Of Obstetricians And Gynecologists Practice Bulletin No.107: Induction of labour [Internet]. Washington, DC: Obset Gynecol; 2009 Aug. Available from: https://www.mnhospitals.org/Portals/0/Documents/patientsafety/Perinatal/acog--practice_bulletin_107_2009.pdf. Accessed November 18, 2018.

(21) 伊東宏晃. 周産期委員会報告. 日産婦誌 65(6): 1392-1398. 2013.

(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.

(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.