2.6.1 緒言

目次

2.6.1 緒言 3

図の目次

図 2.6.1- 1 有効成分（PGE_2）の構造式 3

略号・用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は定義	
PGE_2	Prostaglandin E_2	ジノプロストン、プロスタグランジン E_2

2.6.1 緒言

ジノプロストン（PGE_2）は体内の多くの組織で産生される生体分子で、多くの生物学的機能を持つ。また、産生された組織で、速やかに代謝される。PGE_2 が女性及び雌動物における出産開始を導く過程については完全にはわかっていないものの、海外では臨床において PGE_2 が子宮頸管熟化に重要であることについて多くのエビデンスがある。

非臨床に関して、ウサギより分離した子宮頸管線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験において、PGE_2 によるコラゲナーゼ活性の上昇が認められている。妊娠ラットに膣内投与した *in vivo* 試験では、PGE_2 は用量依存的に子宮頸管の湿重量を増加させている。また、妊娠ヒツジに静脈内投与した *in vivo* 試験では、摘出したヒツジ子宮頸管に負荷をかけ伸長した時の長さ及び速度は、対照群に比べていずれも高かった。

以上、海外における豊富な臨床使用実績、及び非臨床試験で確認された細胞及び動物における薬理作用により、本剤は本邦でも子宮頸管熟化の促進を適応とする治療剤になり得ると考えた。有効成分である PGE_2 の構造式を以下に示す。

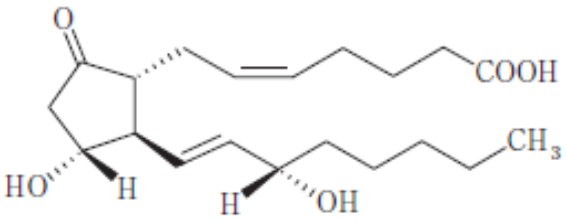


図 2.6.1- 1　有効成分（PGE_2）の構造式

本申請における効能又は効果、用法及び用量を以下に示す。

【販売名】　プロウペス膣用剤 10 mg

【申請区分】　新投与経路医薬品

【効能又は効果】　妊娠末期の子宮頸管熟化不全における熟化の促進

【用法及び用量】　本剤 1 個を後膣円蓋に挿入し、膣後壁と頸管後部との間に横向き（膣に対して垂直方向）に最長 12 時間適用する。

2.6.2 薬理試験の概要文

目次

2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.1.1 PGE_2 4
2.6.2.1.2 親水性ポリマー 4
2.6.2.1.3 ポリエステル製取り出し用ネット 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1 ウサギ子宮頸管線維芽細胞を用いたコラゲナーゼ活性に対する作用 (5) 5
2.6.2.2.2 ラットにおける子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：経時的評価［添付資料4.2.1.1-1］ 6
2.6.2.2.3 ラットにおける子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：用量反応性［添付資料4.2.1.1-2］ 7
2.6.2.2.4 ラットにおける子宮頸管の組織学的な変化に関する評価［添付資料4.2.1.1-3］ 7
2.6.2.2.5 ヒツジにおける子宮頸管の熟化作用 (6) 8
2.6.2.3 副次的薬理試験 9
2.6.2.4 安全性薬理試験 10
2.6.2.4.1 安全性薬理試験（一般薬理試験）［添付資料4.2.1.3-1］ 10
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 10
2.6.2.6 添加物 11
2.6.2.6.1 親水性ポリマー 11
2.6.2.6.2 ポリエステル製取り出し用ネット 11
2.6.2.7 考察及び結論 11
2.6.2.8 図表 11
2.6.2.9 参考文献 12

表の目次

表 2.6.2- 1 ウサギ子宮頸管線維芽細胞を用いたコラゲナーゼ活性に対する作用（その 1） 5
表 2.6.2- 2 ウサギ子宮頸管線維芽細胞を用いたコラゲナーゼ活性に対する作用（その 2） 6
表 2.6.2- 3 ラットにおける子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：経時的評価 6
表 2.6.2- 4 ラットにおける子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：用量反応性 7
表 2.6.2- 5 ラットにおける子宮頸管の組織学的な変化に関する評価（グレード評価） 8
表 2.6.2- 6 摘出したヒツジの子宮頸管の組織標本に負荷をかけた時の組織の伸長に関するパラメータ、及び組織の湿重量と水分含量 9

図の目次

図 2.6.2- 1 ラットにおける子宮頸管の組織学的な変化に関する評価（顕微鏡写真） 8
図 2.6.2- 2 摘出したヒツジの子宮頸管の組織標本に負荷をかけた時の組織の伸長の経時的変化 9

略号・用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は定義	
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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
PGF	Prostaglandin F	プロスタグランジン F
$PGF_{2\alpha}$	Prostaglandin $F_{2\alpha}$	プロスタグランジン $F_{2\alpha}$
PGI_2	Prostaglandin I_2	プロスタグランジン I_2
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 PGE_2

本剤は、有効成分としてプロスタグランジン E_2（PGE_2）10 mg を含有する親水性ポリマーと腟からの除去を容易にするポリエステル製取り出し用ネットで構成されている。

プロスタグランジン（PG）は内因性の生理活性物質であり、多くの体内組織に低濃度で存在し、局所ホルモンとして作用する。PG、特に PGE_2 の薬理作用は詳細に研究されている。一方で、女性及び雌動物における出産開始を導く過程については完全にはわかっていない。しかし、PGE_2 及び PGF が子宮頸管熟化や陣痛開始に重要であることには多くのエビデンスがある。子宮頸管熟化を含む分娩誘発における薬物療法としての外因性 PGE_2 は海外では広く使用されており、PG 経腟投与剤が標準治療となっているが、日本では未承認である(1), (2), (3), (4)。

PGE_2 の効力を裏付ける試験として、*in vitro* で実施されたウサギ子宮頸管線維芽細胞を用いた試験（公表論文）、妊娠ラットを用いて実施した 3 試験及び妊娠ヒツジを用いた子宮頸管熟化作用に関する試験（公表論文）について評価した。

ウサギより分離した子宮頸管線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験において、PGE_2 によるコラゲナーゼ活性の上昇が認められた。PGE_2 が子宮頸管熟化の過程でコラーゲンの分解を促進することが、子宮頸管熟化作用の機序の 1 つと考えられた。

妊娠ラットを用いた試験では、PGE_2 を 0、0.08、0.17、0.34 及び 0.83 mg 含有するペッサリーを腟内投与した。投与後に摘出した子宮頸管の湿重量は用量依存的に増加し、0.17 mg/匹（約 0.7 mg/kg）以上の用量で対照群（0 mg/匹）に比べて有意な増加が認められた。

妊娠ヒツジを用いた試験では、10 mg の PGE_2 を 48 時間かけて子宮頸管動脈内に持続投与した。投与後に摘出した子宮頸管にクランプを取り付け、負荷をかけて伸長の長さ及び速度を測定したところ、子宮頸管の伸長の長さ及び速度は、対照群に比べていずれも有意に高い値を示した。

以上より、ラット及びヒツジにおいて PGE_2 の子宮頸管熟化作用が確認されるとともに、*in vitro* においてその作用機序が確認された。

PGE_2 の安全性薬理試験は実施されていないが、安全性薬理に関しては、一般薬理試験として、PGE_2 製剤経腟投与時の一般行動、中枢神経系、呼吸／心血管系、消化器系、泌尿器系に及ぼす影響を評価した。また、摘出臓器を用いて本薬の平滑筋／自律神経系に対する影響が評価された。その結果、認められた作用は、すべて PGE_2 の既知の作用であり、さらに、作用が認められた用量は臨床用量より数倍高い用量であった。

2.6.2.1.2 親水性ポリマー

親水性ポリマーは不活性かつ非生分解性であり、薬理試験は実施していない。

2.6.2.1.3　　ポリエステル製取り出し用ネット

ポリエステル製取り出し用ネットは不活性かつ非生分解性な医療用のネットであり、薬理試験は実施していない。

2.6.2.2　　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　　ウサギ子宮頸管線維芽細胞を用いたコラゲナーゼ活性に対する作用 (5)

ウサギの子宮頸管線維芽細胞を用いたコラゲナーゼ活性に対する PGE_2 の作用について、以下のように文献報告されている。
妊娠 23 日の日本白色ウサギの子宮頸管部から単離した子宮頸管線維芽細胞初代培養株をコンフルエントになるまで培養した。PGE_2 等の被験物質を加えて 2 日間前処理した後、さらに同じ被験物質存在下で 3 日間培養した。培養終了後、培養液中に放出されたコラゲナーゼを活性化した。具体的には、培養液の遠心上清をトリプシン処理した後、培養上清中のコラゲナーゼ活性を ^{14}C-アセチル化したモルモットの皮膚コラーゲンを基質として用いて測定した。
PGE_2 は 10^{-6} mol/L の濃度で、妊娠ウサギ子宮頸管線維芽細胞のコラゲナーゼ活性を有意に上昇させた。その他の被験物質では、$PGF_{2\alpha}$ も PGE_2 と同様にコラゲナーゼ活性を上昇させた。一方、インドメタシン、PGI_2、アラキドン酸単独、アラキドン酸＋インドメタシン併用添加時にはコラゲナーゼ活性に変化は認められなかった（表 2.6.2- 1 及び表 2.6.2- 2）。

表 2.6.2- 1　　ウサギ子宮頸管線維芽細胞を用いたコラゲナーゼ活性に対する作用（その 1）

Treatment	Concentration (M)	Collagenase activity (units/mL)
Control	-	14.3 ± 1.8 (100)
Indomethacin	1×10^{-5}	15.1 ± 2.2 (106)
PGE_2	1×10^{-6}	25.7 ± 2.6**(180)
$PGF_{2\alpha}$	1×10^{-6}	25.5 ± 1.4**(176)
PGI_2	1×10^{-6}	17.3 ± 0.6 (121)

Primary cervical fibroblasts from 23 days pregnant rabbit were grown to confluent in MEM/10%(v/v) FCS.
Confluent cultures were pretreated for 2 days with indomethacin and prostaglandins in MEM/0.2%(w/v) lactoalbumin hydrolysate and then further treated for 3 days to harvest the culture media to be assayed for collagenase. Data are represented as the mean ± S.D. of 3 dishes. **, significantly different from control ($p<0.01$). A relative activity is given in parentheses.
Data source: (5) [Goshowaki, 1988], Table 1

表 2.6.2- 2　ウサギ子宮頸管線維芽細胞を用いたコラゲナーゼ活性に対する作用（その 2）

Treatment	Concentration (M)	Collagenase activity (units/mL)
Control	-	21.6 ± 1.4 (100)
Indomethacin	1×10^{-5}	24.4 ± 0.2 (113)
Arachidonic acid	1×10^{-8}	21.7 ± 1.7 (101)
	1×10^{-6}	27.4 ± 3.3 (127)
Arachidonic acid + Indomethacin	1×10^{-8}	20.5 ± 0.9 (95)
	1×10^{-5}	
Arachidonic acid + Indomethacin	1×10^{-6}	25.5 ± 0.3 (118)
	1×10^{-5}	
PGE_2	1×10^{-8}	25.9 ± 4.3 (117)
	1×10^{-6}	39.7 ± 3.2**(184)
$PGF_{2\alpha}$	1×10^{-8}	31.2 ± 2.4**(145)
	1×10^{-6}	41.0 ± 1.5***(190)

Uterine cervical fibroblasts, culture conditions and treatment of the fibroblasts were the same as described in Table 2.6.2-1. Data are represented as the mean ± S.D. of 3 dishes. ** and ***, significantly different from control ($p<0.01$ and $p<0.001$). A relative activity is represented in parentheses.

Data source: (5) [Goshowaki, 1988], Table 2

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

エーテル麻酔下で、妊娠 14 日目の雌 Wistar ラット（8 匹／群）に PGE_2（0.83 mg/匹、約 4 mg/kg）を含有するペッサリーを子宮頸管付近の腟内に挿入した。挿入前及び挿入後 3～18 時間に子宮頸管を摘出して湿重量と乾燥後の重量を測定した。湿重量と乾燥後の重量の差を水分含量とした。子宮頸管の湿重量及び水分含量は挿入後 9 時間以降で有意に増加し、12 時間で最高値となった（表 2.6.2- 3）。

表 2.6.2- 3　ラットにおける子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：経時的評価

Dose (mg/animal)	Time after insert (h)	Animal number	Wet weight of cervix (mg)	Dry weight of cervix (mg)	Water content of cervix (mg)
0.83	0	8	88.1 ± 5.6	17.1 ± 2.2	71.0 ± 6.4
	3	8	88.0 ± 8.4	16.4 ± 2.4	71.6 ± 7.3
	6	8	98.6 ± 14.5	17.5 ± 3.5	81.1 ± 11.1
	9	7[a]	104.9 ± 7.0**	18.0 ± 3.5	86.9 ± 4.8**
	12	8	116.1 ± 10.1**	19.4 ± 1.7	96.8 ± 9.6**
	18	7[a]	115.3 ± 4.6**	18.7 ± 0.8	96.6 ± 4.9**

Each value shows the mean ± S.D.
a: Non-pregnant animals and/or animals fallen the disc were excluded.
**: $p<0.01$ (Dunnett's test) compared with Time of exposure 0
Data source: 1288-PG-1, Table 1

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

エーテル麻酔下で、妊娠 14 日目の雌 Wistar ラット（10 匹／群）に PGE_2（0、0.08、0.17、0.34 及び 0.83 mg/匹、約 0～4 mg/kg）を含有するペッサリーを子宮頸管付近の膣内に挿入した。挿入後 12 時間において子宮頸管を摘出して湿重量と乾燥後の重量を測定した。湿重量と乾燥後の重量の差を水分含量とした。子宮頸管の湿重量及び水分含量は、0.17 mg/匹（約 0.7 mg/kg）以上の用量で用量依存的に有意に増加した（表 2.6.2- 4）。

表 2.6.2- 4　ラットにおける子宮頸管の湿重量及び水分含量に対する作用：用量反応性

Dose (mg/animal)	Animal number	Wet weight of cervix (mg)	Dry weight of cervix (mg)	Water content of cervix (mg)
0	10	87.7 ± 9.2	17.4 ± 3.7	70.3 ± 8.3
0.08	10	96.4 ± 8.8	16.6 ± 2.0	79.8 ± 8.2
0.17	8[a]	113.1 ± 12.2**	19.5 ± 2.5	93.6 ± 10.4**
0.34	10	120.6 ± 15.6**	20.6 ± 4.0	100.0 ± 12.8**
0.83	9[a]	122.3 ± 11.9**	20.2 ± 4.1	102.1 ± 9.2**

Each value shows the mean ± S.D.
a: Non-pregnant animals were excluded.
**: p<0.01 (Dunnett's test) compared with Dose 0 mg/animal
Data source: 1288-PG-4, Table 1

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

エーテル麻酔下で、妊娠 14 日目の雌 Wistar ラット（10 匹／群）に PGE_2（0.83 mg/匹、約 4 mg/kg）を含有するペッサリーを子宮頸管付近の膣内に挿入した。挿入後 12 時間において子宮頸管を摘出し、ホルマリン固定してパラフィン包埋切片標本を作製した。ヘマトトキシンーエオシン染色後に顕微鏡で観察した。熟化作用の指標として、染色標本の顕微鏡写真での透明化部分（浮腫的変化）の拡大の程度を指標に、以下のようにスコア化して評価した。

－：変化なし、＋：軽度の変化、＋＋：中等度の変化、＋＋＋：重度の変化

コントロール群と比較して PGE_2 投与群では、子宮頸管の組織の変化がスコアとして観察された。このことから、PGE_2 の膣内投与により組織学的にも子宮頸管の熟化促進が確認された（表 2.6.2- 5、図 2.6.2- 1）。

表 2.6.2- 5　ラットにおける子宮頸管の組織学的な変化に関する評価（グレード評価）

Group	-	+	++	+++
PGE_2-treated (0.83 mg/rat) group (number of rats)	0	0	4	3
Non-treated control group (number of rats)	3	5	0	0

p=0.0018 (PGE_2-treated group vs. non-treated control group, χ^2-test)
-: no change, +: slight change, ++: moderate change, +++: sever change
Data source: 2141-PG-1, Table 1

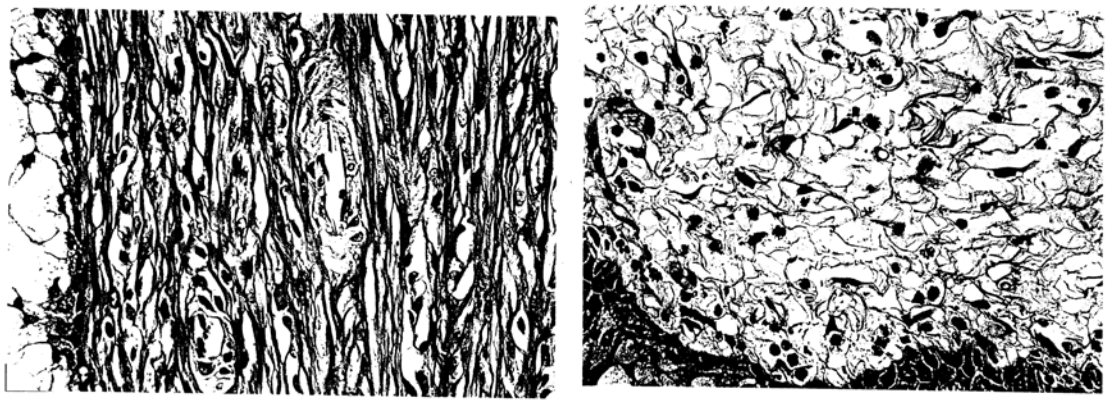


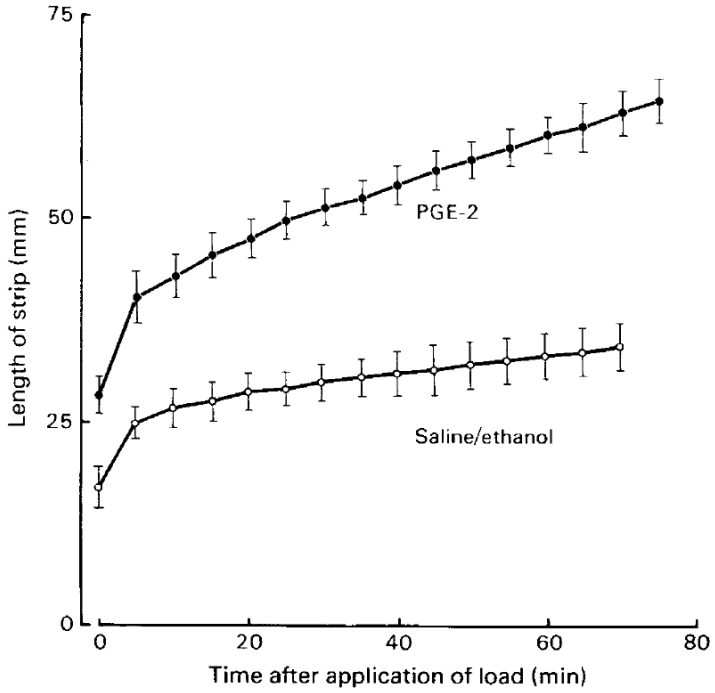
Photo 1　Non-treated control. 14th day of pregnancy. H & E.　Photo 2　PGE_2 0.83mg/rat. 12hrs after treatment. H & E.

Data source: 2141-PG-1, Photo 1, 2

図 2.6.2- 1　ラットにおける子宮頸管の組織学的な変化に関する評価（顕微鏡写真）

2.6.2.2.5　ヒツジにおける子宮頸管の熟化作用 (6)

ヒツジを用いた PGE_2 の子宮頸管の熟化作用について、以下のように文献報告されている。
妊娠 111～124 日のサフォーク種の雌ヒツジ（5～6 匹／群）を麻酔下で開腹して、子宮頸管の動脈にカニューレを挿入した後閉腹した。手術 7 日目以降に、PGE_2（総用量 10 mg/匹、約 0.2 mg/kg）を子宮頸管動脈から 48 時間持続投与した。その後、子宮頸管を摘出し、縦方向に切開して長さ約 15 mm の組織片標本を 2 個作成した。ひとつの標本は Krebs-Henseleit 液中でクランプを取り付け 175 g の負荷をかけ、標本の長さと伸長の速度を測定した。別の標本は、湿重量及び乾燥重量を測定し、その差から水分含量を算出した。
負荷をかけた摘出子宮頸管の組織片標本は、時間の経過とともに伸長した（図 2.6.2- 2）。PGE_2 投与群ではコントロール群に比べて、伸長の長さ及び伸長速度が有意に高かった（表 2.6.2- 6）。一方、組織片標本の湿重量及び水分含量には両群間で有意な差は認められなかった。以上の結果から、PGE_2 をヒツジの子宮頸管動脈に持続注入することにより、子宮頸管の熟化を促進することが確認された。



PGE_2 group: 6 ewes, control (saline/ethanol) group: 5 ewes
Each value shows the mean ± S.E.
Data source: [6] [Ledger, 1983], Figure 1

図 2.6.2- 2　摘出したヒツジの子宮頸管の組織標本に負荷をかけた時の組織の伸長の経時的変化

表 2.6.2- 6　摘出したヒツジの子宮頸管の組織標本に負荷をかけた時の組織の伸長に関するパラメータ、及び組織の湿重量と水分含量

	Control (saline-ethanol) group	**PGE_2 group**	**Significance[a]**
No. of ewes	5	6	-
Gradient[b] (k, mm/min)	0.08 ± 0.01	0.32 ± 0.05	P<0.002
Initial length[b] (l_0, mm)	27.9 ± 2.7	41.2 ± 3.6	P<0.02
Rate of creep[b] (E, min^{-1})	$2.84 \times 10^{-3} \pm 0.3 \times 10^{-3}$	$8.6 \times 10^{-3} \pm 1.8 \times 10^{-3}$	P<0.02
Wet weight (g)	24.8 ± 0.3	30.6 ± 3.5	P>0.1
% water	80.7 ± 1.7	82.5 ± 0.9	P>0.1

a: Mann-Whitney 2-tailed test
b: Calculated from the data with the formula $E=K/l_0$ (min^{-1})
Each value shows the mean ± S.E.
Data source: [6] [Ledger, 1983], Table 2

2.6.2.3　副次的薬理試験

副次的薬理作用に関する試験は実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験

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

安全性薬理試験については、一般薬理試験として実施した。本試験は安全性薬理試験の ICH ガイドライン S7A（2001 年 6 月 21 日発行）より以前の 19[redacted] 年に実施されており、非 GLP 試験である。本試験において、PGE_2 含有ペッサリーを経腟投与した時の一般行動、中枢神経系、呼吸／心血管系、消化器系、泌尿器系に及ぼす影響を評価した。また、摘出臓器を用いて本剤の平滑筋／自律神経系に対する影響を評価した。特に記載のない限り、以下の *in vivo* 試験では妊娠動物（ddY 系マウス、Wister 系ラット）を用いて経腟投与にて実施した。

（a） マウス（3 匹／群）の一般行動観察において、0.338 mg/匹（約 5.54 mg/kg/4h）までの用量では影響は認められなかった。0.118 mg/匹（約 1.94 mg/kg/4h）以上の用量で一過性の下痢が認められ、0.338 mg/匹（約 5.54 mg/kg/4h）の用量で体温の低下が認められた。
（b） マウス（9～10 匹／群）のヘキソバルビタール誘発睡眠時間に対する延長作用は 0.338 mg/匹（約 5.54 mg/kg/4h）で認められたが（+68.3 分）、自発運動又は抗けいれん作用に対する影響は認められなかった。
（c） ラットにおいて、0.34 mg/匹（約 0.79 mg/kg/4h）の用量でわずかな体温上昇（+0.5℃未満）が認められたが、0.08 mg/匹及び 0.83 mg/匹（約 0.18 mg/kg/4h 及び 1.89 mg/kg/4h）の用量では体温上昇は認められなかった。すなわち、用量依存性は認められなかった。
（d） ラットにおいて、0.83 mg/匹（約 1.89 mg/kg/4h）の用量で呼吸数及び心拍数の増加が認められたが、0.34 mg/匹（約 0.79 mg/kg/4h）の用量では呼吸数及び心拍数の増加作用は認められなかった。認められた呼吸数及び心拍数の変化はわずかであり、生物学的な意義は低いと考えられた。
（e） モルモット摘出回腸において、PGE_2 は用量依存的に収縮を惹起した。また、アセチルコリン誘発性の収縮を増強した。ヒスタミン誘発収縮には影響を与えなかった。
（f） ラット摘出輸精管において、PGE_2 は 10^{-5} g/mL まで単独での収縮に影響を与えなかったが、ノルアドレナリン誘発による収縮は 10^{-5} g/mL の濃度で有意に増強した。
（g） マウスの腸管輸送に対する作用は、0.338 mg/匹（約 5.54 mg/kg/4h）の用量まで認められなかった。
（h） ラットにおいて、検討した 0.08、0.34 及び 0.83 mg/匹（約 0.18、0.79 及び 1.89 mg/kg/4h）のすべての用量で尿量並びに尿中のナトリウム、カリウム及びクロールの有意な増加がみられた。これらのパラメータへの増加作用は全般的に 0.34 mg/匹（約 0.79 mg/kg/4h）で最大に達し、増加量はプラセボ群の 2 倍前後であったが、陽性対照薬フロセミド（50 mg/kg 経口投与）による増加作用の 1/3～2/3 であった。

上記の作用が認められた用量は、体重換算（kg）で臨床用量の数倍に相当した。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用に関する試験は実施していない。

2.6.2.6 添加物

2.6.2.6.1 親水性ポリマー

親水性ポリマーは不活性かつ非生分解性である。したがって、薬理試験の実施の必要性はないと判断し実施していない。

2.6.2.6.2 ポリエステル製取り出し用ネット

ポリエステル製取り出し用ネットは不活性かつ非生分解性な医療用のネットである。したがって、薬理試験の実施の必要性はないと判断し実施していない。

2.6.2.7 考察及び結論

ウサギより分離した子宮頸管線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験において、PGE_2によるコラゲナーゼ活性の上昇が認められた。PGE_2が子宮頸管熟化の過程でコラーゲンの分解を促進することが、子宮頸管熟化作用の機序の 1 つと考えられた。

妊娠ラットを用いた試験では、PGE_2を 0、0.08、0.17、0.34 及び 0.83 mg 含有するペッサリーを膣内投与した。投与後に摘出した子宮頸管の湿重量は用量依存的に増加し、0.17 mg/匹（約 0.7 mg/kg）以上の用量で対照群（0 mg/匹）に比べて有意な増加が認められた。また、妊娠ヒツジを用いた試験では、10 mg の PGE_2を 48 時間かけて子宮頸管動脈内に持続投与（約 0.2 mg /h）した。投与後に摘出した子宮頸管にクランプを取り付け、負荷をかけて伸長の長さ及び速度を測定したところ、子宮頸管の伸長の長さ及び速度は、対照群に比べていずれも有意に高い値を示した。

以上より、ラット及びヒツジにおいてPGE_2の子宮頸管熟化作用が確認されるとともに、*in vitro* においてその作用機序が確認された。

一般薬理試験では、妊娠マウスにおいて、下痢、体温低下及びヘキソバルビタールによる睡眠時間に対しての延長（+68.3 分）が認められた。妊娠ラットにおいて、わずかな体温上昇（+0.5℃未満）、わずかな呼吸数及び心拍数の増加、利尿作用及び尿中のナトリウム、カリウム及びクロールの増加が認められた。モルモット摘出回腸において、収縮の惹起及びアセチルコリン誘発性の収縮を増強した。ラット摘出輸精管において、ノルアドレナリン誘発の収縮を増強した。

PGE_2は幅広い薬理効果を有する高活性物質であり、PGE_2は生体内の様々な部位で合成され、様々な動物種で認められている。一般薬理試験において認められた作用はPGE_2の既知の作用と考えられ、さらにこれらの作用が認められた用量は、体重換算（kg）で臨床用量の数倍であることから、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に新たな安全性の懸念が生じる可能性は低いと考えた。

2.6.2.8 図表

図及び表は本文中の該当箇所に記載した。

2.6.2.9 参考文献

(1) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Induction of Labor. Clinical Management Guidelines For Obstetrician–Gynecologists. Number 107. (August 2009)

(2) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Induction of labour. (July 2008)

(3) Policy Clinical Guideline. Induction of labour techniques. Approved SA Health Safety & Quality Strategic Governance Committee. (December 2014)

(4) SOGC Clinical Practice Guideline. No. 296, Induction of Labour. (September 2013)

(5) Goshowaki H, Ito A and Mori Y. Effects of prostaglandins on the production of collagenase by rabbit uterine cervical fibroblasts. Prostaglandins 1988;36(1):107-14.

(6) Ledger WL, Ellwood DA and Taylor MJ. Cervical softening in late pregnant sheep by infusion of prostaglandin E-2 into a cervical artery. J. Reprod Fert. 1983;69(2):511-5.

2.6.3 薬理試験概要表

目次

2.6.3.1 薬理試験：一覧表 3

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

Test Article: PGE_2	Overview				
Type of Study	**Test System**	**Method of Administration**	**Testing Facility**	**Study Number**	**Location in CTD**
Primary Pharmacodynamics					
Time-course of cervical ripening induced by PGE_2	Pregnant rats	Intravaginal	[redacted]	1288-[redacted]-1	[4.2.1.1-1]
Dose-response relationship of cervical ripening induced by PGE_2	Pregnant rats	Intravaginal	[redacted]	1288-[redacted]-4	[4.2.1.1-2]
Cervical ripening activity of PGE_2 (Histological examination)	Pregnant rats	Intravaginal	[redacted]	2141-[redacted]-1	[4.2.1.1-3]
Secondary Pharmacodynamics					
None	-	-	-	-	-
Safety Pharmacology (General Pharmacology)					
General behavioural screen Hexobarbital-induced sleeping time Body temperature Respiration rate and heart rate Gastrointestinal system Urinary system Smooth muscle and autonomic nervous system	Pregnant mice Pregnant mice Pregnant rats Pregnant rats Pregnant mice Pregnant rats Isolated guinea pig ileum Isolated vas deferens	Intravaginal Intravaginal Intravaginal Intravaginal Intravaginal Intravaginal *in vitro* *in vitro*	[redacted]	GP-1481-5	[4.2.1.3-1]
Pharmacodynamics Drug Interactions					
None	-	-	-	-	-
Hydrogel Polyurethane Polymer					
None	-	-	-	-	-
Polyester Polymer					
None	-	-	-	-	-

-: Not applicable