2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

目次

2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 分析法の概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4 付録 4

表の目次

表 2.7.1- 1 ヒト血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度の同時定量法の概略［添付資料 5.3.1.4-1］ 4

略号・用語の定義一覧

略号	省略していない表現又は定義	
EDTA-2K	Ethylenediaminetetraacetic acid 2 potassium	-
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限値
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_m	Prostaglandin F_2 metabolite	プロスタグランジン F_2 代謝物
QC	Quality Control	-

2.7.1.1 背景及び概観

本剤の生物薬剤学に関する臨床的な検討は実施していない。

フェリング社が実施した国内第 I 相試験の 000228 試験［添付資料 5.3.3.1-1］及び国内第Ⅲ相試験の 000261 試験［添付資料 5.3.5.2-1］において、血漿中 PGE_2 及びその代謝物である 13, 14-dihydro-15-keto Prostaglandin E_2（PGE_m）の測定のために新規に液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）法を確立した［添付資料 5.3.1.4-1］。この分析法について、2.7.1.1.1 に記載する。これらの測定方法を用いて測定した 000228 試験及び 000261 試験の結果は［2.7.2 臨床薬理の概要］に要約した。

また、いずれも参考資料であるが 101-201 試験［添付資料 5.3.4.2-1］で血漿中 PGE_m、PGF_m 濃度を、PRO-001 試験［添付資料 5.3.4.2-4］で血漿中 PGE_2、PGF_m 濃度を、101-601 試験［添付資料 5.3.4.2-2］、63-PG-CP01 試験［添付資料 5.3.4.2-6］、63-PG-CP02 試験［添付資料 5.3.4.2-7］で、血漿中 PGE_m 濃度を測定が測定された。これら測定対象物質は、いずれもラジオイムノアッセイ法で測定された。

2.7.1.1.1 分析法の概観

新たに構築した測定方法の概略を示す。ヒト血漿中の PGE_2 及び PGE_m 濃度は、固相抽出法による前処理の後、LC-MS/MS を用いて高感度に測定した。内標準物質として、PGE_2 及び PGE_m の安定同位体標識体（それぞれ、PGE_2-d_4、PGE_m-d_4）を用いた。分析法のバリデーションは「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について（薬食審査発 0711 第 1 号、平成 25 年 7 月 11 日）に従い、実施した。

バリデーションにより確認された定量範囲は PGE_2 で 1～500 pg/mL、PGE_m で 2～1000 pg/mL あった。バリデーションでは選択性、真度及び精度等を確認し、いずれも薬物動態を評価するのに十分な信頼性を有する結果であった。PGE_2 及び PGE_m 内因性物質であるため、LLOQ（PGE_2 で 1 pg/mL、PGE_m で 2 pg/mL）付近では多くの被験者でそれぞれの内因性濃度が各 LLOQ を超てしまう。そこで、検量線にはいずれも生理食塩水を用いた。なお、内因性の PGE_2 及び PGE_m の精度については血漿を用いて行い、PGE_2 で 0（外因性非添加）～[redacted] pg/mL、PGE_m で 0（外因性非添加）～[redacted] pg/mL の濃度範囲の各 QC サンプルについて、それぞれで評価し、誤差は許容範囲内（[redacted]%以下）であった。

長期保存安定性については、[redacted]℃以下の条件において血漿中 PGE_2 で[redacted] 日間、血漿中 PGE_m で[redacted] 日間安定であった。フェリング社が新たに測定系を構築したうえで実施した臨床試験（000228 試験、000261 試験）で得た血漿試料は、その期間内に測定した。バリデーション結果の概略を表 2.7.1- 1 に示す。

表 2.7.1- 1　ヒト血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度の同時定量法の概略［添付資料 5.3.1.4-1］

Parameter	Result	
Methodology	LC-MS/MS	
Biological sample (Anticoagulant)	Human plasma (EDTA-2K)	
Analytes of interest	PGE_2	PGE_m
Internal standard	[redacted]	[redacted]
LLOQ	1 pg/mL	2 pg/mL
Calibration curve range	1 - 500 pg/mL	2 - 1000 pg/mL
QC sample concentration range	1 - [redacted] pg/mL	2 - [redacted] pg/mL
QC sample concentration (pg/mL)	0 [redacted]	0 [redacted]
Within-run accuracy (saline)	[redacted]	
Within-run precision [a] (saline)		
Within-run accuracy [b] (plasma)		
Within-run precision [a] (plasma)		
Between-run accuracy [b] (plasma)		
Between-run precision [a] (plasma)		
Freeze and thaw stability	[redacted]	
Short-term stability	[redacted]	
Long-term stability	[redacted]	[redacted]

a) precision(%) = (standard deviation / mean value of determinasion) x 100

b) accuracy(%) = (mean measured value / nominal concentration + mean value of endogenous concentration) x 100

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4　付録

該当なし

2.7.2 臨床薬理の概要

目次

2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験の概観 6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観（国内試験の概観） 6
2.7.2.1.2.1 国内第Ⅰ相試験（000228） 6
2.7.2.1.2.2 国内第Ⅲ相試験（000261） 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 国内第Ⅰ相試験（000228） 7
2.7.2.2.2 国内第Ⅲ相試験（000261） 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.3.1 血漿中PGE_2濃度及び血漿中PGE_m濃度 9
2.7.2.3.1.1 国内第Ⅰ相試験（000228） 9
2.7.2.3.1.2 国内第Ⅲ相試験（000261） 17
2.7.2.3.2 薬物動態 19
2.7.2.3.2.1 国内第Ⅰ相試験（000228） 19
2.7.2.3.3 臨床薬理の結論 27
2.7.2.4 特別な試験 28
2.7.2.5 付録 29
2.7.2.6 参考文献 30

表の目次

表 2.7.2.1-1 薬物動態を検討した臨床試験一覧 5
表 2.7.2.3-1 血漿中 PGE_2 濃度の経時的推移（PP） 10
表 2.7.2.3-2 血漿中 PGE_m 濃度の経時的推移（PP） 14
表 2.7.2.3-3 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） 17
表 2.7.2.3-4 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） 20
表 2.7.2.3-5 ベースライン値で補正した PGE_m の薬物動態パラメータ（PP） 24
表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 29

図の目次

図 2.7.2.1-1 PGE_2 の代謝 4
図 2.7.2.3-1 平均血漿中 PGE_2 濃度：適用前観察期間（PP） 12
図 2.7.2.3-2 平均血漿中 PGE_2 濃度：適用期間及び適用後観察期間（PP） 12
図 2.7.2.3-3 平均血漿中 PGE_2 濃度：適用後観察期間 0～60 分（Day 2）（PP） 13
図 2.7.2.3-4 平均血漿中 PGE_m 濃度：適用前観察期間（PP） 16
図 2.7.2.3-5 平均血漿中 PGE_m 濃度：適用期間及び適用後観察期間（PP） 16
図 2.7.2.3-6 平均血漿中 PGE_m 濃度：適用後観察期間 0～60 分（Day 2）（PP） 17
図 2.7.2.3-7 PGE_2 ベースライン値で補正した AUC_{inf}（平均値±SD）（PP） 21

図 2.7.2.3-8　PGE_2 ベースライン値で補正した AUC_{0-t}（平均値±SD）（PP）.....21
図 2.7.2.3-9　PGE_2 ベースライン値で補正した C_{max}（平均値±SD）（PP）.....22
図 2.7.2.3-10　PGE_2 ベースライン値で補正した t_{max}（平均値±SD）（PP）.....22
図 2.7.2.3-11　PGE_2 ベースライン値で補正した $t_{1/2}$（平均値±SD）（PP）.....23
図 2.7.2.3-12　PGE_m ベースライン値で補正した AUC_{inf}（平均値±SD）（PP）.....25
図 2.7.2.3-13　PGE_m ベースライン値で補正した AUC_{0-t}（平均値±SD）（PP）.....25
図 2.7.2.3-14　PGE_m ベースライン値で補正した C_{max}（平均値±SD）（PP）.....26
図 2.7.2.3-15　PGE_m ベースライン値で補正した t_{max}（平均値±SD）（PP）.....26
図 2.7.2.3-16　PGE_m ベースライン値で補正した $t_{1/2}$（平均値±SD）（PP）.....27

略号

略号・用語	省略していない表現または定義	
BS	Bishop Score	ビショップスコア
CI	Confidence Interval	信頼区間
DVI	Controlled Release Dinoprostone Vaginal Insert	ジノプロストン腟内留置用製剤
ITT	Intent To Treat	全例解析対象
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）
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	Prostaglandin F_2	プロスタグランジン F_2
PGF_m	Prostaglandin F_2 metabolite	プロスタグランジン F_2 代謝物
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した対象集団
RIA	Radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ法

用語の定義一覧

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

2.7.2.1　　背景及び概観

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。有効成分としてジノプロストン〔プロスタグランジン E_2（PGE_2）〕10 mg を含有する平板状の親水性ポリマーとこれを包含する取り出し用のネットで構成される。PGE_2 は体内の多くの組織で産生される生体分子で、多くの生物学的機能を持つ(1)(2)(3)。産生された組織で、prostaglandin 15-OH dehydrogenase によって 15-keto PGE_2 metabolite に急速に代謝される（推定半減期は 1～3 分）。さらに還元によって 13, 14-dihydro-15-keto-PGE_2 metabolite（PGE_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ため(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。

本剤の臨床薬理を検討するために、PGE_2 の薬物動態の評価が最適であるが、生体内における推定の PGE_2 の半減期は 1～3 分と極めて短く、かつての生物学的分析方法では、PGE_2 の薬物動態を推測できる十分な感度を有していなかった。したがって、経腟的に投与された PGE_2 の割合及び量の測定は困難であったため、PGE_2 の代謝物である PGE_m が PGE_2 の吸収及び全身曝露の指標として使用されてきた。PGE_2 は少なくとも 2 段階の代謝過程を経て、PGE_m へと変化し、PGE_m は PGE_2 に比べて半減期が長く、より検出しやすい。しかしながら、PGE_2 の全てが PGE_m へ代謝されず、かつ、内因性の PG も PGE_m に代謝されるため PGE_m は本剤の薬物動態評価のためのサロゲートとしては十分とは言えなかった。さらに、過去に国内外で PGE_2 の薬物動態を評価した多くの試験［2.7.6. 個々の試験のまとめ］では、被験者数も少なく、ラジオイムノアッセイ法（RIA）を用いて血漿中 PGE_m 濃度のみが測定されたため、薬物動態に関する情報は非常に限定的であった。現在では、高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）によって PGE_m に加えて活性物質である PGE_2 の血漿中濃度も測定が可能となった。したがって、国内では十分な感度を有すると考えられる新しい LC-MS/MS を用いて PGE_2 及び PGE_m の薬物動態を評価することとした(8)。

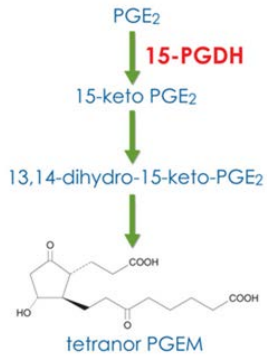


図 2.7.2.1-1　PGE_2 の代謝

本剤の投与量は腟内滞留時間によって決まる。本剤からの PGE_2 の放出速度は約 0.3 mg/h であり、本剤の腟内滞留時間が 12 時間であった場合、投与量は約 3.6 mg である。

本剤の臨床薬理は、閉経前の健康な日本人及び非日本人女性を対象した国内第 I 相試験（000228）及び妊娠末期の妊婦を対象とした第Ⅲ相試験（000261）で評価した。国内第 I 相試験（000228）は、閉経前の健康な日本人及び非日本人女性を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を検討するための非盲検、単施設試験であり、本剤を 12 時間適用した際の薬物動態プロファイルを日本人及び非日本人で比較した。国内第Ⅲ相試験（000261）は、子宮頸管熟化が必要な妊娠末期（妊娠 37 週以上 41 週未満）の妊婦を対象に本剤の子宮頸管熟化促進における有効性及び安全性を評価するための多施設非盲検試験であり、本剤適用後の血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度の推移を評価した。

本剤の薬物動態を検討した試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。なお、参考資料とした試験の概観及び結果は［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

表 2.7.2.1-1　薬物動態を検討した臨床試験一覧

実施地域	試験番号 開発相	対象	試験目的	デザイン	最大適用時間	治験薬（厚さ、ネット）	被験者数	資料番号 資料区分
国内	000228 第 I 相	閉経前の健康な日本人及び非日本人女性	薬物動態、安全性	単施設、非盲検	12	0.8 mm あり	20	5.3.3.1-1 評価
国内	000261 第Ⅲ相	妊娠末期（妊娠 37 週以上 41 週未満）の女性	有効性、安全性、薬物動態	多施設、非盲検	12	0.8 mm あり	14	5.3.5.2-1 評価
海外	101-201 [a] 第Ⅱ相	妊娠 38 週以上の女性	PGE_2 放出速度、血漿中 PGE_m 濃度、血漿中 PGF_m 濃度、有効性、安全性	単施設、非盲検	8	0.8 mm なし	24	5.3.4.2-1 参考 [c]
海外	101-601 [a] 第Ⅱ相	妊娠 38 週以上の女性	PGE_2 放出速度、血漿中 PGE_m 濃度、有効性、安全性	単施設、非盲検	12	0.8 mm なし	31	5.3.4.2-2 参考 [c]
海外	101-701 [a]	妊娠 38 週以上の女性	PGE_2 放出速度、有効性、安全性	単施設、非盲検	12	0.8 mm なし及びあり	63	5.3.4.2-3 参考 [c]
海外	PRO-001 [a]	妊娠 37 週以上の女性	PGE_2 放出速度、血漿中 PGE_2、PGF_m 濃度、有効性、安全性	単施設、非盲検	24	0.8 mm あり	68	5.3.4.2-4 参考 [c]
海外	L004ZPI/0001 [a]	妊娠 37 週以上の女性	PGE_2 放出速度、有効性、安全性	多施設、非盲検	24	0.8 mm 1.1 mm あり	184	5.3.4.2.-5 参考 [c]
国内	63-PG-CP-01 [a b]	妊娠 37 週以上の女性	PGE_2 放出速度、血漿中 PGE_m 濃度、有効性、安全性	多施設、非盲検	12	0.8 mm あり	9	5.3.4.2-6 参考 [c]
国内	63-PG-CP-02 [a b]	妊娠 37 週以上の女性	PGE_2 放出速度、血漿中 PGE_m 濃度、有効性、安全性	多施設、非盲検	12	0.8 mm あり	30	5.3.4.2-7 参考 [c]

PGF_m：PGF_2 代謝物
a：*in vivo* での PGE_2 放出速度は、101-201 試験 0.336 mg/h、101-601 試験 0.334 mg/h、101-701 試験 0.292 mg/h、PRO-001 試験 0.277 mg/h、L004ZPI/0001 試験 0.27 mg/h、63-PG-PC-01 試験 0 359 mg/h、63-PG-PC-02 試験 0 245 mg/h と報告されている。
b：当該試験を実施当時に本剤の開発権を保有していた企業により報告書を入手した。
c：本表に記載した参考資料はネットの有無に関わらず厚さ 0.8 mm の本剤の臨床薬理を評価した試験である。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

本剤を用いたヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は新たに実施していない。。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概観（国内試験の概観）

2.7.2.1.2.1 国内第 I 相試験（000228）

2.7.2.1.2.1.1 試験デザイン

000228 試験は、非妊婦の閉経前の健康な日本人及び非日本人女性を対象とした非盲検、単施設試験であり、本剤を 12 時間適用した場合の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。

被験者の適格性はスクリーニング時及び／又は Day 1 に確認した。病歴・手術歴、被験者背景、身体的所見、バイタルサイン、腟内 pH、血液及び尿の臨床検査値を評価した。有害事象及び併用薬は試験中（試験参加から試験終了時評価又は早期中止まで）を通じて観察及び記録した。

被験者の登録は次の月経発来予定日の 5～10 日前に行った。Day 1 に内因性の血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度測定のため、初回採血（0 時間）を実施し、2、4、6、8、12、及び 24 時間後にも採血を実施した（適用前観察期間）。Day 2 の 0 時間時に治験薬を腟内に適用し、12 時間留置した（適用期間）。その後、治験薬を取り出し、被験者を 12 時間観察した（適用後観察期間）。適用期間及び適用後観察期間には、血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度の測定ため、血液検体を適用後、1、2、4、6、8、10、12、13、13.5、14 及び 24 時間後に採取した。また、治験薬を抜去後（すなわち、Day 2 の適用後 12 時間時点の採血後）20 分間は 2 分ごとに採血を実施した。適用後観察期間の終了後、被験者は実施医療機関を退院した。

2.7.2.1.2.1.2 解析方法

薬物動態の解析対象は、重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者を除き試験を完了した全ての被験者を含む治験実施計画書に適合した解析対象（PP）集団とした。

薬物動態解析には、ベースライン補正前及び補正後の血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度を用いた。薬物動態のパラメーターの解析はソフトウェア〔Phoenix WinNonlin®（Pharsight Corporation, 米国）〕を使用して、ノンコンパートメント解析により行った。実際の採血時刻をノンコンパートメント解析及び被験者ごとの経時的な血漿中濃度のプロットに用いた。定量下限（LLQ）未満の血漿中濃度及び欠落したデータ（例えば、採血の未実施又は解析時に値が得られない等）はノンコンパートメント解析から除外した。LLQ 未満の値は LLQ/2 として要約統計及びプロットにて表示した。”外れ値”については解析しなかった。本剤の血漿中濃度 - 時間のデータからパラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC、AUC_{0-t}、及び $t_{1/2}$）を推定した。薬物動態パラメータは測定数、欠落データ数、標準偏差、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何平均値（AUC 及び C_{max}）の%変動係数（未変換データに基づく）を人種ごとに表示した。$t_{1/2}$ については、幾何平均値ではなく調和平均値を一覧にした。t_{max} については、幾何平均値及び%変動係数を省略した。

2.7.2.1.2.2 国内第Ⅲ相試験（000261）

2.7.2.1.2.2.1 試験デザイン

000261 試験は、子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の日本人妊婦を対象とした多施設共同非盲検試験であり、本剤の有効性及び安全性を評価した。

子宮頸管熟化を必要とする（BS が 4 点以下）妊娠末期（妊娠 37 週 0 日以上 41 週 0 日未満）の妊婦を対象に、スクリーニング（V1）及び／又はベースライン（V2）で適格性を評価し、V2 で血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度測定のための血液検体を採取した（限られた被験者でのみ実施した）。選択基準に合致し、かつ、除外基準に抵触しない被験者を登録後、治験薬 1 つを後腟円蓋の高い位置に横向きに適用し、最長 12 時間まで留置した。

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下記のいずれかの事象が発現した場合、直ちに治験薬を抜去した：1）アクティブな分娩開始、2）破水又は人工破膜、3）治験薬の抜去を必要とする分娩時の有害事象、若しくは 4）治験責任医師等が治験の中止が必要と判断した場合、とした。2 回目の血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度測定のための血液検体の採取は適用後 6 時間時点に実施した。ただし、適用後 6 時間以内に治験薬を抜去した場合は、抜去後 15 分以内に血液検体を採取した。血液検体の採取は適用前に同様の血液検体を採取した被験者に対して行った。

2.7.2.1.2.2.2 解析方法

適用前後の血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度の変化を要約統計を用いて示した（データを有する被験者数、平均、SD、中央値、最小値及び最大値）。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 国内第Ⅰ相試験（000228）

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

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

日本人群の PGE_2 のベースライン値で補正した AUC_{inf}（幾何平均値）は 32.0 h·pg/mL〔CV%：72.9、95%CI（2.0,508.4）〕、$AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は 5.8 h·pg/mL〔CV%：130.4、95%CI（1.3,26.2）〕、C_{max}（幾何平均値）は 2.6 pg/mL〔CV%：93.8、95%CI（1.4,4.8）〕、t_{max}（算術平均値±SD）は 9.8±5.2 時間〔95%CI（6.0,13.6）〕、$t_{1/2}$（算術平均値±SD）8.3±13.0 時間〔95%CI（24.1,40.7）〕であり、非日本人群では、AUC_{inf}（幾何平均値）は 50.6 h·pg/mL〔CV%：135.6、95%CI（1.4,1810.7）〕、$AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は 27.0 h·pg/mL〔CV%：72.9、95%CI（13.7,53.1）〕、C_{max}（幾何平均値）は 5.0 pg/mL〔CV%：53.7、95%CI（2.7,9.5）〕、t_{max}（算術平均値±SD）は 7.7±4.4 時間〔95%CI（4.6,10.9）〕、$t_{1/2}$（算術平均値±SD）は 12.8±19.7 時間〔95%CI（–36.1,61.7）〕であった。

日本人群の 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。

また、日本人群の PGE_m のベースライン値で補正した AUC_{inf}（幾何平均値）は 1532.6 h·pg/mL〔CV%：104.9、95%CI（944.4,2487.3）〕、AUC_{0-t}（幾何平均値）は 1375.6 h·pg/mL〔CV%：113.7、95%CI（820.9,2305.1）〕、C_{max}（幾何平均値）は 177.1 pg/mL〔CV%：84.0、95%CI（113.1,277.2）〕、t_{max}（算術平均値±SD）は 11.7±1.3 時間〔95%CI（10.7,12.6）〕、$t_{1/2}$（算術平均値±SD）は 2.9±1.1 時間〔95%CI（2.2,3.7）〕、非日本人群では、AUC_{inf}（幾何平均値）は 2777.0 h·pg/mL〔CV%：62.7、95%CI（1752.8,4399.8）〕、AUC_{0-t}（幾何平均値）は 2700.5 h·pg/mL〔CV%：64.2、95%CI（1685.6,4326.3）〕、C_{max}（幾何平均値）は 341.6 pg/mL〔CV%：64.4、95%CI（214.2,544.7）〕、t_{max}（算術平均値±SD）は 12.1±0.1 時間〔95%CI（12.0,12.2）〕、$t_{1/2}$（算術平均値±SD）は 2.8±1.0 時間〔95%CI（2.2,3.5）〕であった。

日本人群の 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いた。

2.7.2.2.2　国内第Ⅲ相試験（000261）

子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の日本人妊婦に本剤を適用後 6 時間の血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGE_m 濃度を測定した。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しており、本剤の経腟投与により PGE_2 が適切に放出されていることが示された。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。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGE_m 濃度

2.7.2.3.1.1 国内第 I 相試験（000228）

日本人 10 例、非日本人 10 例を組入れ、試験を中止した被験者はなく全例が試験を完了した。組入れられた 20 例のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者はなく、薬物動態の解析対象である PP 集団は 20 例となった。人口統計学的データ及び他の基準値の特性のいずれの項目も日本人及び非日本人間で特記すべき差は認められなかった。

1 血漿中 PGE_2 濃度

平均血漿中 PGE_2 濃度の経時的推移を表 2.7.2.3-1、図 2.7.2.3-1～図 2.7.2.3-3 に示した。

適用前観察期間の平均血漿中 PGE_2 濃度は、日本人群で 0.6～1.7 pg/mL、非日本人群で 0.6～2.1 pg/mL であり、日本人群及び非日本人群で同程度であった。また、両群ともに適用前 12 及び 24 時間の平均血漿中 PGE_2 濃度は定量下限（1 pg/mL）を上回っていた。適用後、両群ともに血漿中 PGE_2 濃度は増加したが、適用後 12 時間までの平均血漿中 PGE_2 濃度は日本人群では 0.8～2.5 pg/mL、非日本人群では 1.9～3.2 pg/mL の範囲であり、日本人群と比べて非日本人群で高かった。両群ともに抜去後 12 時間で平均血漿中 PGE_2 濃度は適用時の濃度に回復した。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－時間プロファイルは類似していた。

抜去後 20 分間では、平均血漿中 PGE_2 濃度は両群ともに経時的に減少し、日本人群では 0.9±0.7～2.4±3.4 pg/mL、非日本人群では 1.5±1.6～2.9±2.9 pg/mL であった。抜去後 20 分間の平均血漿中 PGE_2 濃度は、全ての評価時点で非日本人群と比べて日本人群で低かった。抜去後 60 分時点では、平均血漿中 PGE_2 濃度は、非日本人群では増加し、日本人群では減少したが、いずれも定量下限（1 pg/mL）を上回っていた。

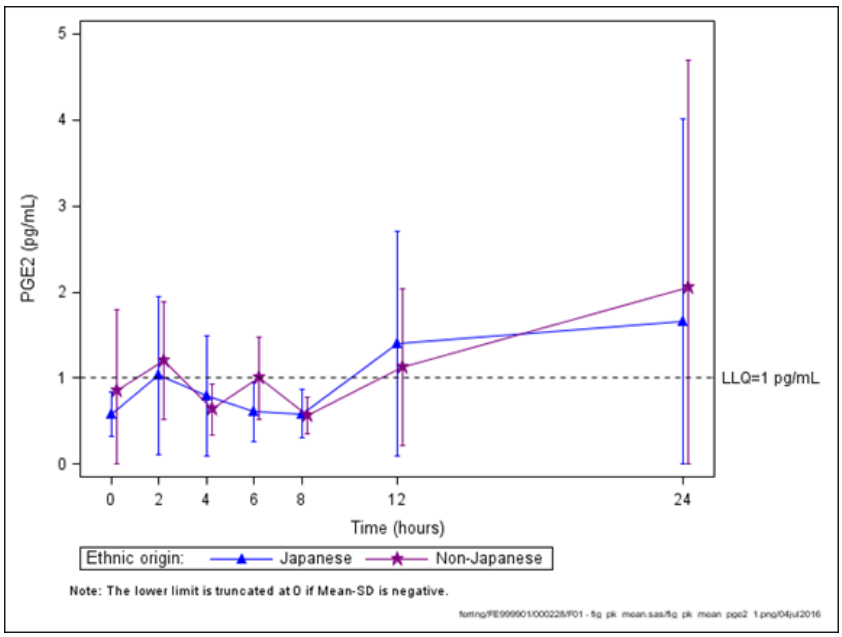
表 2.7.2.3-1　血漿中 PGE_2 濃度の経時的推移（PP）

	日本人 N=10	非日本人 N=10	計 N=20
Day 1 適用前観察期間 (0 h)			
Mean (SD)	0.6 (0.3)	0.9 (0.9)	0.7 (0.7)
Min ; Max	0.5;1.3	0.5;3.5	0.5;3.5
Day 1 適用前観察期間 (2 h)			
Mean (SD)	1.0 (0.9)	1.2 (0.7)	1.1 (0.8)
Min ; Max	0.5;3.4	0.5;2.3	0.5;3.4
Day 1 適用前観察期間 (4 h)			
Mean (SD)	0.8 (0.7)	0.6 (0.3)	0.7 (0.5)
Min ; Max	0.5;2.7	0.5;1.3	0.5;2.7
Day 1 適用前観察期間 (6 h)			
Mean (SD)	0.6 (0.3)	1.0 (0.5)	0.8 (0.4)
Min ; Max	0.5;1.6	0.5;1.8	0.5;1.8
Day 1 適用前観察期間 (8 h)			
Mean (SD)	0.6 (0.3)	0.6 (0.2)	0.6 (0.2)
Min ; Max	0.5;1.4	0.5;1.2	0.5;1.4
Day 1 適用前観察期間 (12 h)			
Mean (SD)	1.4 (1.3)	1.1 (0.9)	1.3 (1.1)
Min ; Max	0.5;4.5	0.5;2.8	0.5;4.5
Day 1 適用前観察期間 (24 h)			
Mean (SD)	1.7 (2.3)	2.1 (2.6)	1.9 (2.4)
Min ; Max	0.5;7.9	0.5;9.0	0.5;9.0
Day 2 適用期間 (1 h)			
Mean (SD)	0.8 (0.5)	1.9 (1.5)	1.4 (1.2)
Min ; Max	0.5;1.6	0.5;4.5	0.5;4.5
Day 2 適用期間 (2 h)			
Mean (SD)	1.4 (2.5)	2.4 (3.6)	1.9 (3.0)
Min ; Max	0.5;8.4	0.5; 11.6	0.5; 11.6
Day 2 適用期間 (4 h)			
Mean (SD)	2.5 (3.2)	2.3 (2.1)	2.4 (2.6)
Min ; Max	0.5; 10.0	0.5;7.2	0.5; 10.0
Day 2 適用期間 (6 h)			
Mean (SD)	1.3 (1.4)	2.8 (3.0)	2.1 (2.4)
Min ; Max	0.5;5.2	0.5; 10.5	0.5; 10.5
Day 2 適用期間 (8 h)			
Mean (SD)	1.7 (2.3)	3.2 (2.4)	2.4 (2.4)
Min ; Max	0.5;8.0	0.5;7.6	0.5;8.0
Day 2 適用期間 (10 h)			
Mean (SD)	1.4 (1.6)	2.9 (3.1)	2.1 (2.5)
Min ; Max	0.5;5.6	0.5;9.9	0.5;9.9
Day 2 適用期間 (12 h)			
Mean (SD)	1.4 (1.0)	2.6 (2.0)	2.0 (1.7)
Min ; Max	0.5;3.9	0.5;6.4	0.5;6.4

表 2.7.2.3-1　血漿中 PGE2 濃度の経時的推移（PP）（続き）

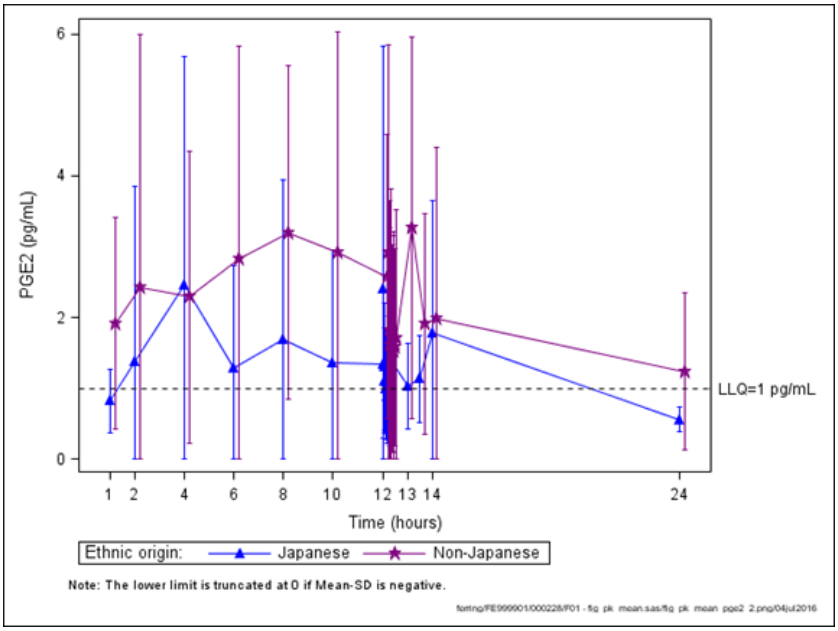
	日本人 N=10	非日本人 N=10	計 N=20
Day 2 適用後観察期間/追跡 (2 min)			
Mean (SD)	2.4 (3.4)	2.9 (2.9)	2.7 (3.1)
Min ; Max	0.5; 11.6	0.5;8.6	0.5; 11.6
Day 2 適用後観察期間/追跡 (4 min)			
Mean (SD)	1.3 (0.9)	1.8 (1.8)	1.6 (1.4)
Min ; Max	0.5;2.8	0.5;5.8	0.5;5.8
Day 2 適用後観察期間/追跡 (6 min)			
Mean (SD)	1.1 (0.7)	1.6 (1.7)	1.4 (1.3)
Min ; Max	0.5;2.4	0.5;4.9	0.5;4.9
Day 2 適用後観察期間/追跡 (8 min)			
Mean (SD)	1.0 (0.7)	1.8 (2.0)	1.4 (1.5)
Min ; Max	0.5;2.4	0.5;6.7	0.5;6.7
Day 2 適用後観察期間/追跡 (10 min)			
Mean (SD)	1.1 (0.7)	1.5 (1.6)	1.3 (1.3)
Min ; Max	0.5;2.4	0.5;5.4	0.5;5.4
Day 2 適用後観察期間/追跡 (12 min)			
Mean (SD)	0.9 (0.7)	1.6 (1.5)	1.2 (1.2)
Min ; Max	0.5;2.2	0.5;4.7	0.5;4.7
Day 2 適用後観察期間/追跡 (14 min)			
Mean (SD)	1.2 (0.8)	1.6 (1.5)	1.4 (1.2)
Min ; Max	0.5;2.8	0.5;5.1	0.5;5.1
Day 2 適用後観察期間/追跡 (16 min)			
Mean (SD)	1.1 (1.2)	1.5 (1.7)	1.3 (1.4)
Min ; Max	0.5;4.2	0.5;5.8	0.5;5.8
Day 2 適用後観察期間/追跡 (18 min)			
Mean (SD)	1.1 (0.9)	1.6 (1.4)	1.3 (1.2)
Min ; Max	0.5;3.1	0.5;5.0	0.5;5.0
Day 2 適用後観察期間/追跡 (20 min)			
Mean (SD)	1.4 (1.1)	1.7 (1.8)	1.6 (1.5)
Min ; Max	0.5;3.8	0.5;6.3	0.5;6.3
Day 2 適用後観察期間/追跡 (13 h)			
Mean (SD)	1.0 (0.6)	3.3 (2.7)	2.1 (2.2)
Min ; Max	0.5;2.0	0.5;7.8	0.5;7.8
Day 2 適用後観察期間/追跡 (13.5 h)			
Mean (SD)	1.1 (0.6)	1.9 (1.6)	1.5 (1.2)
Min ; Max	0.5;2.2	0.5;4.4	0.5;4.4
Day 2 適用後観察期間/追跡 (14 h)			
Mean (SD)	1.8 (1.9)	2.0 (2.4)	1.9 (2.1)
Min ; Max	0.5;5.7	0.5;7.5	0.5;7.5
試験完了時			
Mean (SD)	0.6 (0.2)	1.2 (1.1)	0.9 (0.8)
Min ; Max	0.5;1.1	0.5;3.7	0.5;3.7

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



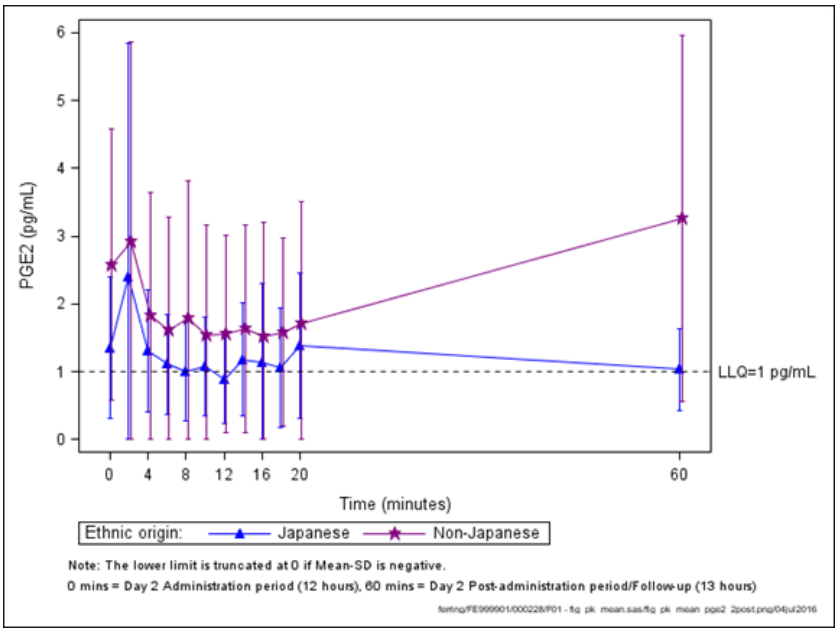
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-1］から引用

図 2.7.2.3-1　平均血漿中 PGE_2 濃度：適用前観察期間（PP）



［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-2］から引用

図 2.7.2.3-2　平均血漿中 PGE_2 濃度：適用期間及び適用後観察期間（PP）



［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-3］から引用

図 2.7.2.3-3　平均血漿中 PGE_2 濃度：適用後観察期間 0～60 分（Day 2）（PP）

2　血漿中 PGE_m 濃度

平均血漿中 PGE_m 濃度の経時的推移を表 2.7.2.3-2、図 2.7.2.3-4～図 2.7.2.3-6 に示した。

適用前観察期間の平均血漿中 PGE_m 濃度は、日本人群で 3.6～6.5 pg/mL、非日本人群で 3.3～4.9 pg/mL であり、日本人群及び非日本人群で同程度であった。また、両群ともに適用前観察期間の平均血漿中 PGE_m 濃度は定量下限（2 pg/mL）を上回っていた。

適用後 12 時間まで両群ともに平均血漿中 PGE_m 濃度は経時的に増加したが、適用後 12 時間の平均血漿中 PGE_m 濃度は日本人群で 24.1～191.2 pg/mL、非日本人群で 8.5～377.2 pg/mL の範囲であり、日本人群と比べて非日本人群で高かった。両群ともに適用後 12 時間時点で平均血漿中 PGE_m 濃度は最高値に達し、抜去後 12 時間で平均血漿中 PGE_m 濃度は適用時の濃度に回復した。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_m 濃度－時間プロファイルは類似していた。

両群ともに抜去後 20 分間の平均血漿中 PGE_m 濃度は一定の濃度を維持しており、日本人群では 177.7±110.4～213.3±156.4 pg/mL、非日本人群では 347.8±191.7～398.9±267.8 pg/mL であった。抜去後 20 分間の平均血漿中 PGE_m 濃度は、全ての評価時点で非日本人群と比べて日本人群で低かった。抜去後 60 分時点の平均血漿中 PGE_m 濃度は、日本人群では 136.5±63.0 pg/mL、非日本人群では 273.9±141.6 pg/mL であった。

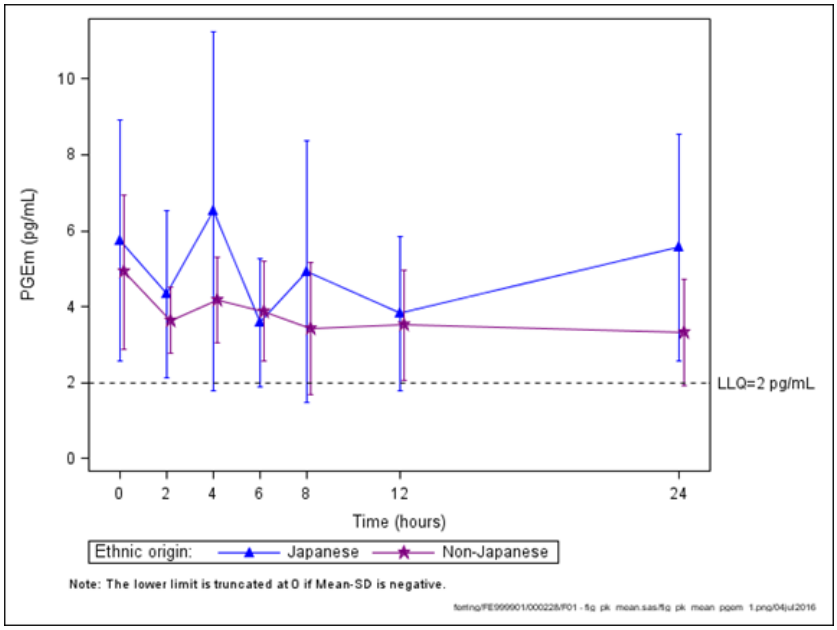
表 2.7.2.3-2　血漿中 PGE_m 濃度の経時的推移（PP）

	日本人 N=10	非日本人 N=10	計 N=20
Day 1 適用前観察期間 (0 h)			
Mean (SD)	5.7 (3.2)	4.9 (2.0)	5.3 (2.6)
Min ; Max	2.6; 11.8	2.1;9.7	2.1; 11.8
Day 1 適用前観察期間 (2 h)			
Mean (SD)	4.3 (2.2)	3.6 (0.9)	4.0 (1.7)
Min ; Max	1.0;7.8	2.6;5.0	1.0;7.8
Day 1 適用前観察期間 (4 h)			
Mean (SD)	6.5 (4.7)	4.2 (1.1)	5.3 (3.6)
Min ; Max	3.3; 18.7	2.2;6.0	2.2; 18.7
Day 1 適用前観察期間 (6 h)			
Mean (SD)	3.6 (1.7)	3.9 (1.3)	3.7 (1.5)
Min ; Max	1.0;6.4	2.3;6.9	1.0;6.9
Day 1 適用前観察期間 (8 h)			
Mean (SD)	4.9 (3.4)	3.4 (1.8)	4.2 (2.8)
Min ; Max	2.2; 13.4	1.0;7.7	1.0; 13.4
Day 1 適用前観察期間 (12 h)			
Mean (SD)	3.8 (2.0)	3.5 (1.4)	3.7 (1.7)
Min ; Max	1.0;7.2	1.0;6.5	1.0;7.2
Day 1 適用前観察期間 (24 h)			
Mean (SD)	5.6 (3.0)	3.3 (1.4)	4.4 (2.5)
Min ; Max	2.8; 12.8	1.0;5.6	1.0; 12.8
Day 2 適用期間 (1 h)			
Mean (SD)	24.1 (51.9)	8.5 (6.5)	16.3 (36.9)
Min ; Max	3.8;170.8	2.2; 22.9	2.2;170.8
Day 2 適用期間 (2 h)			
Mean (SD)	55.6 (143.3)	24.8 (21.7)	40.2 (101.0)
Min ; Max	4.1;463.0	3.4; 74.5	3.4;463.0
Day 2 適用期間 (4 h)			
Mean (SD)	77.6 (158.2)	64.8 (54.4)	71.2 (115.3)
Min ; Max	13.9;525.9	6.4;168.3	6.4;525.9
Day 2 適用期間 (6 h)			
Mean (SD)	106.8 (193.8)	140.5 (127.6)	123.7 (160.6)
Min ; Max	25.8;654.0	32.8;445.7	25.8;654.0
Day 2 適用期間 (8 h)			
Mean (SD)	150.2 (193.6)	234.0 (220.1)	192.1 (206.3)
Min ; Max	58.2;684.8	54.8;788.0	54.8;788.0
Day 2 適用期間 (10 h)			
Mean (SD)	166.1 (172.6)	291.3 (245.3)	228.7 (216.2)
Min ; Max	71.8;632.1	75.9;908.4	71.8;908.4
Day 2 適用期間 (12 h)			
Mean (SD)	191.2 (155.1)	377.2 (257.1)	284.2 (227.6)
Min ; Max	88.9;585.1	104.8;913.4	88.9;913.4

表 2.7.2.3-2　血漿中 PGEm 濃度の経時的推移（PP）（続き）

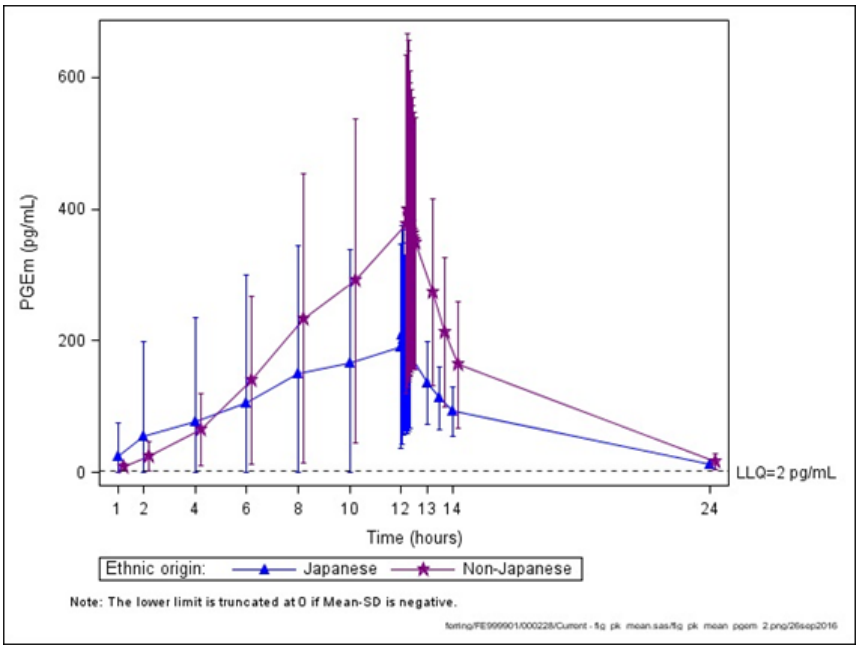
	日本人 N=10	非日本人 N=10	計 N=20
Day 2 適用後観察期間/追跡 (2 min)			
Mean (SD)	209.4 (165.8)	398.9 (267.8)	304.1 (237.6)
Min ; Max	97.9;620.2	113.8;938.3	97.9;938.3
Day 2 適用後観察期間/追跡 (4 min)			
Mean (SD)	213.3 (156.4)	398.0 (259.1)	305.6 (228.8)
Min ; Max	103.5;583.8	121.8;920.2	103.5;920.2
Day 2 適用後観察期間/追跡 (6 min)			
Mean (SD)	203.6 (145.5)	391.0 (249.0)	297.3 (220.5)
Min ; Max	98.1;533.1	129.4;852.2	98.1;852.2
Day 2 適用後観察期間/追跡 (8 min)			
Mean (SD)	196.8 (134.3)	378.5 (231.9)	287.6 (206.6)
Min ; Max	93.3;491.1	125.8;802.9	93.3;802.9
Day 2 適用後観察期間/追跡 (10 min)			
Mean (SD)	190.0 (131.2)	370.0 (222.4)	280.0 (200.3)
Min ; Max	96.2;476.4	128.5;781.6	96.2;781.6
Day 2 適用後観察期間/追跡 (12 min)			
Mean (SD)	185.2 (121.4)	367.5 (214.9)	276.3 (193.9)
Min ; Max	94.5;440.8	132.5;768.6	94.5;768.6
Day 2 適用後観察期間/追跡 (14 min)			
Mean (SD)	185.6 (125.4)	362.9 (206.0)	274.3 (189.3)
Min ; Max	96.8;454.4	130.5;742.4	96.8;742.4
Day 2 適用後観察期間/追跡 (16 min)			
Mean (SD)	181.2 (117.3)	356.6 (200.9)	268.9 (183.7)
Min ; Max	90.7;428.7	130.8;712.9	90.7;712.9
Day 2 適用後観察期間/追跡 (18 min)			
Mean (SD)	178.8 (111.5)	352.0 (194.2)	265.4 (177.9)
Min ; Max	97.7;409.0	125.6;700.7	97.7;700.7
Day 2 適用後観察期間/追跡 (20 min)			
Mean (SD)	177.7 (110.4)	347.8 (191.7)	262.8 (175.5)
Min ; Max	96.1;404.7	130.3;691.1	96.1;691.1
Day 2 適用後観察期間/追跡 (13 h)			
Mean (SD)	136.5 (63.0)	273.9 (141.6)	205.2 (127.9)
Min ; Max	74.7;266.8	97.3;464.3	74.7;464.3
Day 2 適用後観察期間/追跡 (13.5 h)			
Mean (SD)	113.3 (48.1)	212.9 (113.3)	163.1 (98.9)
Min ; Max	58.5;191.3	82.8;393.0	58.5;393.0
Day 2 適用後観察期間/追跡 (14 h)			
Mean (SD)	93.6 (37.4)	163.6 (96.5)	128.6 (79.8)
Min ; Max	50.1;149.0	57.8;356.9	50.1;356.9
試験完了			
Mean (SD)	12.9 (7.0)	16.8 (12.6)	14.8 (10.1)
Min ; Max	4.5; 27.3	6.7; 46.8	4.5; 46.8

［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 9-2］から引用



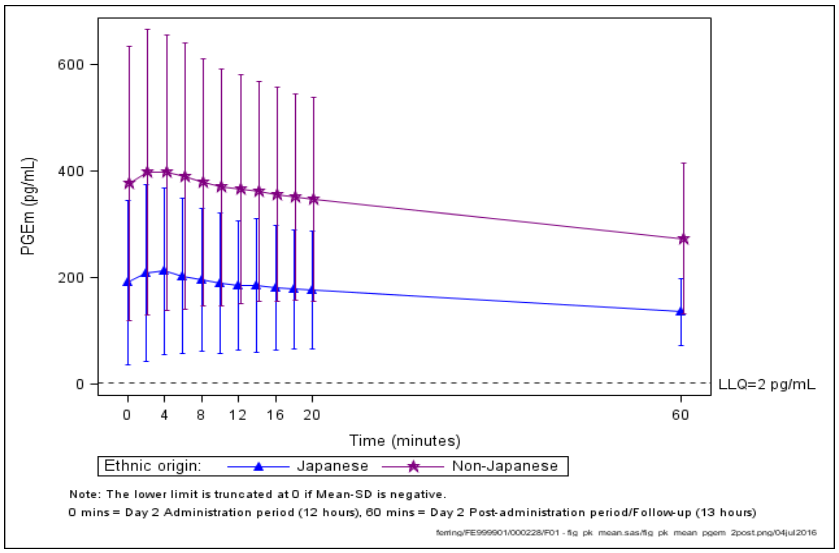
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-4］から引用

図 2.7.2.3-4　平均血漿中 PGE_m 濃度：適用前観察期間（PP）



［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-5］から引用

図 2.7.2.3-5　平均血漿中 PGE_m 濃度：適用期間及び適用後観察期間（PP）



［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-6］から引用

図 2.7.2.3-6　平均血漿中 PGE_m 濃度：適用後観察期間 0～60 分（Day 2）（PP）

2.7.2.3.1.2　国内第Ⅲ相試験（000261）

子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の日本人妊婦 14 例ついて本剤を適用後 6 時間の血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度を測定した。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を表 2.7.2.3-3 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した。また、試験期間中血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度の増加に伴う臨床的に重要な徴候及び症状は認められなかった。

表 2.7.2.3-3　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

以上より、非妊婦で健康な閉経前の日本人及び非日本人女性に本剤を 12 時間適用した際の適用前観察期間の平均血漿中 PGE_2 濃度及び平均血漿中 PGE_m 濃度は、日本人群及び非日本人群で同程度であり、日本人群及び非日本人群の適用後 24 時間（適用期間 12 時間及び適用後観察期間 12 時間）の平均血漿中 PGE_2 濃度及び平均血漿中 PGE_m 濃度－時間プロファイルは類似していた。また、子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の日本人妊婦に本剤を適用した際の適用後 6 時間の血漿中 PGE_2 濃度及び平均血漿中 PGE_m 濃度は、いずれもベースラインから増加しており、本剤の経腟投与により PGE_2 が適切に放出されていることが示された。

また、非妊婦で健康な閉経前の日本人及び非日本人女性において、本剤を適用後 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日本人群で約 0.7 pg/mL、非日本人群で約 1.9 pg/mL、血漿中 PGE_m 濃度のベースラインからの変化量は日本人群で約 101.1 pg/mL、非日本人群で約 135.6 pg/mL、一方、子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の日本人妊婦では、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は 737 pg/mL であった。非妊婦と妊娠末期の妊婦を比較すると、適用後 6 時間の血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGE_m 濃度のベースラインからの変化量は、いずれも非妊婦と比べて妊娠末期の妊婦で大きかったが、試験期間中に血漿中 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。

2.7.2.3.2 薬物動態

2.7.2.3.2.1 国内第Ⅰ相試験（000228）

1. PGE_2の薬物動態パラメータ

PGE_2の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-4、図 2.7.2.3-7～図 2.7.2.3-11 に示した。

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±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。

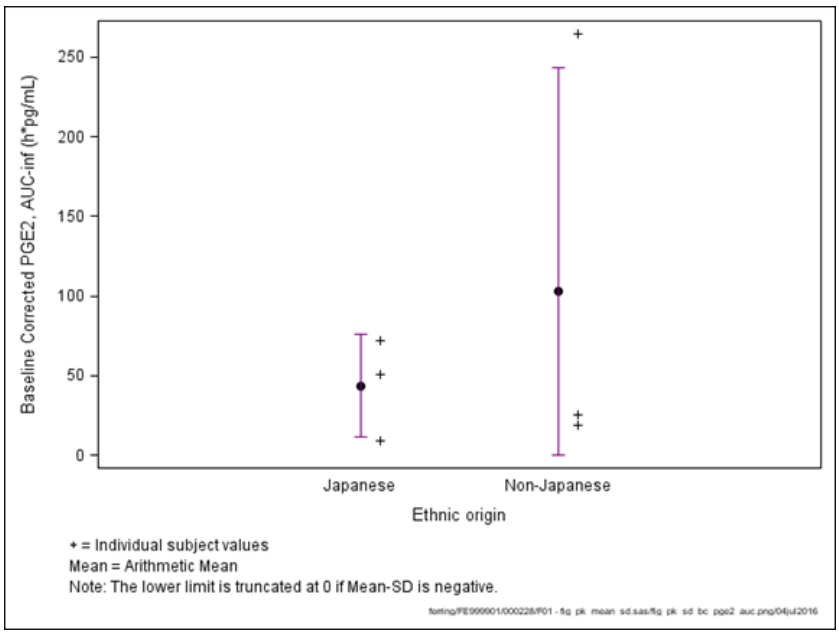
日本人群の AUC_{inf}、AUC_{0-t}、C_{max}及び $t_{1/2}$は 、非日本人群と比べて低く、t_{max}は高かった。。AUC_{inf}及び $t_{1/2}$の平均値±SD の分布は両群間でオーバーラップしていたが、評価可能例数が少なかったため、AUC_{inf}及び $t_{1/2}$について両群間の類似性は評価できなかった。AUC_{0-t},、C_{max}及び t_{max} の平均値±SD の分布は両群間でオーバーラップしており、日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示された。AUC_{inf}及び $t_{1/2}$の平均値±SD の分布は両群間でオーバーラップしていたが、評価可能であった被験者が少なかったため、日本人及び非日本人の AUC_{inf}及び $t_{1/2}$の類似性は正確に評価できなかった。特に、AUC_{inf}は、定量下限以下の値が多く各群 3 例のみ評価可能であり、さらに日本人群では 9.0～71.7 h·pg/mL、非日本人群では 19.0～264.5 h·pg/mL の範囲で、ばらつきが大きかった。同様に $t_{1/2}$も各群 3 例のみ評価可能であり、日本人群では 0.5～23.3 時間、非日本人群では 0.3～35.5 時間の範囲で、ばらつきが大きかった。

また、PGE_2のベースライン値で補正した薬物動態パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$）の平均値±95%CI の分布は両群間で同様の傾向を示した。

表 2.7.2.3-4　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）

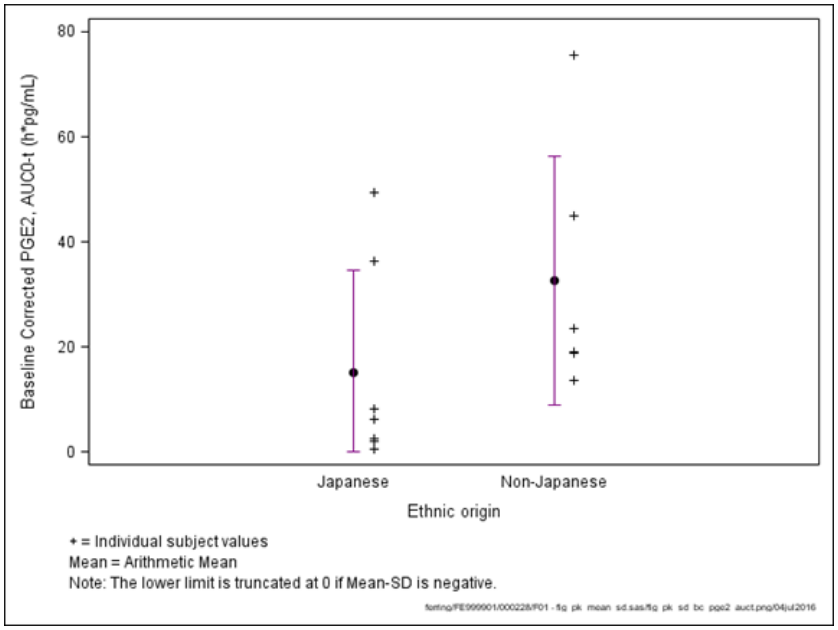
	日本人 N=10	非日本人 N=10	計 N=20
AUC_{inf} (h·pg/mL)			
n	3	3	6
Mean (SD)	43.8 (31.9)	103.1 (139.8)	73.5 (96.3)
Median	50.8	25.8	38.3
Geo Mean (CV%)	32.0 (72.9)	50.6 (135.6)	40.2 (131.1)
Min ; Max	9.0 ; 71.7	19.0 ; 264.5	9.0 ; 264.5
95% CI[a]	(2.0 - 508.4)	(1.4 - 1810.7)	(11.7 - 138.6)
AUC_{0-t} (h·pg/mL)			
n	7	6	13
Mean (SD)	15.0 (19.6)	32.6 (23.8)	23.1 (22.6)
Median	6.1	21.3	18.8
Geo Mean (CV%)	5.8 (130.4)	27.0 (72.9)	11.8 (97.7)
Min ; Max	0.5 ; 49.3	13.5 ; 75.7	0.5 ; 75.7
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)
Median	1.8	6.7	4.6
Geo Mean (CV%)	2.6 (93.8)	5.0 (53.7)	3.5 (73.6)
Min ; Max	1.0 ; 11.6	1.4 ; 10.1	1.0 ; 11.6
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
Min ; Max	1.0 ; 14.0	1.0 ; 13.0	1.0 ; 14.0
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)
Median	1.1	2.6	1.8
Harmonic Mean	0.95	0.71	0.81
Min ; Max	0.5 ; 23.3	0.3 ; 35.5	0.3 ; 35.5
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)
Median	0.66	0.27	0.46
Min ; Max	0.03 ; 1.49	0.02 ; 2.65	0.02 ; 2.65

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 9-3］から引用



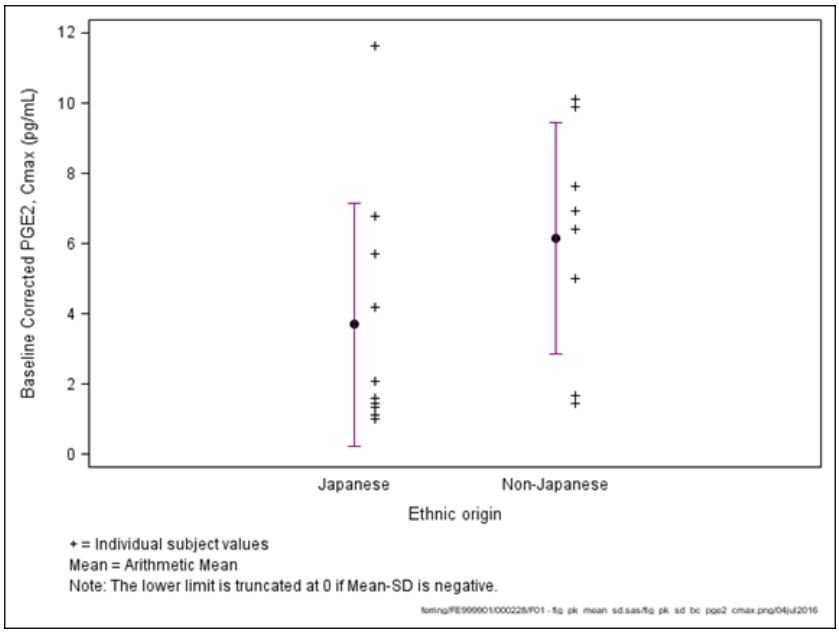
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-7］から引用

図 2.7.2.3-7　PGE_2 ベースライン値で補正した AUC_{inf}（平均値±SD）（PP）



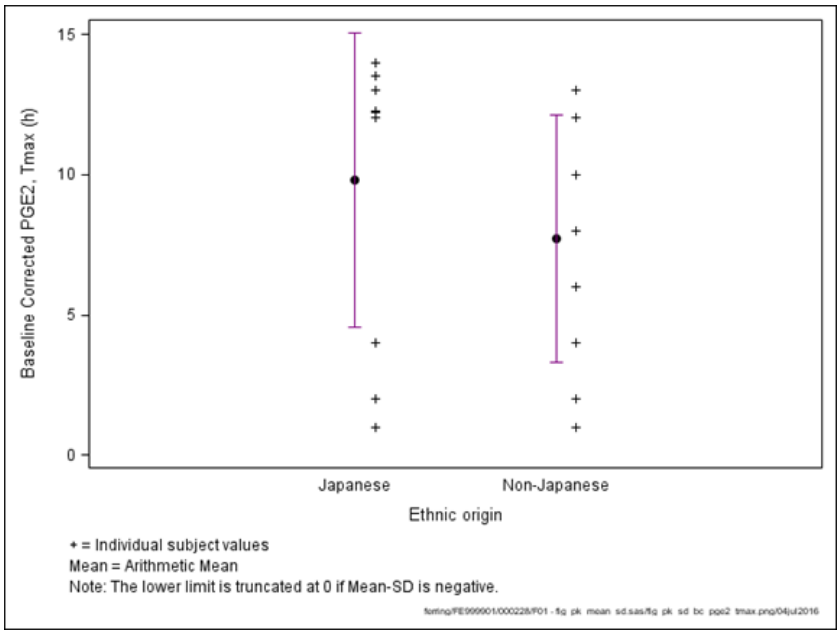
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-8］から引用

図 2.7.2.3-8　PGE_2 ベースライン値で補正した AUC_{0-t}（平均値±SD）（PP）



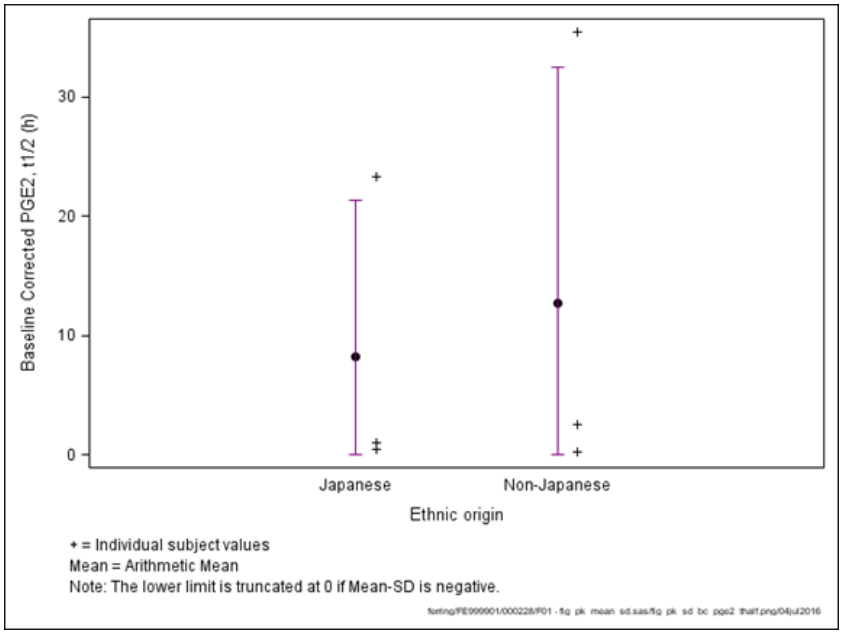
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-9］から引用

図 2.7.2.3-9　PGE_2 ベースライン値で補正した C_{max}（平均値±SD）（PP）



［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-10］から引用

図 2.7.2.3-10　PGE_2 ベースライン値で補正した t_{max}（平均値±SD）（PP）



［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-11］から引用

図 2.7.2.3-11 PGE_2 ベースライン値で補正した $t_{1/2}$（平均値±SD）（PP）

2. PGE_m の薬物動態パラメータ

PGE_m の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-5、図 2.7.2.3-12～図 2.7.2.3-16 に示した。

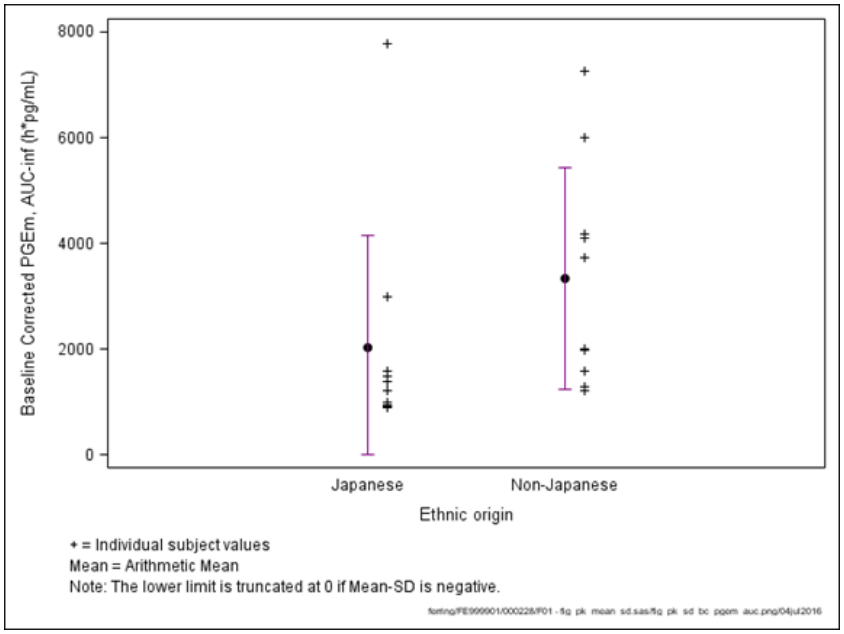
ベースライン補正後の血漿中 PGE_m 濃度を用いた薬物動態パラメータについて、AUC_{inf}（算術平均値±SD）は日本人群で 2020.4±2118.9 h·pg/mL、非日本人群で 3332.0±2089.7 h·pg/mL、AUC_{0-t}（算術平均値±SD）はそれぞれ 1891.5±2150.0 h·pg/mL 及び 3267.1±2096.3 h·pg/mL、C_{max}（算術平均値±SD）はそれぞれ 219.4±184.2 pg/mL 及び 411.9±265.3 pg/mL、t_{max}（算術平均値±SD）はそれぞれ 11.7±1.3 時間及び 12.1±0.1 時間〔95%CI（12.0,12.2）〕、$t_{1/2}$（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 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、日本人及び非日本人の類似性が示された。また、PGE_m のベースライン値で補正した薬物動態パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$）の平均値±95%CI の分布も両群間で同様の傾向を示した。

表 2.7.2.3-5　ベースライン値で補正した PGE_m の薬物動態パラメータ（PP）

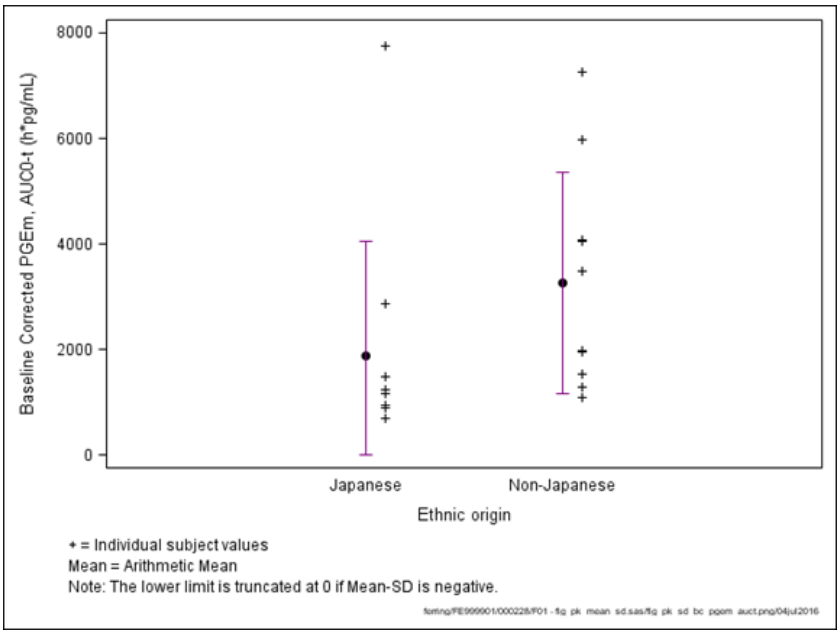
	日本人 N=10	非日本人 N=10	計 N=20
AUC_{inf} (h·pg/mL)			
n	10	10	20
Mean (SD)	2020.4 (2118.9)	3332.0 (2089.7)	2676.2 (2155.9)
Median	1295.6	2865.3	1582.9
Geo Mean (CV%)	1532.6 (104.9)	2777.0 (62.7)	2063.0 (80.6)
Min ; Max	901.7 ; 7785.9	1214.8 ; 7262.2	901.7 ; 7785.9
95% CI[a]	(944.4 - 2487.3)	(1752.8 - 4399.8)	(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)
Median	1058.4	2730.4	1518.7
Geo Mean (CV%)	1375.6 (113.7)	2700.5 (64.2)	1927.4 (84.7)
Min ; Max	694.2 ; 7752.6	1086.9 ; 7250.3	694.2 ; 7752.6
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)
Median	153.5	376.2	200.8
Geo Mean (CV%)	177.1 (84.0)	341.6 (64.4)	245.9 (77.1)
Min ; Max	97.9 ; 681.2	129.2 ; 934.8	97.9 ; 934.8
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
Min ; Max	8.0 ; 12.1	11.8 ; 12.3	8.0 ; 12.3
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)
Median	3.0	2.6	2.7
Harmonic Mean	2.49	2.61	2.55
Min ; Max	1.2 ; 4.7	1.8 ; 4.9	1.2 ; 4.9
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)
Median	0.23	0.27	0.25
Min ; Max	0.15 ; 0.60	0.14 ; 0.37	0.14 ; 0.60

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



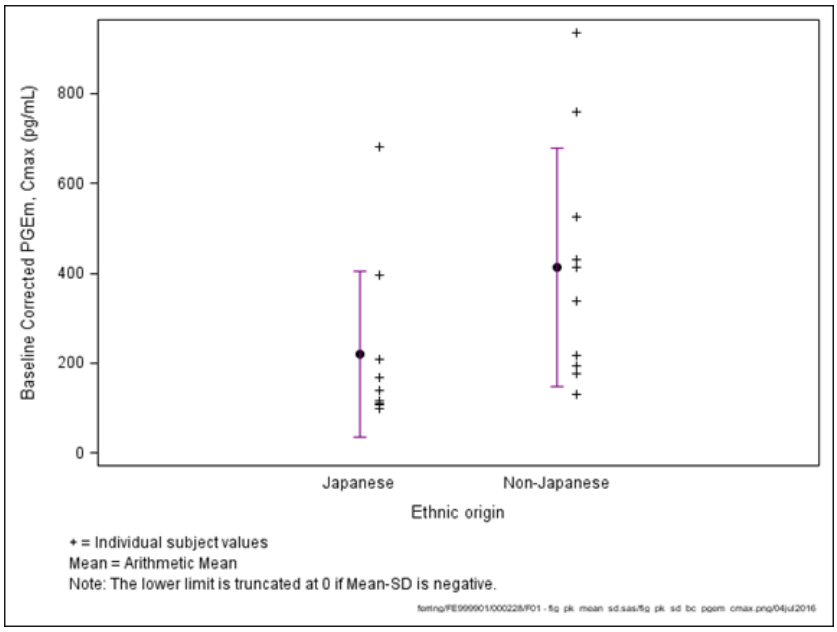
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-12］から引用

図 2.7.2.3-12 PGE_m ベースライン値で補正した AUC_{inf}（平均値±SD）（PP）



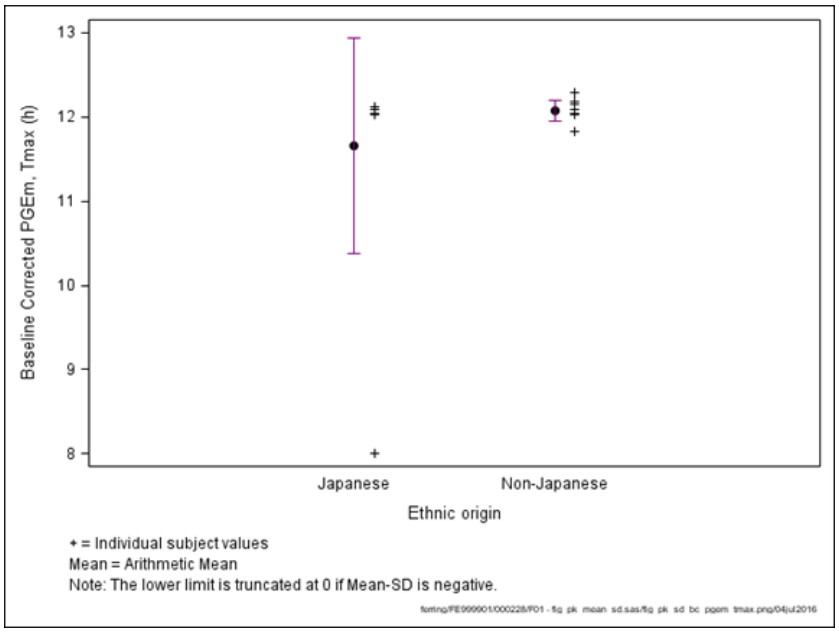
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-13］から引用

図 2.7.2.3-13 PGE_m ベースライン値で補正した AUC_{0-t}（平均値±SD）（PP）



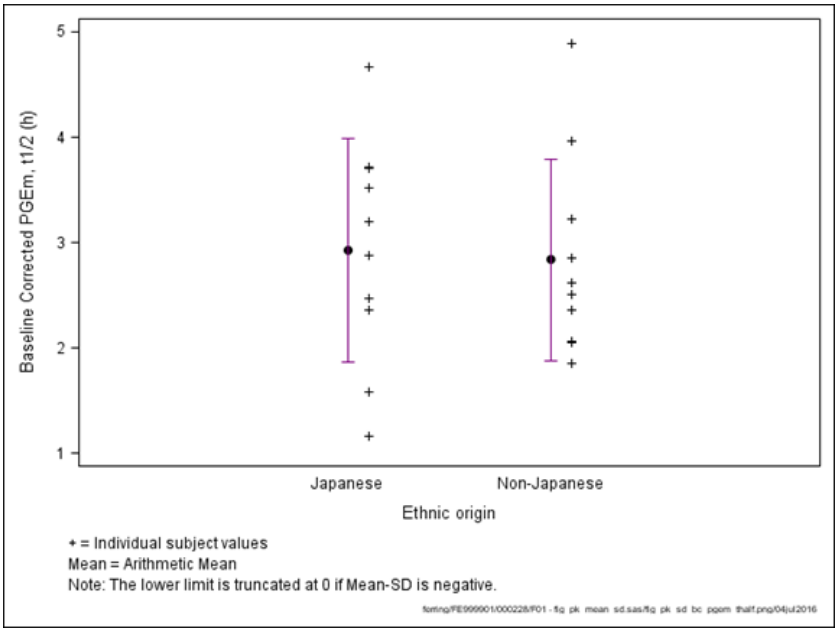
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-14］から引用

図 2.7.2.3-14 PGE_m ベースライン値で補正した C_{max}（平均値±SD）（PP）



［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-15］から引用

図 2.7.2.3-15 PGE_m ベースライン値で補正した t_{max}（平均値±SD）（PP）



［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-16］から引用

図 2.7.2.3-16 PGE_m ベースライン値で補正した $t_{1/2}$（平均値±SD）（PP）

非妊婦で健康な閉経前の日本人及び非日本人女性に本剤を 12 時間適用した際の薬物動態プロファイルについて、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。PGE_2 の AUC_{0-t}、C_{max} 及び t_{max} の平均値±SD の分布から、本剤適用時の日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示された。AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ は、両群ともに定量下限以下の値であった被験者が多く、日本人及び非日本人の AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ の類似性は正確に評価するための十分なデータが得られなかった。

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。PGE_m の AUC_{inf}、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値±SD の分布から、本剤適用時の日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示された。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、民族間の差は認められなかった。

2.7.2.3.3 臨床薬理の結論

本剤は、$PGE_2$10 mg を含有し、本剤からの PGE_2 放出速度は約 0.3 mg/h であり、投与量は腟内滞留時間によって決まる。腟内滞留時間が 12 時間の場合、投与量は約 3.6 mg となる。本剤の PGE_2 含量は世界的に 10 mg に統一されており、海外での本剤の適用時間は 24 時間及び 12 時間で承認されている。国内でも適用時間を 12 時間とし、海外と同様の用法・用量を設定することについて、日本人及び非日本人の薬物動態を比較することによりその妥当性を検討することとした。

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

過去の国内外の薬物動態試験では、血漿での PGE_2 測定が困難であったため、PGE_2 に比べ安定している代謝物の PGE_m の血漿中濃度を PGE_2 の薬物動態を評価する上での指標として測定していたが、現在では、LC-MS/MS を用いた血漿中 PGE_2 濃度の測定が可能である。

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

その結果、非妊婦で健康な閉経前の日本人及び非日本人女性に本剤を 12 時間適用した際の適用前観察期間の平均血漿中 PGE_2 濃度及び平均血漿中 PGE_m 濃度は、日本人群及び非日本人群で同程度であり、日本人群及び非日本人群の適用後 24 時間（適用期間 12 時間及び適用後観察期間 12 時間）の平均血漿中 PGE_2 濃度及び平均血漿中 PGE_m 濃度－時間プロファイルも類似していた。また、薬物動態プロファイルについて、PGE_2 では、日本人群の AUC_{inf}、AUC_{0-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。これらのことから、本剤を 12 時間適用した際の PGE_2 の日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示された。PGE_m では、日本人群の AUC_{inf}、AUC_{0-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。また、両群間の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は同程度であったことから、本剤を 12 時間適用した際の PGE_m の日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示された。以上より PGE_2 及び PGE_m の薬物動態プロファイルに内因性民族的要因は影響しないことが示された。なお、医療習慣や臨床試験計画及び実施方法などの外因性民族的要因については、国内外で大きな相違はなく、本剤の薬物動態、有効性及び安全性への影響に大きな差があるとは考えにくい。

また、妊婦において生じる生理学的変化の民族的差異に関する知見はなく、妊婦の生理学的変化について日本人及び非日本人に差異はないと考えられる (7)。国内第Ⅲ相試験（000261）では、子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の日本人妊婦に本剤を適用した際に得られた適用後 6 時間の血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGE_m 濃度はいずれもベースラインから増加しており、日本人妊婦において、本剤の経腟投与により PGE_2 が適切に放出されていることが示された。これらのことから、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。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験は実施していない。

2.7.2.5　付録

表 2.7.2.5-1　薬物動態試験の要約

実施地域	試験番号 開発相	対象	試験目的	デザイン	適用時間	用量	民族	被験者数		AUC inf (h·pg/mL)	AUC0-t (h·pg/mL)	Cmax (pg/mL)	t max (h)	t1/2 (h)	資料番号 資料区分
国内	000228 第 I 相	閉経前の健康な日本人及び非日本人女性	薬物動態、安全性	単施設非盲検	12	10 mg	日本人	10	PGE_2	43.8 (31.9)	15.0 (19.6)	3.7 (3.5)	9.8 (5.2)	8.3 (13.0)	5.3.3.1-1 評価
									PGE_m	2020.4 (2118.9)	1891.5 (2150.0)	219.4 (184.2)	11.7 (1.3)	2.9 (1.1)	
							非日本人	10	PGE_2	103.1 (139.8)	32.6 (23.8)	6.1 (3.3)	7.7 (4.4)	12.8 (19.7)	
									PGE_m	3332.0 (2089.7)	3267.1 (2096.3)	411.9 (265.3)	12.1 (0.1)	2.8 (1.0)	

薬物動態パラメータ：平均値 (SD)

2.7.2.6 参考文献

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

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

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

(4) Bryman I, Lindblom B, Norstrom A. Extreme sensitivity of cervical musculature to prostaglandin 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) 岡本愛光監修: ウイリアムス産科学 原著 24 版: 南山堂. 2015; 51.

(8) Komaba J, Matsuda D, Shibakawa K, Nakade S, Hashimoto Y, Miyata Y, Ogawa M. Development and validation of an on-line two-dimensional reversed-phase liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ and 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin $F_{2\alpha}$ levels in human plasma. Biomed Chromatogr. 2009 Mar;23(3):315-23.

2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 対象患者 14
2.7.3.1.2 試験デザイン 15
2.7.3.1.2.1 国内第Ⅲ相試験（000261：評価資料） 15
2.7.3.1.2.2 国内第Ⅲ相試験（000262：評価資料） 15
2.7.3.1.3 併用療法 16
2.7.3.1.4 有効性評価項目 17
2.7.3.1.5 統計解析 17
2.7.3.1.5.1 解析対象集団 17
2.7.3.1.5.2 統計手法 18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.3.2.1 国内第Ⅲ相試験（000261） 20
2.7.3.2.2 国内第Ⅲ相試験（000262） 20
2.7.3.2.3 海外第Ⅲ相試験（MISO-OBS-004） 21
2.7.3.2.4 海外第Ⅲ相試験（MISO-OBS-303） 22
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.3.3.1 試験対象集団 24
2.7.3.3.1.1 選択基準・除外基準の比較 24
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳及び解析対象集団 24
2.7.3.3.1.3 人口統計学的データ及びベースラインの特性 25
2.7.3.3.1.4 既往歴 31
2.7.3.3.1.5 併用薬 32
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 36
2.7.3.3.2.1 子宮頸管熟化成功率 36
2.7.3.3.2.2 BSの変化 42
2.7.3.3.2.3 経腟分娩の割合 45
2.7.3.3.2.4 帝王切開の割合（初回入院期間） 49
2.7.3.3.2.5 器械的頸管熟化処置の割合 50
2.7.3.3.2.6 子宮収縮薬の使用 54
2.7.3.3.2.7 イベントまでの時間 57
2.7.3.3.2.8 有効性の結論 65
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 65
2.7.3.3.4 海外試験との比較 69
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 70
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 75
2.7.3.6 参考文献 75
2.7.3.7 付録 76

表の目次

表 2.7.3.1-1 有効性の評価に用いた臨床試験一覧 11
表 2.7.3.2-1 MISO-OBS-004 試験の本剤の有効性の主な結果 22
表 2.7.3.2-2 MISO-OBS-303 試験の本剤の有効性の主な結果 23
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳 25
表 2.7.3.3-2 人口統計学的データ（FAS） 26
表 2.7.3.3-3 ベースラインのバイタルサイン（FAS） 27
表 2.7.3.3-4 産科学的状態（FAS） 28
表 2.7.3.3-5 ベースラインの BS 評価：連続変数（FAS） 29
表 2.7.3.3-6 ベースラインの BS 評価：カテゴリカル変数（FAS） 30
表 2.7.3.3-7 5%以上の被験者に認められた既往歴（FAS） 31
表 2.7.3.3-8 適用期間中の併用薬（5%以上）（FAS ） 33
表 2.7.3.3-9 治験薬抜去後の併用薬（5%以上）（FAS ） 34
表 2.7.3.3-10 適用期間中の併用療法（5%以上）（FAS ） 35
表 2.7.3.3-11 治験薬抜去後の併用療法（5%以上）（FAS ） 35
表 2.7.3.3-12 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） 36
表 2.7.3.3-13 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 37
表 2.7.3.3-14 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） 38
表 2.7.3.3-15 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 39
表 2.7.3.3-16 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） 40
表 2.7.3.3-17 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 40
表 2.7.3.3-18 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） 42
表 2.7.3.3-19 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 42
表 2.7.3.3-20 適用中に陣痛発来した被験者において、陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者の割合（FAS）（000261、000262） 44
表 2.7.3.3-21 適用中に陣痛発来した被験者において、陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者の割合（FAS）：併合解析 44
表 2.7.3.3-22 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） 45
表 2.7.3.3-23 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 46
表 2.7.3.3-24 初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者の割合（FAS）（000261、000262） 47
表 2.7.3.3-25 初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者の割合（FAS）：併合解析 47
表 2.7.3.3-26 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） 49
表 2.7.3.3-27 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 50
表 2.7.3.3-28 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） 51
表 2.7.3.3-29 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 51
表 2.7.3.3-30 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） 54
表 2.7.3.3-31 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 54

表 2.7.3.3-32 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）.....55
表 2.7.3.3-33 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.....56
表 2.7.3.3-34 適用からアクティブな分娩開始までの時間（FAS）（000261、000262）.....57
表 2.7.3.3-35 適用から経膣分娩までの時間（FAS）（000261、000262）.....59
表 2.7.3.3-36 適用から帝王切開までの時間（FAS）（000261、000262）.....61
表 2.7.3.3-37 適用からあらゆる分娩様式での胎児娩出までの時間（FAS）（000261、000262）.....63
表 2.7.3.3-38 ベースライン BS 別の適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合（FAS）：併合解析.....66
表 2.7.3.3-39 ベースライン BS 別の適用後 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（FAS）：併合解析.....66
表 2.7.3.3-40 主な副次評価項目の部分集団解析（FAS）：併合解析.....67
表 2.7.3.3-41 海外試験との比較.....69
表 2.7.3.4-1 各製剤の全身曝露量（血漿中 PGE_m 濃度）.....71
表 2.7.3.7-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約.....76
表 2.7.3.7-2 有効性試験の結果.....76

図の目次

図 2.7.3.1-1 国内第Ⅲ相試験（000261）の試験デザイン.....15
図 2.7.3.1-2 国内第Ⅲ相試験（000262）の試験デザイン.....16
図 2.7.3.3-1 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（FAS）：併合解析.....37
図 2.7.3.3-2 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.....39
図 2.7.3.3-3 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.....41
図 2.7.3.3-4 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.....43
図 2.7.3.3-5 適用後 12 時間以内に経膣分娩に至った被験者の割合（FAS）：併合解析.....46
図 2.7.3.3-6 初回入院期間中に経膣分娩に至った被験者の割合.....48
図 2.7.3.3-7 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.....50
図 2.7.3.3-8 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.....52
図 2.7.3.3-9 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（FAS）：併合解析.....53
図 2.7.3.3-10 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）.....58
図 2.7.3.3-11 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）.....58
図 2.7.3.3-12 初回入院期間中の適用から経膣分娩までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000261）.....60
図 2.7.3.3-13 初回入院期間中の適用から経膣分娩までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000262）.....60
図 2.7.3.3-14 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）.....62
図 2.7.3.3-15 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）.....62

図 2.7.3.3-16　初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式の胎児娩出までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000261） 64
図 2.7.3.3-17　初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式の胎児娩出までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000262） 64
図 2.7.3.4-1　PGE_2 含量 5 及び 10、15 mg 製剤の放出プロファイル 71

略号

略語	英語表記	日本語表記
ATC	Anatomical therapeutic chemical classification system	解剖治療化学分類法
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
ITT	Intention-to-Treat	全例解析対象
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
NSAIDs	Non-steroid anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
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）〕(1)
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 (1)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。

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	

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

2.7.3.1 背景及び概観

ジノプロストン膣内留置用製剤（Controlled release dinoprostone vaginal insert、DVI、以下、本剤）は妊娠末期の子宮頸管熟化不全における熟化促進剤である。本剤は有効成分としてプロスタグランジン E_2（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。本剤は以下の特長から他の投与経路及び剤形（例：ゲル状の膣坐剤、経口剤、及び静脈注射剤）に比べて安全であると考えられる。

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

誘発促進分娩が必要な妊婦において、子宮頸管熟化不全が認められる場合、子宮頸管の熟化は、誘発促進分娩の成功に不可欠である。諸外国のガイドラインではプロスタグランジン（PG）の経膣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 経膣投与剤は無く、国内の医療現場において、海外で標準的な子宮頸管熟化促進の治療方法である PGE_2 経膣投与製剤の開発が強く求められている。

国内では、本剤の開発に際し、日本人妊婦に海外と同一の用法・用量を適用する妥当性を確認するため、海外と同様の「妊娠末期の子宮頸管熟化不全の患者に対し、PGE_2 10 mg を含有する本剤を後膣円蓋の高い位置に横向きに挿入し、最長 12 時間適用する」の用法・用量を用いて、日本人及び非日本人女性を対象に薬物動態、安全性及び忍容性の評価を目的とした国内第 I 相試験（000228）を実施した。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 相試験の結果を踏まえ、国内第Ⅲ相試験として、妊娠 37 週 0 日以上 41 週 0 日未満でビショップスコア（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プラセボ対照二重盲検比較試験（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とし、子宮頸管熟化成功の定義は、適用後 12 時間以内に BS が 7 点以上、又は経膣分娩のいずれかに至った場合とした。

「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・効果とした本剤の有効性は、国内で実施した非盲検、第Ⅲ相試験（000261）、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。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。

本剤の子宮頸管熟化不全における熟化促進に対する有効性の評価の対象とした試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。なお、参考資料とした臨床試験のうち、Controlled Therapeutics 社が実施した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 試験は、解析報告書及び解析データ等が入手可能であったため、本 2.7.3 項ではそれら 2 試験から得られた本剤の成績も記載した。

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験一覧

資料区分 実施地域	試験番号	試験の 主要目的	試験 デザイン	試験薬	被験 者数	最大適用 時間	対象被験者 主な選択基準	主な評価項目	添付資料 番号
評価 国内	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 2.7.3.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験一覧（続き）

資料区分 実施地域	試験番号	試験の 主要目的	試験 デザイン	試験薬	被験 者数	最大適用 時間	対象被験者 主な選択基準	主な評価項目	添付資料 番号
参考 海外	MISO-OBS-004	MVI の有効性 及び 安全性	無作為化 実薬対照 二重盲検	DVI 0.8 mm ネットあり 又は MVI 100 又は 50 µg	1308	24	≥18 歳 妊娠週数≥ 36 週 mBS[c]≤ 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 及び 安全性	無作為化 実薬対照 二重盲検	DVI 0.8 mm ネットあり 又は MVI 200 µg	1358	24	≥18 歳 妊娠週数≥ 36 週 mBS[c]≤ 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 2.7.3.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験一覧（続き）

資料区分 実施地域	試験番号	試験の 主要目的	試験 デザイン	試験薬	被験 者数	最大適用 時間	対象被験者 主な選択基準	主な評価項目	添付資料 番号
参考 海外	PRO- 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	101-003 非盲検相	有効性	非盲検	DVI 0.8 mm ネットなし	67	12	≥18 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS 5-6	治療成功率 [b] 陣痛発来、分娩までの時間 オキシトシンの必要性 安全性	5.3.5.2-2
参考 海外	101-105	有効性 安全性	非盲検	DVI 0.8 mm ネットなし	6	8	18-40 歳 妊娠週数≥ 38 週 BS≤ 4	陣痛発来及び分娩までの時間 BS の増加 オキシトシンの必要性 安全性	5.3.5.2-3
参考 海外	101-113	有効性	非盲検	DVI 0.8 mm ネットなし	67	12	≥ 18 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 4	治療成功率 [b] 陣痛発来、分娩までの時間 オキシトシンの必要性 帝王切開の必要性 安全性	5.3.5.2-4

PGE_m：PGE_2代謝物
a：治療成功は、本剤適用後 12 時間以内にビショップスコア（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：改訂ビショップスコア（mBS）

2.7.3.1.1 対象患者

国内第Ⅲ相試験の非盲検試験（000261）及びプラセボ対照二重盲検試験（000261）の対象は、いずれも分娩誘発の必要な 20 歳以上の女性とした。妊娠週数は試験間で異なり、非盲検試験（000261）の対象は、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、単胎頭位児で出産歴が 3 回以下の妊婦（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した）を対象とした。

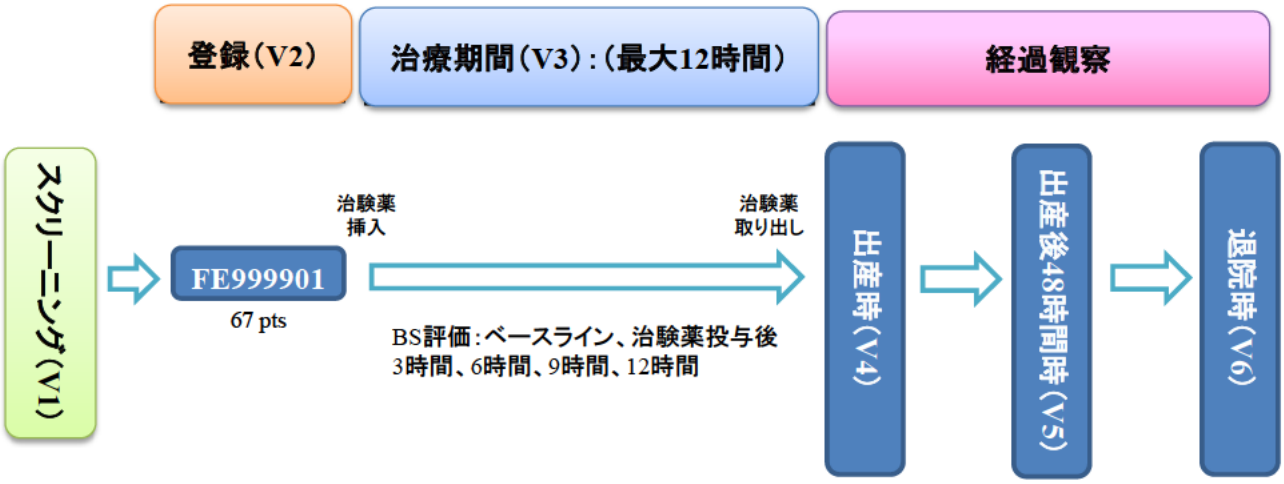
主な除外基準として、陣痛が既に開始している、子宮並びに子宮頸管に瘢痕がある、子宮異常（例：双角子宮）、児頭骨盤不適合又は胎位異常、胎児に先天性異常がある、子宮内胎児発育遅延、破水等が認められる妊婦、経腟分娩が禁忌となる妊婦を除外した。なお、破水した妊婦については、海外で実施された MISO-OBS-004 試験［2.7.6.11 個々の試験のまとめ］及び MISO-OBS-303 試験［2.7.6.12 個々の試験のまとめ］では適用前 48 時間以内に破水した妊婦は組入れ可能であったことから非盲検試験（000261）では適用前 48 時間以内に破水した妊婦を組み入れ可能とする基準を設けた。しかしながら、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。

2.7.3.1.2　試験デザイン

2.7.3.1.2.1　国内第Ⅲ相試験（000261：評価資料）

子宮頸管熟化が必要な妊娠 37 週以上 41 週未満の 20 歳以上の日本人妊婦を対象に、多施設共同、非盲検試験にて本剤の有効性及び安全性を評価した。本試験に適格な被験者を登録し、登録後、本剤を後腟円蓋の高い位置に横向きになるように挿入し、適用後少なくとも 30 分間は臥位で安静を保ち、最長 12 時間まで適用した。適用後、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、治験薬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）を記録した。



［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 5-1］から引用

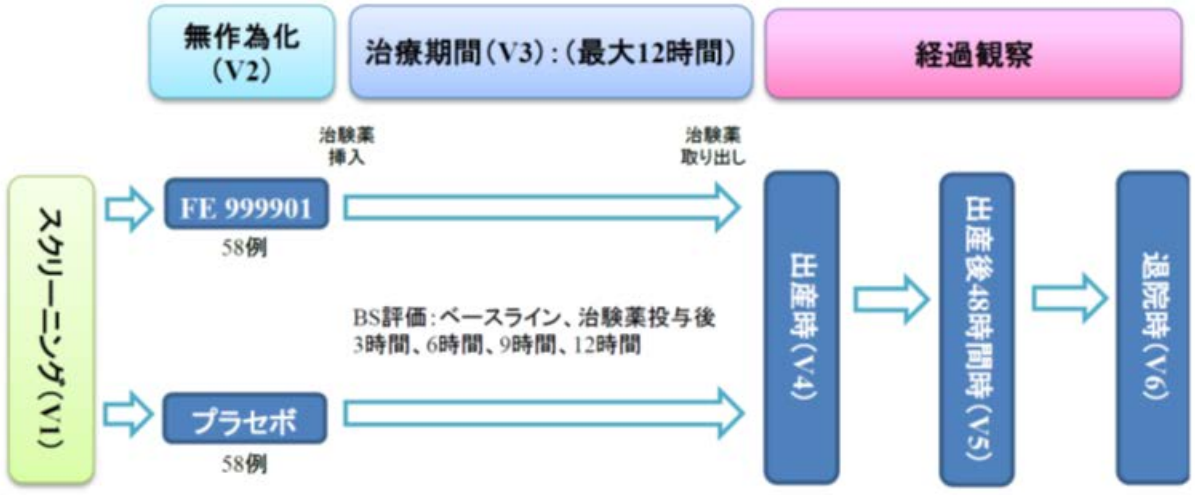
図 2.7.3.1-1　国内第Ⅲ相試験（000261）の試験デザイン

2.7.3.1.2.2　国内第Ⅲ相試験（000262：評価資料）

子宮頸管熟化が必要な妊娠 41 週の 20 歳以上の日本人妊婦を対象に、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検試験にて本剤の有効性及び安全性を評価した。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のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付け、割付けられた治験薬を後腟円蓋の高い位置に横向きになる

ように挿入し、適用後少なくとも 30 分間は臥位で安静を保ち、最長 12 時間まで適用した。出産後から退院するまで経過観察を行った。

CTG モニタリングは適格性確認の一環として、治験薬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）を記録した。



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

図 2.7.3.1-2　国内第Ⅲ相試験（000262）の試験デザイン

2.7.3.1.3　併用療法

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）では、治験薬適用前 7 日以内より、オキシトシン、子宮頸管熟化剤又は分娩誘発剤（器械的頸管熟化処置を含む）若しくは子宮収縮抑制薬の使用を禁止とした。また、登録時（Visit 2）から出産までアスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の服用を禁止した。ただし、妊娠高血圧腎症又は妊娠高血圧の治療を目的とした硫酸マグネシウムは使用可能とした。

以下の薬剤／療法は、治験薬適用後 12 時間は使用を禁止とし、治験薬抜去時又は規定の時点で BS が 7 点以上であった場合、又は臨床的に使用が必要と判断した場合、使用可能とした。以下の薬剤／療法を分娩誘発、分娩促進、又は追加の子宮頸管熟化のために使用する場合、治験薬の抜去後少なく

とも 60 分後とした。薬剤／療法の用量及び使用方法は産婦人科 診療ガイドライン産科編 2014 に従った (1)。

- 子宮収縮薬〔例：オキシトシン、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$（$PGF_{2\alpha}$）及び PGE_2 錠〕
- 子宮頸管熟化剤（例：プラステロン硫酸エステルナトリウム）
- 器械的頸管熟化

子宮収縮抑制薬及び羊水補充療法は治験薬適用中は使用しないこととした。子宮収縮抑制薬又は羊水補充療法を使用前に治験薬は抜去し、抜去直後に実施可能とした。人工破膜は子宮口の全開大まで実施しないこととし、人工破膜を実施する際は治験薬を抜去することとした。

2.7.3.1.4 有効性評価項目

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）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）医師として選択し、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。

また、子宮頸管熟化に対する本剤の臨床的ベネフィットを副次的に評価するため、以下の通り副次評価項目を設定した。

- 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 時間以内及び初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者の割合
- 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
- 適用中に陣痛発来した被験者において、陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者の割合
- 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胎児娩出までの時間

2.7.3.1.5 統計解析

2.7.3.1.5.1 解析対象集団

1 Intent-to-treatm（ITT）解析対象集団

無作為化された全ての被験者を解析対象集団と定義した。解析はいずれも計画された（無作為化された）治療に基づき行った。

2　最大の解析対象集団（FAS）

ITT 解析対象集団の内で、治験薬を腟に挿入後、少なくとも 1 回の BS 評価が得られている又は治験薬挿入後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者を FAS と定義した。解析はいずれも計画された（無作為化された）治療に基づき行った。

3　治験実施計画書に適合した解析対象（PP）集団

FAS の内で、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を PP 集団と定義した。解析はいずれも実際に受けた治療に基づき行った。

4　安全性解析対象集団

同意説明文書に署名し、治験薬の適用を受けた全ての被験者を安全性解析対象集団と定義した。実際に受けた治療に基づき解析を行った。

2.7.3.1.5.2　　統計手法

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 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。PP 集団は FAS の被験者のうち、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%信頼区間（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、成功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。

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は正規近似を用いた両側 95% CI で算出した。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。

000262 試験では、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。

下記の副次評価項目の解析は、主要評価項目と同様の手法を用いて示した。

- 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 時間以内及び初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者の割合

- 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
- 治験薬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
- 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
- 適用中に陣痛発来した被験者において、陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者の割合

下記の副次評価項目は 000261 試験では要約統計量を求め、カプラン・マイヤー曲線及びプロットも用いて示した。000262 試験では、治療群及び層別因子を固定効果とし、比例ハザードモデルを用いて解析した。さらにカプラン・マイヤー曲線及びプロットを用いて記述的に示した。

- 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胎児娩出までの時間
- 治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した症例における、器械的頸管熟化処置時間

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では有効性を評価した国内試験 2 試験の要約、及び有効性評価の参考と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の要約も記載した。

2.7.3.2.1 国内第Ⅲ相試験（000261）

子宮頸管熟化が必要な妊娠末期（妊娠 37 週以上 41 週未満）の日本人妊婦を対象に、本剤を 12 時間適用する多施設共同、非盲検試験を実施した。78 例がスクリーニングを実施し、10 例がスクリーニングから脱落したため、68 例を本試験に組み入れ、治験薬を投与した。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。

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 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、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はそれぞれ 50.0%〔95%CI（35.2,64.8）〕及び 72.7%〔95%CI（52.1,93.3）〕であった。適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合は、初産婦と比べて経産婦で高かったが、初産婦及び経産婦における子宮頸管熟化成功率の差は、一般的に初産婦と経産婦では分娩過程でも差が見られることから、予測されているものであった。

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は、79.4%〔95%CI（69.5,89.3）〕であった。また、適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者、初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者の割合はそれぞれ 26.5%〔95%CI（15.8,37.2）〕及び 88.2%〔95%CI（80.4,96.1）〕であった。

また、初回入院期間中に帝王切開を行った被験者は 7.4%〔95%CI（1.0,13.7）〕であった。帝王切開を行った被験者は 5 例とも初産婦であった。帝王切開を行った理由は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。

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%が適用後 24.25 時間以内にアクティブな分娩開始を認めた。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）〕であり、被験者の 75%が適用から 35.35 時間以内に経腟分娩にて出産した。

子宮頸管熟化成功した被験者の割合は適用後 12 時間まで経時的に増加した。

2.7.3.2.2 国内第Ⅲ相試験（000262）

子宮頸管熟化が必要な妊娠末期（妊娠 41 週）の日本人妊婦を対象に、本剤を 12 時間適用する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験を実施した。148 例がスクリーニングを実施し、34 例がスクリーニングから脱落したため、114 例を無作為に割付けた。その内訳は本剤群 57 例、プラセボ群 57 例であった。全例が試験を完了した。

適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合は、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）。また、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）〕、経産婦では、本剤群 59.5%〔95%CI（29.6,89.5）〕、プラセボ群 17.1%〔95%CI（0.0,44.4）〕であり、初産婦及び経産婦のいずれも本剤群で統計的に有意に多かった（p=0.0004、p=0.0410）。

初産婦と経産婦を比べた場合、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、いずれの投与群でも経産婦が多かった。初産婦及び経産婦における子宮頸管熟化成功した被験者の割合の差は、一般的に初産婦と経産婦では分娩過程でも差が見られることから、予測されているものであった。

適用後 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も、本剤群 73.6%〔95%CI（61.6,85.6）〕、プラセボ群 30.5%〔95%CI（18.4,42.6）〕であり、本剤群で有意に多く（p<0.0001）、また、適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合も、本剤群 24.6%〔95%CI（16.6,32.7）〕、プラセボ群 0.0%〔95%CI（0.0,8.1）〕であり、本剤群の割合は統計的に有意に多かった（p<0.0001）。

初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者の割合は、本剤群 81.6%〔95%CI（68.6,94.7）〕、プラセボ群 84.6%〔95%CI（72.1,97.0）〕であり、両群間に統計的な有意差は認められず、両群ともに同程度であった（p=0.7114）。また、初回入院期間中に帝王切開を受けた被験者の割合は、本剤群 18.7%〔95%CI（5.8,31.5）〕、プラセボ群 13.9%〔95%CI（1.6,26.3）〕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。帝王切開を受けた理由はいずれも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。

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）〕、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）〕であり、いずれもプラセボ群と比べて統計的に有意に短かった。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て出産した。

子宮頸管熟化成功した被験者の割合は、本剤群及びプラセボ群ともに適用後 12 時間まで経時的に増加したが、全ての評価時点で、本剤群はプラセボ群と比べて有意に高い子宮頸管熟化成功率であった。

2.7.3.2.3　海外第Ⅲ相試験（MISO-OBS-004）

妊娠末期（妊娠 36 週以上）の非日本人妊婦 1308 例を対象に、ミソプロストール腟内留置用製剤 100 μg（MVI 100）、50 μg（MVI 50）及び本剤の有効性及び安全性を比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相試験を実施した。

被験者を MVI 100 群、MVI 50 群又は本剤群に無作為に割付け、MVI 100 群 428 例、MVI 50 群 443 例、本剤群 436 例に治験薬を適用した。早期の抜去が必要な事象が発現しない限り、24 時間腟内に適用した。治験薬抜去 30 分後、必要があれば陣痛を促進又は分娩誘発するためにオキシトシンの使用を認めた。本試験では、アクティブな分娩を、周期的な子宮収縮を伴う 4 cm の子宮口の開大、又は 10 分区画内に 3 回以上の頻度で起こり 45 秒以上持続する子宮頸管熟化を伴う周期的、安定的で十分な子宮収縮と定義した。また、子宮頸管熟化成功を本剤の国内第Ⅲ相試験（000261、000262）とは異なり、改訂ビショップスコア（mBS）がベースラインから 3 点以上増加、mBS が 6 点以上、又は経腟分娩（mBS が 12 点以上）の 1 つ以上を満たした場合と定義した。

MISO-OBS-004 試験で得られた本剤の有効性を表 2.7.3.2-1 に示した。

初回入院期間中の本剤群の適用から経腟分娩までの時間（中央値）は 1649.50 分（27.49 時間）、帝王切開の割合は 26.4%（115/436 例）、初産婦の帝王切開の割合は 36.8%（99/269 例）、適用から胎児娩出までの時間（中央値）は 1401.0 分（23.35 時間）、適用からアクティブな分娩までの時間（中央値）は 924 分（15.40 時間）、適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合は 16.5%（51/309 例）、適用後 12 時間で子宮頸管熟化に成功した被験者の割合は 59.6%（260/436 例）、胎児娩出前にオキシトシンを投与された被験者の割合は 69.0%（301/436 例）であった。

表 2.7.3.2-1　MISO-OBS-004 試験の本剤の有効性の主な結果

評価項目	本剤
適用から経腟分娩までの時間（中央値）[a]	1649.50 分（27.49 時間）
帝王切開の割合 [a]	26.4%（115/436 例）
初産婦の帝王切開の割合 [a]	36.8%（99/269 例）
適用から胎児娩出（経腟分娩又は帝王切開）までの時間（中央値）[a]	1401.0 分（23.35 時間）
適用からアクティブな分娩までの時間（中央値）[a]	924 分（15.40 時間）
適用後 12 時間以内に経腟分娩した被験者の割合	16.5%（51/309 例）
適用後 12 時間以内に胎児娩出した被験者の割合（分娩様式を問わない）	―
適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化に成功した被験者の割合	59.6%（260/436 例）
適用後 12 時間時点における mBS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合	56.4%（246/436 例）
胎児娩出前にオキシトシンの投与を必要とした被験者の割合 [a]	69.0%（301/436 例）

MISO-OBS-004 試験は適用から経腟分娩までの時間を有効性の主要評価項目とし、本剤と MVI 100 及び MVI 50 を比較した試験である。本表では国内試験と同一の評価項目を抜粋した。
a：初回入院期間中

本試験の詳細は［2.7.6.11 個々の試験のまとめ］に記載した。

2.7.3.2.4　海外第Ⅲ相試験（MISO-OBS-303）

妊娠末期（妊娠 36 週以上）の非日本人妊婦 1358 例を対象に、経腟分娩の時間短縮を目的にミソプロストール腟内留置用製剤 200 μg（MVI 200）及び本剤の有効性及び安全性を比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相試験を実施した。

被験者を MVI 200 群又は本剤群に無作為に割付け、MVI 200 群 678 例、本剤群 680 例に治験薬を適用した。早期の抜去が必要な事象（分娩第 1 期開始時又は分娩時の有害事象発現など）が発現しない

限り、24 時間腟内に適用した。治験薬抜去 30 分後、必要があれば陣痛を促進又は分娩誘発するためにオキシトシンの使用を認めた。本試験では、アクティブな分娩を、周期的な子宮収縮を伴う 4 cm の子宮口の開大、又は 10 分区画内に 3 回以上の頻度で起こり 45 秒以上持続する子宮頸管熟化を伴う周期的、安定的で十分な子宮収縮と定義した。また、子宮頸管熟化成功を、本剤の国内第Ⅲ相試験（000261、000262）とは異なり、mBS がベースラインから 3 点以上増加、mBS が 6 点以上、又は経腟分娩の 1 つ以上を満たした場合と定義した。

MISO-OBS-303 試験で得られた本剤の有効性を表 2.7.3.2-2 に示した。

初回入院期間中の本剤群の適用から経腟分娩までの時間（中央値）は 1968.50 分（32.8 時間）、帝王切開の割合は 27.06%〔95%CI（23.75, 30.57）〕、初産婦の帝王切開の割合は、37.25%〔95%CI（32.77, 41.90）〕であった。適用から胎児娩出（経腟分娩又は帝王切開）までの時間（中央値）は 1639.50 分（27.3 時間）、適用からアクティブな分娩までの時間（中央値）は 1116.50 分（18.6 時間）、胎児娩出前にオキシトシンを投与された被験者の割合は 74.1%（497/671 例）であった。適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合は 8.38%（57/680 例）、適用後 12 時間以内に胎児娩出した被験者の割合（分娩様式を問わない）は 9.26%（63/680 例）、適用後 12 時間で子宮頸管熟化に成功した被験者の割合は 66.0%（449/680 例）であった。

表 2.7.3.2-2　MISO-OBS-303 試験の本剤の有効性の主な結果

評価項目	本剤
適用から経腟分娩までの時間（中央値）[a]	1968.50 分 (32.8 時間)
帝王切開の割合 [a]	27.06% 95%CI (23.75, 30.57)
初産婦の帝王切開の割合 [a]	37.25% 95%CI (32.77, 41.90)
適用から胎児娩出（経腟分娩又は帝王切開）までの時間（中央値）[a]	1639.50 分 (27.3 時間)
適用からアクティブな分娩までの時間（中央値）[a]	1116.50 分 (18.6 時間)
適用後 12 時間以内に経腟分娩した被験者の割合	8.38% (57/680 例)
適用後 12 時間以内に胎児娩出した被験者の割合（分娩様式を問わない）	9.26% (63/680 例)
適用後 12 時間で子宮頸管熟化に成功した被験者の割合	66.0% (449/680 例)
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	—
胎児娩出前にオキシトシンの投与を必要とした被験者の割合 [a]	74.1%（497/671 例）

MISO-OBS-303 試験は適用から経腟分娩までの時間を有効性の主要評価項目とし、本剤と MVI 200 を比較した試験である。本表では国内試験と同一の評価項目を抜粋した。
a：初回入院期間中

本試験の詳細は［2.7.6.12 個々の試験のまとめ］に記載した。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、国内第Ⅲ相試験（000261、000262）について、主な有効性評価項目である子宮頸管熟化成功率、BS の変化、経腟分娩の割合、帝王切開の割合、器械的熟化処置の割合、子宮収縮薬の使用及びイベントまでの時間の結果を比較した。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）では、同一の評価項目を用いており、本剤が実診療下で使用されると考えられる妊娠 37～41 週の妊婦における有効性を検討するため、2 試験を併合解析し、本剤の有効性を評価した。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　選択基準・除外基準の比較

有効性を評価した国内試験の各選択・除外基準の概要を 2.7.3.1.1 対象患者、詳細を［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

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、さらに機構からの助言を踏まえ、非盲検試験（000261）の対象は、妊娠 37 週 0 日以上 41 週 0 日未満の妊婦とし、プラセボ対照二重盲検試験（000262）の対象は妊娠 41 週 0 日以上 41 週 6 日以下の妊婦とした。また、000261 試験では適用前 48 時間以上前に破水した妊婦、000262 試験では破水した妊婦を除外した。

国内試験において、試験間で異なる選択・除外基準は、妊娠週数の違い、破水した妊婦の取り扱いである。これらを除く選択・除外基準は試験間で一致しており、同様の被験者集団で試験を実施した。

2.7.3.3.1.2　被験者の内訳及び解析対象集団

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）及び 2 試験併合の被験者の内訳及び解析対象集団を表 2.7.3.3-1 に示した。

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。000261 試験では 1 例が同意撤回により試験を中止し、000262 試験では試験を中止した被験者はなかった。また、000262 試験では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。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳

	000261	000262		併合	
	DVI (N=68) N (%)	DVI (N=57) N (%)	プラセボ (N=57) N (%)	DVI 併合 (N=125) N (%)	計# (N=182) N (%)
スクリーニング					226
スクリーニング脱落					44
登録被験者	68 (100.0)	57 (100.0)	57 (100.0)	125 (100.0)	182 (100.0)
ITT 解析対象集団	68 (100.0)	57 (100.0)	57 (100.0)	125 (100.0)	182 (100.0)
FAS	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (98.2)	125 (100.0)	181 (99.5)
PP 集団	68 (100.0)	56 (98.2)	55 (96.5)	124 (99.2)	179 (98.4)
安全性解析対象集団	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (98.2)	125 (100.0)	181 (99.5)
完了例	67 (98.5)	57 (100.0)	57 (100.0)	124 (99.2)	181 (99.5)
中止例	1 (1.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
中止理由					
同意撤回	1 (1.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)

［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 1.1］から引用

2.7.3.3.1.3　人口統計学的データ及びベースラインの特性

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）及び 2 試験併合の人口統計学的データ及びベースラインの特性について表 2.7.3.3-2～表 2.7.3.3-6 に示した。

人口統計学的データ及びベース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、試験間及び投与群間で特筆すべき差は認められなかった。2 試験ともに子宮頸管熟化が医学的適応により必要な被験者が組入れらた。2 試験ともに初産婦の割合が経産婦より多かった。また、最も多かった分娩誘発の理由は、000261 試験で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、000262 試験では全例が過期産予防であった。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的データ（FAS）

	000261	000262		併合	
	DVI N=68	DVI N=57	プラセボ N=56	DVI 併合 N=125	計# N=181
年齢 (歳)					
N	68	57	56	125	181
Mean (SD)	33.0 (5.52)	31.5 (5.36)	32.6 (5.62)	32.3 (5.48)	32.4 (5.51)
Median	33.0	32.0	32.0	32.0	32.0
Min;max	20;44	20;44	20;42	20;44	20;44
民族, n (%)					
Not Hispanic or Latino	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
All	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
人種, n (%)					
Asian	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
All	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
身長 (m)					
N	68	57	56	125	181
Mean (SD)	1.585 (0.0536)	1.595 (0.0448)	1.587 (0.0524)	1.589 (0.0498)	1.589 (0.0505)
Median	1.575	1.603	1.596	1.590	1.590
Min;max	1.46;1.72	1.48;1.71	1.47;1.73	1.46;1.72	1.46;1.73
体重 (kg)					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	68.0 (11.83)	68.6 (14.76)	69.4 (10.79)	68.3 (13.19)	68.6 (12.48)
Median	66.8	64.3	66.7	65.5	65.8
Min;max	48;108	47;114	43;97	47;114	43;114
BMI (kg/m^2)					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	27.12 (4.934)	26.92 (5.518)	27.54 (4.031)	27.03 (5.188)	27.19 (4.854)
Median	25.70	25.40	26.50	25.50	25.90
Min;max	20.3;44.2	19.9;44.2	18.9;38.4	19.9;44.2	18.9;44.2
BMI 区分, n (%)					
<25	29 (42.6)	23 (40.4)	17 (30.4)	52 (41.6)	69 (38.1)
≥25 - 30	24 (35.3)	20 (35.1)	23 (41.1)	44 (35.2)	67 (37.0)
≥30 - 35	11 (16.2)	9 (15.8)	14 (25.0)	20 (16.0)	34 (18.8)
≥35	4 (5.9)	5 (8.8)	2 (3.6)	9 (7.2)	11 (6.1)
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
#：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 3.1］から引用

表 2.7.3.3-3　ベースラインのバイタルサイン（FAS）

	000261	000262		併合	
	DVI N=68	DVI N=57	プラセボ N=56	DVI 併合 N=125	計# N=181
収縮期血圧 (mmHg)					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	115.7 (12.47)	112.6 (12.27)	112.8 (10.89)	114.3 (12.43)	113.8 (11.96)
Median	114.5	111.0	112.5	113.0	113.0
Min;max	96;148	84;139	94;147	84;148	84;148
拡張期血圧 (mmHg)					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	73.3 (10.84)	70.3 (10.91)	70.4 (9.32)	71.9 (10.93)	71.5 (10.45)
Median	72.0	70.0	71.0	71.0	71.0
Min;max	53;107	33;96	43;96	33;107	33;107
脈拍 (beats/min)					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	76.8 (10.94)	77.5 (11.98)	75.7 (11.40)	77.1 (11.38)	76.7 (11.38)
Median	76.0	77.0	72.5	76.0	76.0
Min;max	58;129	50;124	56;103	50;129	50;129
体温 (C)					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	36.5 (0.36)	36.5 (0.28)	36.5 (0.33)	36.5 (0.33)	36.5 (0.33)
Median	36.5	36.5	36.5	36.5	36.5
Min;max	36;37	36;37	36;37	36;37	36;37
バイタルサインの総合評価, n (%)					
正常	64 (94.1)	56 (98.2)	54 (96.4)	120 (96.0)	174 (96.1)
異常	4 (5.9)	1 (1.8)	2 (3.6)	5 (4.0)	7 (3.9)
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
#：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 3.10］から引用

表 2.7.3.3-4　産科学的状態（FAS）

	000261	000262		併合	
	DVI N=68	DVI N=57	プラセボ N=56	DVI 併合 N=125	計# N=181
出産回数, n (%)					
0	46 (67.6)	47 (82.5)	44 (78.6)	93 (74.4)	137 (75.7)
1	18 (26.5)	7 (12.3)	10 (17.9)	25 (20.0)	35 (19.3)
2	4 (5.9)	2 (3.5)	2 (3.6)	6 (4.8)	8 (4.4)
3		1 (1.8)		1 (0.8)	1 (0.6)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
出産歴, n (%)					
初産婦	46 (67.6)	47 (82.5)	44 (78.6)	93 (74.4)	137 (75.7)
経産婦	22 (32.4)	10 (17.5)	12 (21.4)	32 (25.6)	44 (24.3)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
分娩誘発の主な理由, n (%)					
妊娠糖尿病	10 (14.7)	0	0	10 (8.0)	10 (5.5)
妊娠高血圧	9 (13.2)	0	0	9 (7.2)	9 (5.0)
巨大児	6 (8.8)	0	0	6 (4.8)	6 (3.3)
妊娠の継続が母体の危険を招くおそれがある場合	29 (42.6)	0	0	29 (23.2)	29 (16.0)
過期産予防	4 (5.9)	57 (100.0)	56 (100.0)	61 (48.8)	117 (64.6)
妊娠中の顕性糖尿病	1 (1.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.6)
前期破水	7 (10.3)	0	0	7 (5.6)	7 (3.9)
墜落分娩予防	2 (2.9)	0	0	2 (1.6)	2 (1.1)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
推定在胎期間 (日)					
N	68	57	56	125	181
Mean (SD)	273.6 (7.32)	288.5 (1.38)	288.7 (1.52)	280.4 (9.22)	283.0 (8.61)
Median (P25;P75)	273.0 (267.0;279.5)	288.0 (287.0;289.0)	288.0 (288.0;290.0)	284.0 (273.0;288.0)	287.0 (277.0;288.0)
Min;max	261;286	287;292	287;292	261;292	261;292
初回入院期間の卵膜の状態, n (%)					
治験薬適用前に破水	8 (11.8)	0	0	8 (6.4)	8 (4.4)
適用後に破膜	57 (83.8)	52 (91.2)	52 (92.9)	109 (87.2)	161 (89.0)
人工破膜	19 (33.3)	18 (34.6)	16 (30.8)	37 (33.9)	53 (32.9)
自然破水	38 (66.7)	34 (65.4)	36 (69.2)	72 (66.1)	108 (67.1)
欠測	3 (4.4)	0	1 (1.8)	3 (2.4)	4 (2.2)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：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 3.19、3.82］から引用

表 2.7.3.3-5　ベースラインの BS 評価：連続変数（FAS）

	000261	000262		併合	
	DVI N=68	DVI N=57	プラセボ N=56	DVI 併合 N=125	計# N=181
合計スコア					
N	68	57	56	125	181
Mean (SD)	2.3 (1.31)	2.4 (1.11)	2.3 (1.27)	2.3 (1.22)	2.3 (1.23)
Median (P25;P75)	3.0 (1.0;3.0)	2.0 (2.0;3.0)	2.0 (1.0;3.0)	3.0 (2.0;3.0)	2.0 (1.0;3.0)
Min;max	0;4	0;4	0;4	0;4	0;4
子宮口開大度 (cm)					
N	68	57	56	125	181
Mean (SD)	0.7 (0.47)	0.8 (0.47)	0.7 (0.45)	0.8 (0.47)	0.7 (0.46)
Median (P25;P75)	1.0 (0.0;1.0)	1.0 (1.0;1.0)	1.0 (0.0;1.0)	1.0 (0.0;1.0)	1.0 (0.0;1.0)
Min;max	0;1	0;2	0;1	0;2	0;2
展退度(%)					
N	68	57	56	125	181
Mean (SD)	0.5 (0.50)	0.5 (0.50)	0.5 (0.54)	0.5 (0.50)	0.5 (0.51)
Median (P25;P75)	0.0 (0.0;1.0)	0.0 (0.0;1.0)	0.0 (0.0;1.0)	0.0 (0.0;1.0)	0.0 (0.0;1.0)
Min;max	0;1	0;1	0;2	0;1	0;2
児頭降下度					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	0.4 (0.48)	0.2 (0.51)	0.2 (0.41)	0.3 (0.50)	0.3 (0.47)
Median (P25;P75)	0.0 (0.0;1.0)	0.0 (0.0;0.0)	0.0 (0.0;0.0)	0.0 (0.0;1.0)	0.0 (0.0;1.0)
Min;max	0;1	0;2	0;1	0;2	0;2
口唇の硬度					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	0.7 (0.48)	0.7 (0.55)	0.7 (0.58)	0.7 (0.51)	0.7 (0.53)
Median (P25;P75)	1.0 (0.0;1.0)	1.0 (0.0;1.0)	1.0 (0.0;1.0)	1.0 (0.0;1.0)	1.0 (0.0;1.0)
Min;max	0;1	0;2	0;2	0;2	0;2
子宮口の位置					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	0.2 (0.38)	0.1 (0.33)	0.2 (0.43)	0.2 (0.36)	0.2 (0.38)
Median (P25;P75)	0.0 (0.0;0.0)	0.0 (0.0;0.0)	0.0 (0.0;0.0)	0.0 (0.0;0.0)	0.0 (0.0;0.0)
Min;max	0;1	0;1	0;2	0;1	0;2

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：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 3.28］から引用

表 2.7.3.3-6　ベースラインの BS 評価：カテゴリカル変数（FAS）

	000261	000262		併合	
	DVI N=68	DVI N=57	プラセボ N=56	DVI 併合 N=125	計# N=181
合計スコア, n (%)					
0	7 (10.3)	5 (8.8)	6 (10.7)	12 (9.6)	18 (9.9)
1	14 (20.6)	5 (8.8)	11 (19.6)	19 (15.2)	30 (16.6)
2	11 (16.2)	20 (35.1)	12 (21.4)	31 (24.8)	43 (23.8)
3	21 (30.9)	19 (33.3)	17 (30.4)	40 (32.0)	57 (31.5)
4	15 (22.1)	8 (14.0)	10 (17.9)	23 (18.4)	33 (18.2)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
区分, n (%)					
0 – 2	32 (47.1)	30 (52.6)	29 (51.8)	62 (49.6)	91 (50.3)
3 – 4	36 (52.9)	27 (47.4)	27 (48.2)	63 (50.4)	90 (49.7)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
子宮口開大度 (cm), n (%)					
0	21 (30.9)	12 (21.1)	15 (26.8)	33 (26.4)	48 (26.5)
1-2	47 (69.1)	43 (75.4)	41 (73.2)	90 (72.0)	131 (72.4)
3-4	0	2 (3.5)	0	2 (1.6)	2 (1.1)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
展退度 (%), n (%)					
0-30	37 (54.4)	29 (50.9)	31 (55.4)	66 (52.8)	97 (53.6)
40-50	31 (45.6)	28 (49.1)	24 (42.9)	59 (47.2)	83 (45.9)
60-70	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
児頭降下度, n (%)					
-3	44 (64.7)	45 (78.9)	44 (78.6)	89 (71.2)	133 (73.5)
-2	24 (35.3)	10 (17.5)	12 (21.4)	34 (27.2)	46 (25.4)
(-1,0)	0	2 (3.5)	0	2 (1.6)	2 (1.1)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
頸部の硬度, n (%)					
硬	23 (33.8)	21 (36.8)	22 (39.3)	44 (35.2)	66 (36.5)
中	45 (66.2)	34 (59.6)	31 (55.4)	79 (63.2)	110 (60.8)
軟	0	2 (3.5)	3 (5.4)	2 (1.6)	5 (2.8)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
頸部の位置, n (%)					
後	56 (82.4)	50 (87.7)	47 (83.9)	106 (84.8)	153 (84.5)
中	12 (17.6)	7 (12.3)	8 (14.3)	19 (15.2)	27 (14.9)
前	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.6)
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
#：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 3.31］から引用

2.7.3.3.1.4　　既往歴

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）及び 2 試験併合の既往歴について表 2.7.3.3-7 に示した。

既往歴について、試験間及び投与群間でおおむね類似していた。最も多かった既往歴は、000261 試験では妊娠糖尿病（23.5%）、次いで便秘（17.6%）であった。000262 試験では便秘（28.3%）、次いで貧血（26.5%）であった。2 試験の併合では、既往歴として便秘（24.3%）が最も多かった。

表 2.7.3.3-7　5%以上の被験者に認められた既往歴（FAS）

MedDRA SOC/ PT	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	(%)
既往歴	57	(83.8)	47	(82.5)	48	(85.7)	104	(83.2)	152	(84.0)
血液およびリンパ系障害	16	(23.5)	15	(26.3)	18	(32.1)	31	(24.8)	49	(27.1)
貧血	9	(13.2)	14	(24.6)	16	(28.6)	23	(18.4)	39	(21.5)
鉄欠乏性貧血	6	(8.8)	1	(1.8)	2	(3.6)	7	(5.6)	9	(5.0)
内分泌障害	7	(10.3)	4	(7.0)	7	(12.5)	11	(8.8)	18	(9.9)
自己免疫性甲状腺炎	2	(2.9)	1	(1.8)	3	(5.4)	3	(2.4)	6	(3.3)
甲状腺機能低下症	1	(1.5)	3	(5.3)	2	(3.6)	4	(3.2)	6	(3.3)
胃腸障害	16	(23.5)	25	(43.9)	15	(26.8)	41	(32.8)	56	(30.9)
便秘	12	(17.6)	20	(35.1)	12	(21.4)	32	(25.6)	44	(24.3)
痔核	0		4	(7.0)	5	(8.9)	4	(3.2)	9	(5.0)
免疫系障害	5	(7.4)	10	(17.5)	6	(10.7)	15	(12.0)	21	(11.6)
季節性アレルギー	4	(5.9)	7	(12.3)	6	(10.7)	11	(8.8)	17	(9.4)
臨床検査	6	(8.8)	10	(17.5)	11	(19.6)	16	(12.8)	27	(14.9)
レンサ球菌検査陽性	5	(7.4)	9	(15.8)	9	(16.1)	14	(11.2)	23	(12.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7	(10.3)	6	(10.5)	8	(14.3)	13	(10.4)	21	(11.6)
子宮平滑筋腫	6	(8.8)	4	(7.0)	7	(12.5)	10	(8.0)	17	(9.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	24	(35.3)	5	(8.8)	3	(5.4)	29	(23.2)	32	(17.7)
妊娠糖尿病	16	(23.5)	4	(7.0)	0		20	(16.0)	20	(11.0)
妊娠高血圧	8	(11.8)	0		0		8	(6.4)	8	(4.4)
生殖系および乳房障害	11	(16.2)	9	(15.8)	7	(12.5)	20	(16.0)	27	(14.9)
卵巣嚢胞	2	(2.9)	4	(7.0)	1	(1.8)	6	(4.8)	7	(3.9)
子宮頚管ポリープ	4	(5.9)	0		0		4	(3.2)	4	(2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(5.9)	3	(5.3)	1	(1.8)	7	(5.6)	8	(4.4)
アレルギー性鼻炎	1	(1.5)	3	(5.3)	0		4	(3.2)	4	(2.2)
皮膚および皮下組織障害	3	(4.4)	2	(3.5)	8	(14.3)	5	(4.0)	13	(7.2)
アトピー性皮膚炎	1	(1.5)	1	(1.8)	5	(8.9)	2	(1.6)	7	(3.9)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：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 4.1］から引用

2.7.3.3.1.5　　併用薬

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）及び 2 試験併合の併用薬及び併用療法（5%以上）について表 2.7.3.3-8～表 2.7.3.3-11 に示した。

適用期間中の併用薬について、試験間及び投与群間で特筆すべき差は見られなかった。適用期間中に最も高頻度に使用された併用薬は便秘薬（18.8%）であった。治験薬抜去後の併用薬については、最も高頻度に使用された併用薬は本剤併合群では全身用抗菌薬（54.4%）であり、プラセボ群では下垂体・視床下部ホルモンと類似体（91.1%）であった。

適用期間中の併用療法について、試験間及び投与群間で特筆すべき差は見られなかった。治験薬抜去後の併用療法については、最も高頻度に使用された併用療法は本剤併合群では人工破膜（29.6%）であったが、プラセボ群では子宮頚管拡張術（71.4%）であった。なお、プラセボ群の人工破膜を実施した被験者の割合は 28.6%であり本剤併合群で同程度であり、本剤併合群の子宮頚管拡張術を実施した被験者の割合は 20.0%とプラセボ群と比べて低い割合であった。000261 試験及び 000262 試験の本剤群における人工破膜及び子宮頚管拡張術を受けた被験者の割合に特筆すべき差はなかった。

帝王切開を受けた被験者の割合は、本剤併合群では 16.0%、プラセボ群では 19.6%と同程度であった。

また試験期間全体の併用薬及び併用療法についても、試験間及び投与群間で特筆すべき差はなく、有効性の評価に影響を及ぼすものはなかった。

表 2.7.3.3-8　適用期間中の併用薬（5%以上）（FAS）

	000261		000262				併合			
	DVI N=68		DVI N=57		プラセボ N=56		DVI 併合 N=125		計# N=181	
ATC level 1/ ATC level 2	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
適用期間中の併用薬	44	(64.7)	23	(40.4)	25	(44.6)	67	(53.6)	92	(50.8)
消化管と代謝作用	25	(36.8)	14	(24.6)	8	(14.3)	39	(31.2)	47	(26.0)
便秘薬	14	(20.6)	12	(21.1)	8	(14.3)	26	(20.8)	34	(18.8)
糖尿病用薬	10	(14.7)	1	(1.8)	0		11	(8.8)	11	(6.1)
全身用抗感染薬	13	(19.1)	3	(5.3)	5	(8.9)	16	(12.8)	21	(11.6)
全身用抗菌薬	12	(17.6)	3	(5.3)	5	(8.9)	15	(12.0)	20	(11.0)
血液と造血器官	15	(22.1)	2	(3.5)	4	(7.1)	17	(13.6)	21	(11.6)
抗貧血製剤	7	(10.3)	1	(1.8)	3	(5.4)	8	(6.4)	11	(6.1)
代用血液と灌流液	8	(11.8)	1	(1.8)	1	(1.8)	9	(7.2)	10	(5.5)
循環器系	2	(2.9)	3	(5.3)	4	(7.1)	5	(4.0)	9	(5.0)
血管保護薬	0		3	(5.3)	4	(7.1)	3	(2.4)	7	(3.9)
神経系	10	(14.7)	4	(7.0)	4	(7.1)	14	(11.2)	18	(9.9)
麻酔薬	7	(10.3)	0		0		7	(5.6)	7	(3.9)
全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く	6	(8.8)	2	(3.5)	6	(10.7)	8	(6.4)	14	(7.7)
甲状腺治療	3	(4.4)	2	(3.5)	6	(10.7)	5	(4.0)	11	(6.1)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：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 5.12］から引用

表 2.7.3.3-9　治験薬抜去後の併用薬（5%以上）（FAS）

	000261		000262				併合			
	DVI N=68		DVI N=57		プラセボ N=56		DVI 併合 N=125		計# N=181	
ATC level 1/ ATC level 2	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
治験薬抜去後の併用薬	64	(94.1)	47	(82.5)	55	(98.2)	111	(88.8)	166	(91.7)
消化管と代謝作用	31	(45.6)	17	(29.8)	17	(30.4)	48	(38.4)	65	(35.9)
便秘薬	18	(26.5)	13	(22.8)	9	(16.1)	31	(24.8)	40	(22.1)
糖尿病薬	11	(16.2)	2	(3.5)	0		13	(10.4)	13	(7.2)
機能的胃腸疾患用薬	7	(10.3)	1	(1.8)	4	(7.1)	8	(6.4)	12	(6.6)
全身用抗感染薬	40	(58.8)	28	(49.1)	35	(62.5)	68	(54.4)	103	(56.9)
全身用抗菌薬	40	(58.8)	28	(49.1)	35	(62.5)	68	(54.4)	102	(56.9)
血液と造血器官	32	(47.1)	3	(5.3)	9	(16.1)	35	(28.0)	44	(24.3)
代用血液と灌流液	26	(38.2)	2	(3.5)	7	(12.5)	28	(22.4)	35	(19.3)
抗貧血製剤	7	(10.3)	1	(1.8)	3	(5.4)	8	(6.4)	11	(6.1)
循環器系	2	(2.9)	4	(7.0)	6	(10.7)	6	(4.8)	12	(6.6)
血管保護薬	0		3	(5.3)	5	(8.9)	3	(2.4)	8	(4.4)
泌尿生殖器系と性ホルモン	12	(17.6)	5	(8.8)	10	(17.9)	17	(13.6)	27	(14.9)
その他の婦人科用薬	12	(17.6)	5	(8.8)	8	(14.3)	17	(13.6)	25	(13.8)
神経系	17	(25.0)	5	(8.8)	10	(17.9)	22	(17.6)	32	(17.7)
麻酔薬	15	(22.1)	0		2	(3.6)	15	(12.0)	17	(9.4)
精神抑制薬	2	(2.9)	3	(5.3)	4	(7.1)	5	(4.0)	9	(5.0)
鎮痛薬	2	(2.9)	0		3	(5.4)	2	(1.6)	5	(2.8)
全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く	47	(69.1)	31	(54.4)	51	(91.1)	78	(62.4)	129	(71.3)
下垂体・視床下部ホルモンと類似体	42	(61.8)	30	(52.6)	51	(91.1)	72	(57.6)	123	(68.0)
甲状腺治療	3	(4.4)	2	(3.5)	6	(10.7)	5	(4.0)	11	(6.1)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：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 5.21］から引用

表 2.7.3.3-10 適用期間中の併用療法（5%以上）（FAS）

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	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
適用期間中の併用療法	12	(17.6)	4	(7.0)	1	(1.8)	16	(12.8)	17	(9.4)
外科および内科処置	12	(17.6)	4	(7.0)	1	(1.8)	16	(12.8)	17	(9.4)
硬膜外麻酔	7	(10.3)	0		0		7	(5.6)	7	(3.9)
圧迫ストッキング使用	3	(4.4)	2	(3.5)	1	(1.8)	5	(4.0)	6	(3.3)
酸素補充	0		3	(5.3)	0		3	(2.4)	3	(1.7)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：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 5.48］から引用

表 2.7.3.3-11 治験薬抜去後の併用療法（5%以上）（FAS）

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	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
治験薬除去後の併用療法	53	(77.9)	44	(77.2)	49	(87.5)	97	(77.6)	146	(80.7)
外科および内科処置	53	(77.9)	44	(77.2)	49	(87.5)	97	(77.6)	146	(80.7)
子宮頚管拡張術	11	(16.2)	14	(24.6)	40	(71.4)	25	(20.0)	65	(35.9)
人工破膜	19	(27.9)	18	(31.6)	16	(28.6)	37	(29.6)	53	(29.3)
硬膜外麻酔	21	(30.9)	11	(19.3)	9	(16.1)	32	(25.6)	41	(22.7)
帝王切開	6	(8.8)	14	(24.6)	11	(19.6)	20	(16.0)	31	(17.1)
吸引分娩	17	(25.0)	4	(7.0)	4	(7.1)	21	(16.8)	25	(13.8)
圧迫ストッキング使用	11	(16.2)	7	(12.3)	2	(3.6)	18	(14.4)	20	(11.0)
脊髄麻酔	8	(11.8)	6	(10.5)	3	(5.4)	14	(11.2)	17	(9.4)
鉗子分娩	6	(8.8)	7	(12.3)	3	(5.4)	13	(10.4)	16	(8.8)
産科処置	7	(10.3)	1	(1.8)	6	(10.7)	8	(6.4)	14	(7.7)
酸素補充	2	(2.9)	5	(8.8)	3	(5.4)	7	(5.6)	10	(5.5)
硬膜外麻酔	5	(7.4)	0		0		5	(4.0)	5	(2.8)
出血予防	5	(7.4)	0		0		5	(4.0)	5	(2.8)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：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 5.57］から引用

2.7.3.3.2　　全有効性試験の結果の比較検討

本項では評価項目別に国内試験 2 試験の主な結果を比較した。また、参考資料とした海外試験のうち、MVI と本剤を比較した MISO-OBS-004 試験及び MISO-OBS-303 試験から得られた非日本人における本剤の有効性について、国内試験の同一の評価項目について比較した。

2.7.3.3.2.1　　子宮頸管熟化成功率

2.7.3.3.2.1.1　　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 2.7.3.3-12 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 2.7.3.3-12　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

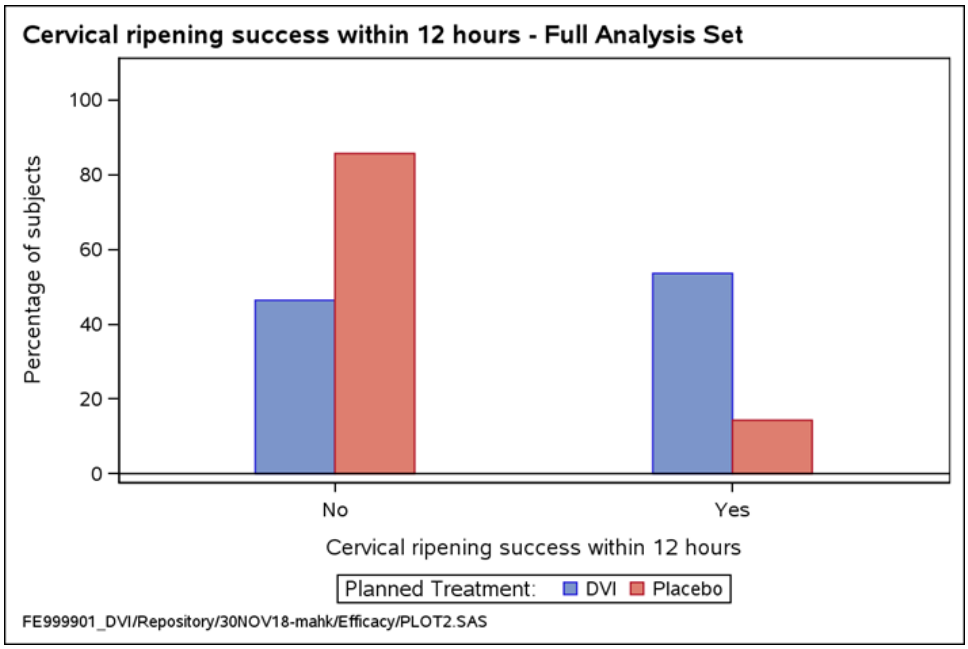
000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.7.3.3-13 に示した。

適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合は、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 2.7.3.3-13 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 N=68	DVI N=57	プラセボ N=56	DVI 併合 N=125	計# 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



［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 6.1.1］から引用

図 2.7.3.3-1 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（FAS）：併合解析

2.7.3.3.2.1.2 適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に子宮頸管熟化成功した被験者の割合（探索的評価項目）

000261 試験の適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に子宮頸管熟化成功した被験者の割合は、13.2%〔95%CI（5.0,21.5）〕～57.4%〔95%CI（45.5,69.2）〕と経時的に増加した。

000262 試験の適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に子宮頸管熟化成功した被験者の割合は、本剤群で 15.5%〔95%CI（8.6,22.5）〕～48.9%〔95%CI（37.8,59.9）〕と経時的に増加し、プラセボ群でも 0.3%〔95%CI（0.0,7.2）〕～14.5%〔95%CI（3.4,25.7）〕と経時的に増加したが、全ての評価時点で、本剤

群の子宮頸管熟化成功した被験者の割合は、プラセボ群と比べて統計的に有意に多かった（それぞれ p=0.0027、p=0.0006、p<0.0001、p<0.0001）。

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果、適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に子宮頸管熟化成功した被験者の割合は、本剤併合群で 14.4%（18/125 例）～53.6%（67/125 例）、プラセボ群で 0.0%（0/56 例）～14.3%（8/56 例）であった。全ての評価時点で本剤併合群の割合はプラセボ群と比べて数値的に多かった。

2.7.3.3.2.1.3　　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 2.7.3.3-14 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 2.7.3.3-14　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

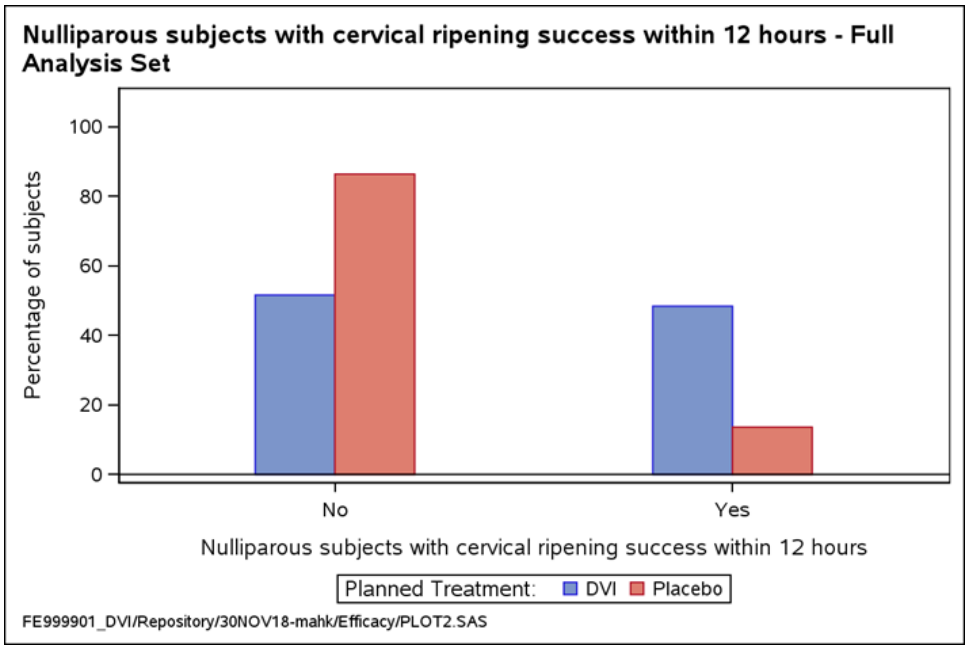
000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.7.3.3-15 に示した。

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 2.7.3.3-15 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



［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 6.2.1］から引用

図 2.7.3.3-2 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

2.7.3.3.2.1.4 適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に子宮頸管熟化成功した初産婦の割合

000261 試験の適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に子宮頸管熟化成功した初産婦の割合は、6.5%〔95%CI（0.0,13.9）〕～50.0%〔95%CI（35.2,64.8）〕と経時的に増加した。

000262 試験の適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に子宮頸管熟化成功した初産婦の割合は、本剤群で 14.6%〔95%CI（7.1,22.2）〕～46.6%〔95%CI（34.4,58.7）〕と経時的に増加し、プラセボ群でも 0.3%〔95%CI（0.0,8.1）〕～ 13.9%〔95%CI（1.4,26.4）〕と経時的に増加したが、全ての評価時点で、本剤群の子宮頸管熟化成功した初産婦の割合は、プラセボ群と比べて統計的に有意に多かった（それぞれ p=0.0103、p=0.0024、p<0.0001、p=0.0004）。

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果、適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に子宮頸管熟化成功した初産婦の割合は、本剤併合群で 10.8%（10/93 例）～48.4%（45/93 例）、プラセボ群で 0.0%（0/44 例）～13.6%（6/44 例）であった。全ての評価時点で本剤群の割合はプラセボ群と比べて数値的に多かった。

2.7.3.3.2.1.5 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 2.7.3.3-16 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 2.7.3.3-16 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

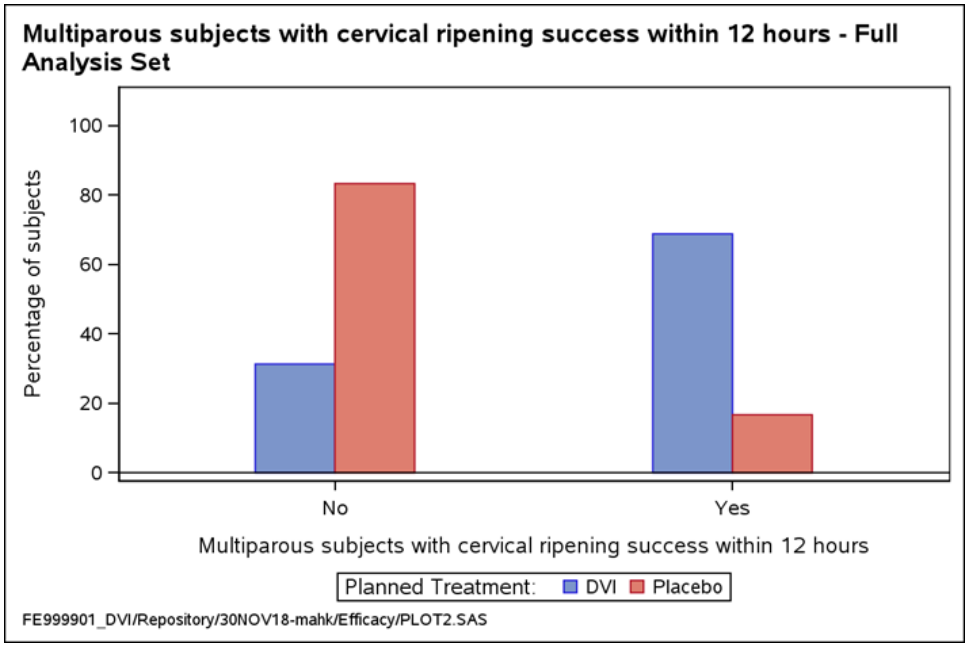
000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.7.3.3-17 に示した。

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 2.7.3.3-17 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	
	DVI	DVI	プラセボ	DVI 併合	計#
子宮頸管熟化成功した経産婦, n (%)	N=22	N=10	N=12	N=32	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



［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 6.2.3］から引用

図 2.7.3.3-3　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

2.7.3.3.2.1.6　　適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に子宮頸管熟化成功した経産婦の割合

000261 試験の適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に子宮頸管熟化成功した経産婦の割合は、27.3%〔95%CI（6.7,47.9）〕～72.7%〔95%CI（52.1,93.3）〕と経時的に増加した。

000262 試験の適用後 3、6、9 及び 12 週時点に子宮頸管熟化成功した経産婦の割合は、本剤群で 19.7%〔95%CI（0.5,38.9）〕～59.5%〔95%CI（29.6,89.5）〕と経時的に増加し、プラセボ群でも 0.3%〔95%CI（0.0,17.8）〕～17.1%〔95%CI（0.0,44.4）〕と経時的に増加した。適用後 9 及び 12 時間時点で、本剤群の子宮頸管熟化成功した経産婦の割合は、プラセボ群と比べて統計的に有意に多かった（それぞれ p=0.1334、p=0.1334、p=0.0048、p=0.0410）。

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果、適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に子宮頸管熟化成功した経産婦の割合は、本剤併合群で 25.0%（8/32 例）～68.8%（22/32 例）、プラセボ群で 0.0%（0/12 例）～16.7%（2/12 例）であった。全ての評価時点で本剤併合群の割合はプラセボ群と比べて数値的に多かった。

2.7.3.3.2.2 BS の変化

2.7.3.3.2.2.1 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 2.7.3.3-18 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 2.7.3.3-18 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 2.7.3.3-19 に示した。

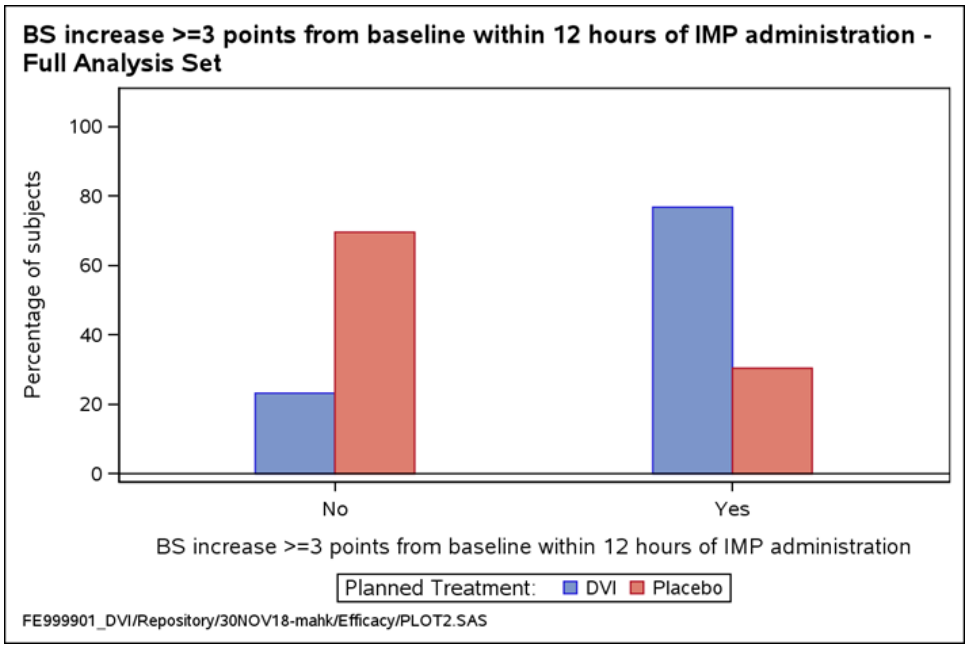
適用後 12 時間時点に BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合は、本剤併合群 76.8%（96/125 例）であり、プラセボ群の 30.4%（17/56 例）と比べて数値的に極めて高い割合であった。

表 2.7.3.3-19 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

	000261	000262		併合	
ベースラインから BS≥3 増加した被験者, n (%)	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



［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 6.2.7］から引用

図 2.7.3.3-4　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

2.7.3.3.2.2.2　適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合

000261 試験の適用後 3、6、9 及び 12 時間時点にベースラインから BS が 3 点以上増加した被験者の割合は、それぞれ 23.5%〔95%CI（13.2,33.9）〕～79.4%〔95%CI（69.5,89.3）〕と経時的に増加した。

000262 試験の適用後 3、6、9 及び 12 週時点にベースラインから BS が 3 点以上増加した被験者の割合は、本剤群で 20.9%〔95%CI（12.4,29.5）〕～73.6%〔95%CI（61.6,85.6）〕と経時的に増加し、プラセボ群でも 3.7%〔95%CI（0.0,12.3）〕～30.5%〔95%CI（18.4,42.6）〕と経時的に増加したが、全ての評価時点で、本剤群のベースラインから BS が 3 点以上増加した被験者の割合は、プラセボ群と比べて統計的に有意に多かった（それぞれ p=0.0058、p=0.0003、p<0.0001、p<0.0001）。

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果、適用後 3、6、9 及び 12 週時点にベースラインから BS が 3 点以上増加した被験者の割合は、本剤併合群で 22.4%（28/125 例）～76.8%（96/125 例）、プラセボ群で 3.6%（2/56 例）～30.4%（17/56 例）であった。全ての評価時点で本剤併合群の割合はプラセボ群と比べて数値的に多かった。

2.7.3.3.2.2.3 適用中に陣痛発来した被験者において、陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者の割合

000261 試験及び 000262 試験の適用中に陣痛発来した被験者において、陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者の割合を表 2.7.3.3-20 に示した。

000261 試験の適用中に陣痛発来した被験者 48 例において、陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者は 16 例であり、その割合は 33.3%〔95%CI（19.8,46.9）〕であった。

000262 試験の適用中に陣痛発来した被験者において、陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者の割合は、40.8%〔95%CI（17.7,63.9）〕、プラセボ群 100.0%〔95%CI（0.7,100.0）〕であった。プラセボ群との投与群間差は–67.0%〔95%CI（–100.0,39.0）〕であり、両群間に統計的な有意差は認められなかった（p=0.2071）。なお、本剤群では適用中に陣痛発来した被験者 36 例のうち、陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者は 13 例、プラセボ群では適用中に陣痛発来した被験者は 1 例であり、当該被験者で陣痛発来時に BS が 7 点以上であった。

表 2.7.3.3-20 適用中に陣痛発来した被験者において、陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者の割合（FAS）（000261、000262）

	000261	000262	
	DVI	DVI	プラセボ
	N=48	N=36	N=1
被験者の割合 [a] (95%CI)	33.3 (19.8,46.9)	40.8 (17.7,63.9)	100.0 (0.7,100.0)
群間差 (95%CI)	-	-67.0 (-100.0,39.0)	-
p 値	-	0.2071	-

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 2.7.3.3-21 に示した。

適用中に陣痛発来した被験者において、陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者の割合は、本剤併合群 34.5%（29/84 例）、プラセボ群の 100%（1/1 例）であった。

表 2.7.3.3-21 適用中に陣痛発来した被験者において、陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者の割合（FAS）：併合解析

陣痛発来した被験者において、陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者, 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	32 (66.7)	23 (63.9)		55 (65.5)	55 (64.7)
Yes	16 (33.3)	13 (36.1)	1 (100.0)	29 (34.5)	30 (35.3)
計	48 (100.0)	36 (100.0)	1 (100.0)	84 (100.0)	85 (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 6.2.54］から引用

2.7.3.3.2.3　　経腟分娩の割合

2.7.3.3.2.3.1　　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 2.7.3.3-22 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 2.7.3.3-22　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

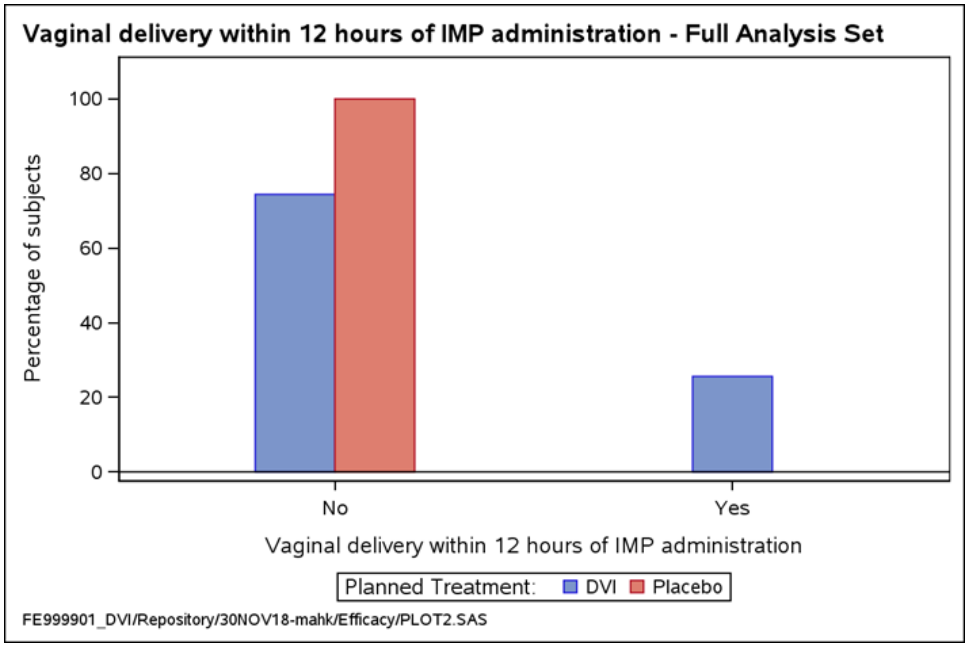
000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.7.3.3-23 に示した。

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 2.7.3.3-23 適用後 12 時間以内に経膣分娩に至った被験者の割合（FAS）：併合解析

適用後 12 時間以内に経膣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



［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 6.2.5］から引用

図 2.7.3.3-5 適用後 12 時間以内に経膣分娩に至った被験者の割合（FAS）：併合解析

2.7.3.3.2.3.2 初回入院期間中に経腟分娩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経腟分娩に至った被験者の割合を表 2.7.3.3-24 に示した。

000261 試験の初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者の割合は 88.2%〔95%CI（80.4,96.1）〕であった。

000262 試験の初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者の割合は、本剤群 81.6%〔95%CI（68.6,94.7）〕、プラセボ群 84.6%〔95%CI（72.1,97.0）〕であった。プラセボ群との投与群間差は –2.9%〔95%CI（–18.6,12.7）〕であり、両群間に統計的な有意差は認められず、両群ともに同程度であった（p=0.7114）。

表 2.7.3.3-24 初回入院期間中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)	88.2 (80.4,96.1)	81.6 (68.6,94.7)	84.6 (72.1,97.0)
群間差 (95%CI)	-	-2.9 (-18.6,12.7)	-
p 値	-	0.7114	-

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

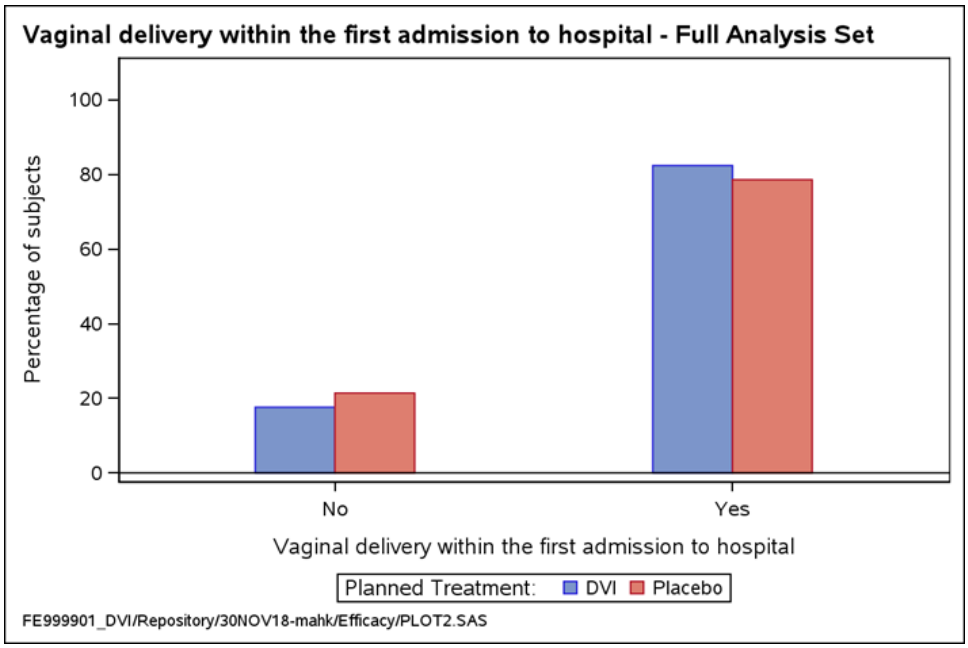
000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.7.3.3-25 に示した。

初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者の割合は、本剤併合群 82.4%（103/125 例）、プラセボ群 78.6%（44/56 例）であり、両群で同程度であった。

表 2.7.3.3-25 初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者の割合（FAS）：併合解析

初回入院期間中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	8 (11.8)	14 (24.6)	12 (21.4)	22 (17.6)	34 (18.8)
Yes	60 (88.2)	43 (75.4)	44 (78.6)	103 (82.4)	147 (81.2)
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



［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 6.2.9］から引用

図 2.7.3.3-6　初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者の割合

2.7.3.3.2.3.3　適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に経腟分娩に至った被験者の割合

000261 試験の適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に経腟分娩した被験者の割合は、1.5%〔95%CI（0.0,4.4）〕～26.5%〔95%CI（15.8,37.2）〕と経時的に増加した。

000262 試験の適用後 3、6、9 及び 12 週時点に経腟分娩した被験者の割合は、本剤群で 1.8%〔95%CI（0.0,4.3）〕～24.6%〔95%CI（16.6,32.7）〕と経時的に増加したが、プラセボ群ではいずれの時点でも経腟分娩の被験者は認められなかった（0.0%〔95%CI（0.0,2.4）〕～0.0% (95%CI: 0.0,8.1）〕）。適用後 6、9 及び 12 時間時点で、本剤群の経腟分娩した被験者の割合は、プラセボ群と比べて統計的な有意差が認められた（それぞれ p=0.2937、p=0.0060、p=0.0016、p<0.0001）。

000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果、適用後 3、6、9 及び 12 時間時点に経腟分娩した被験者の割合は、本剤併合群で 1.6%（2/125 例）～25.6%（32/125 例）と経時的に増加したが、プラセボ群ではいずれの時点でも経腟分娩の被験者は認められなかった。

2.7.3.3.2.4　　帝王切開の割合（初回入院期間）

2.7.3.3.2.4.1　　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 2.7.3.3-26 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（試験全体では 6 例）。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 2.7.3.3-26　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 N=68	DVI N=57	プラセボ 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

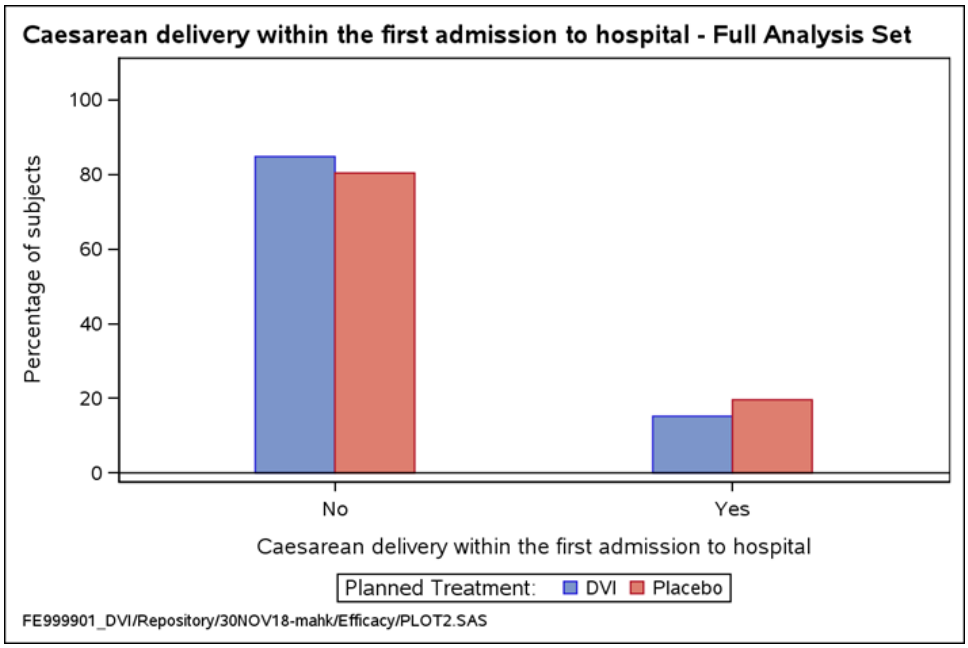
000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.7.3.3-27 に示した。

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併合群の割合は同程度であった。

表 2.7.3.3-27 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 N=68	DVI N=57	プラセボ N=56	DVI 併合 N=125	計# 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



［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 6.2.11］から引用

図 2.7.3.3-7 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

2.7.3.3.2.5 器械的頸管熟化処置の割合

2.7.3.3.2.5.1 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 2.7.3.3-28 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 2.7.3.3-28 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

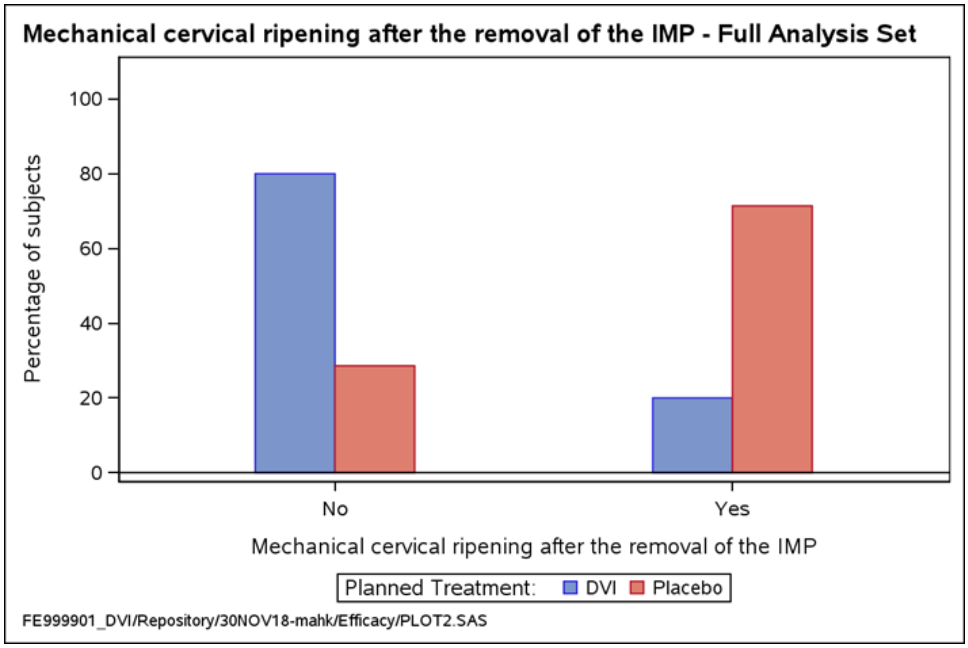
000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.7.3.3-29 に示した。

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かった。

表 2.7.3.3-29 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



［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 6.2.23］から引用

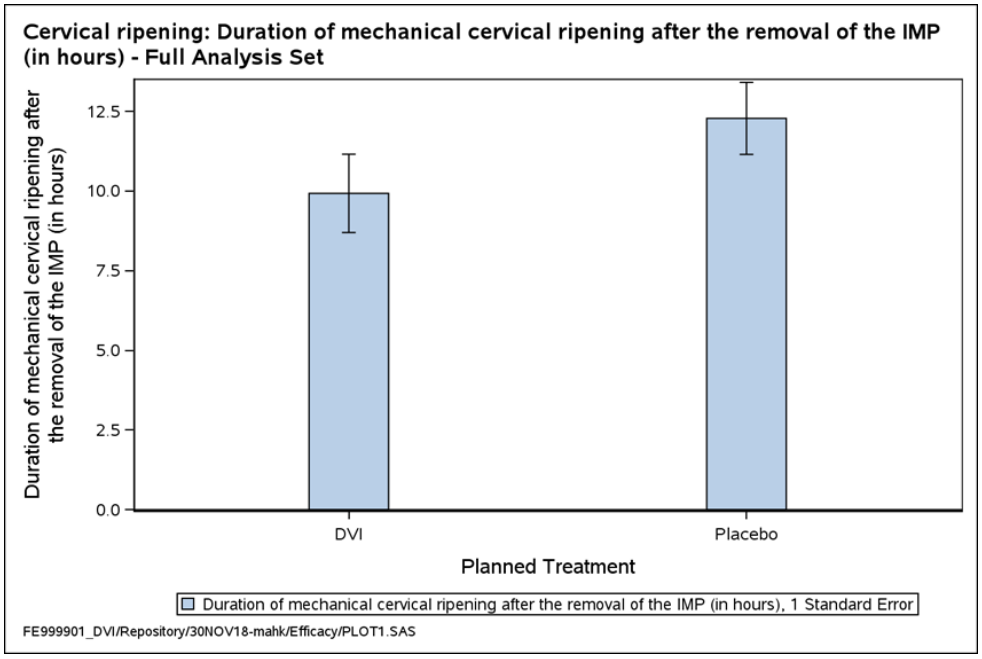
図 2.7.3.3-8　治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者の割合（FAS）：併合解析

2.7.3.3.2.5.2　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、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。



［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Figure 6.2.25］から引用

図 2.7.3.3-9　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（FAS）：併合解析

2.7.3.3.2.6　　子宮収縮薬の使用

2.7.3.3.2.6.1　　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 2.7.3.3-30 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 2.7.3.3-30　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 N=68	DVI N=57	プラセボ 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 2.7.3.3-31 に示した。

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 2.7.3.3-31　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

2.7.3.3.2.6.2　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 2.7.3.3-32 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）〕、PGE_2 は 1.33 mg〔95%CI（0.00,3.23）〕、PGF2α 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 2.7.3.3-32　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 2.7.3.3-33 に示した。

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 例のオキシトシン投与量（平均値±SD）は本剤併合群 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 例の PGE_2 投与量（平均値±SD）は本剤併合群 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 例の $PGF_{2\alpha}$ 投与量（平均値±SD）は本剤併合群 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 2.7.3.3-33 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	0	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	0	0	1	0	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

2.7.3.3.2.7　　イベントまでの時間

2.7.3.3.2.7.1　　アクティブな分娩開始までの時間（副次評価項目）

000261 試験及び 000262 試験の適用からアクティブな分娩開始までの時間を表 2.7.3.3-34、図 2.7.3.3-10 及び図 2.7.3.3-11 に示した。

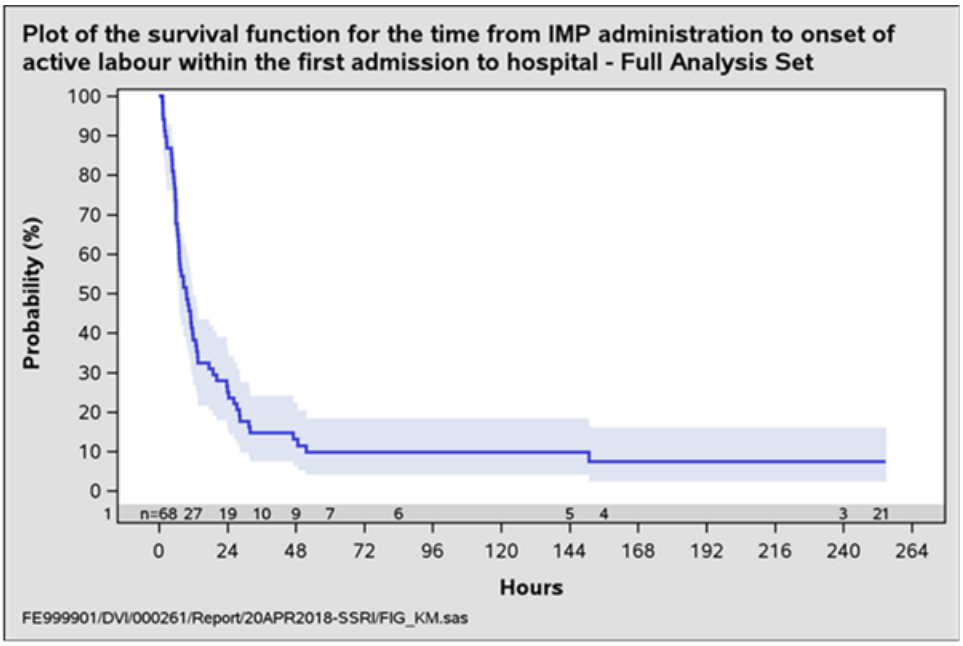
000261 試験の初回入院期間中の適用からアクティブな分娩開始までの時間の中央値は 9.65 時間〔95%CI（6.98,12.00）〕であり、被験者の 75%が適用から 24.25 時間以内にアクティブな分娩開始を認めた。

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。

表 2.7.3.3-34 適用からアクティブな分娩開始までの時間（FAS）（000261、000262）

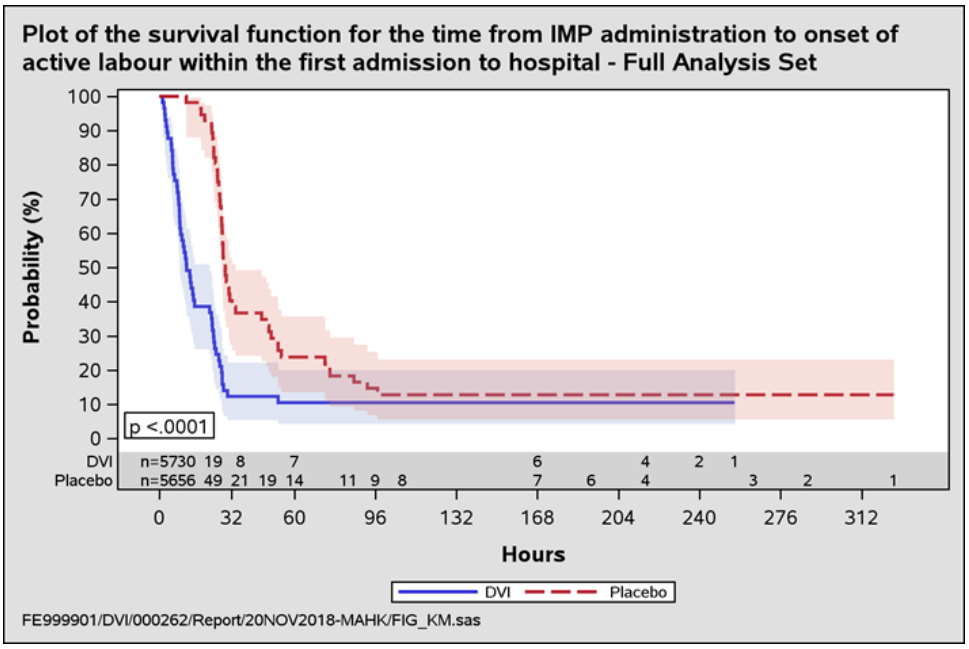
イベント	000261	00262	
	DVI 分位数 (95% CI)	DVI 分位数 (95% CI)	プラセボ 分位数 (95% CI)
初回入院期間中の適用からアクティブな分娩開始までの時間			
第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)	24.25 (13.25,31.97)	25.20 (22.42,28.57)	54.25 (33.92,97.00)
第 2 四分位点 (中央値)	9.65 (6.98,12.00)	12.15 (9.08,22.42)	29.33 (27.70,33.92)
第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)	5.76 (4.35,6.60)	7.85 (5.28,9.08)	26.16 (24.00,27.70)

000261 試験及び 000262 試験：Kaplan-Meier 法により推定
［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



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

図 2.7.3.3-10 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 2.7.3.3-11 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）

2.7.3.3.2.7.2　　経腟分娩までの時間

000261 試験及び 000262 試験の適用から経腟分娩までの時間を表 2.7.3.3-35、図 2.7.3.3-12 及び図 2.7.3.3-13 に示した。

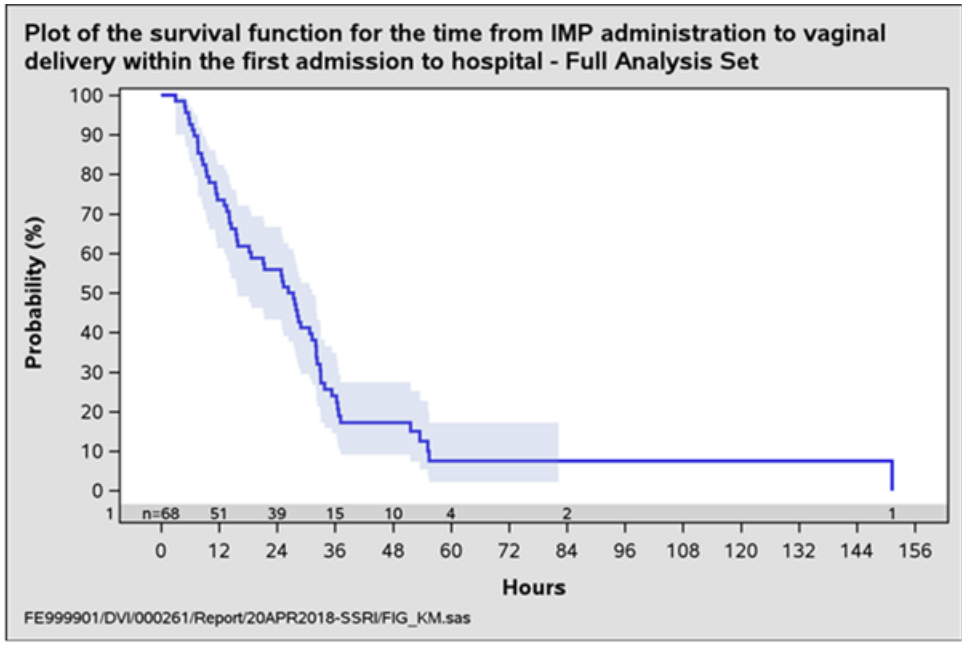
000261 試験の初回入院期間中の適用から経腟分娩までの時間の中央値は 26.86 時間〔95%CI（15.87,31.25）〕であった

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。

表 2.7.3.3-35 適用から経腟分娩までの時間（FAS）（000261、000262）

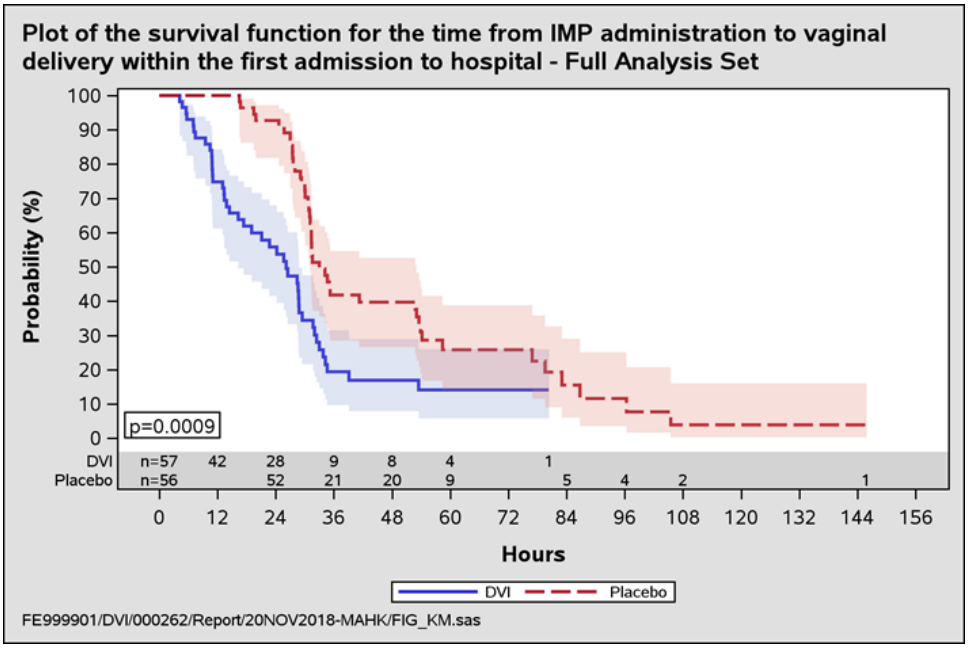
イベント	000261	00262	
	DVI 分位数 (95% CI)	DVI 分位数 (95% CI)	プラセボ 分位数 (95% CI)
初回入院期間中の適用から経腟分娩までの時間			
第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)	35.35 (32.12,53.55)	33.80 (28.83,)	76.93 (52.80,96.37)
第 2 四分位点 (中央値)	26.86 (15.87,31.25)	26.18 (16.30,28.83)	33.02 (31.13,53.07)
第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)	11.52 (7.65,15.50)	11.05 (9.52,16.30)	29.32 (27.02,31.13)

000261 試験及び 000262 試験：Kaplan-Meier 法により推定
［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



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

図 2.7.3.3-12 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 2.7.3.3-13 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）

2.7.3.3.2.7.3　　帝王切開までの時間

000261 試験及び 000262 試験の適用から帝王切開までの時間を表 2.7.3.3-36、図 2.7.3.3-14 及び図 2.7.3.3-15 に示した。

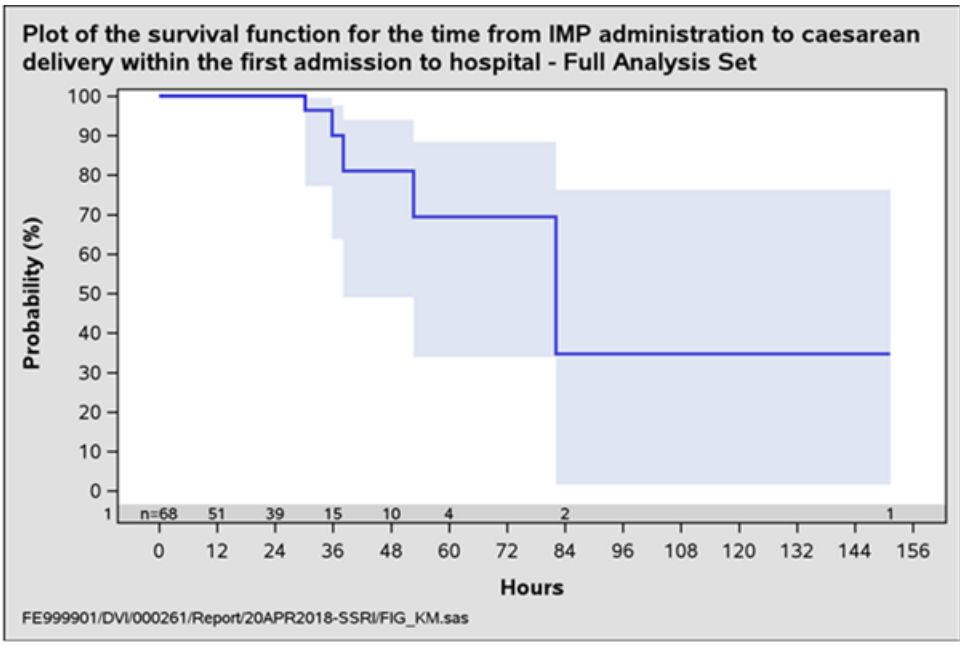
000261 試験の初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間の中央値は 82.13 時間であった。

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〕。

表 2.7.3.3-36 適用から帝王切開までの時間（FAS）（000261、000262）

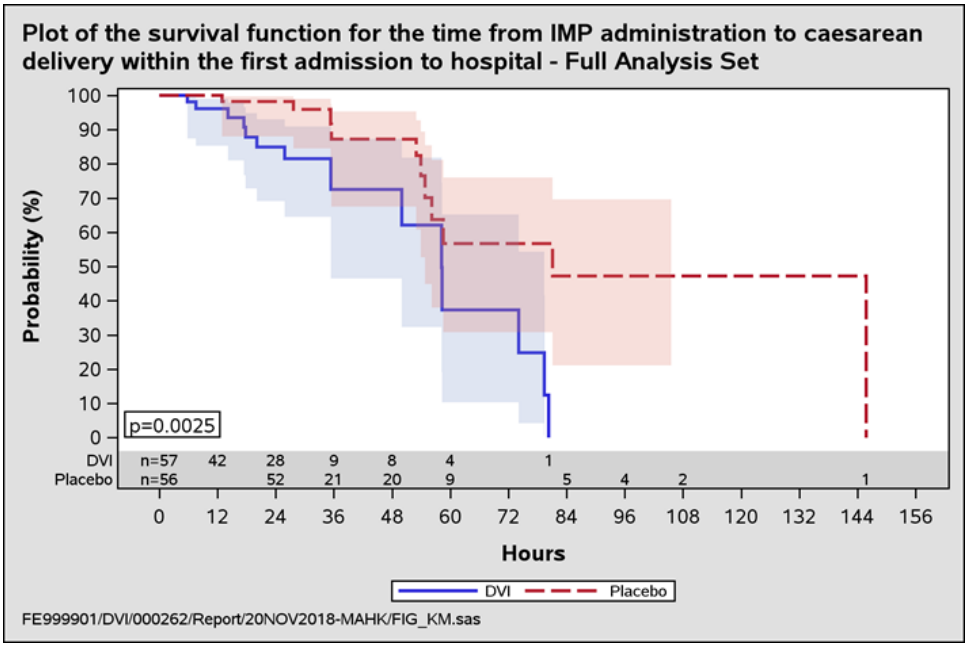
イベント	000261	00262	
	DVI 分位数 (95% CI)	DVI 分位数 (95% CI)	プラセボ 分位数 (95% CI)
初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間			
第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)	(82.13,)	74.13 (58.23,80.32)	145.83 (81.12,145.83)
第 2 四分位点 (中央値)	82.13 (38.13,)	58.23 (35.40,79.40)	81.12 (54.82,145.83)
第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)	52.67 (35.80,)	35.40 (17.80,58.23)	54.82 (35.35,81.12)

000261 試験及び 000262 試験：Kaplan-Meier 法により推定
［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



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

図 2.7.3.3-14 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 2.7.3.3-15 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）

2.7.3.3.2.7.4　　あらゆる分娩様式での胎児娩出までの時間

000261 試験及び 000262 試験の適用から帝王切開までの時間を及び表 2.7.3.3-37、図 2.7.3.3-16 及び図 2.7.3.3-17 に示した。

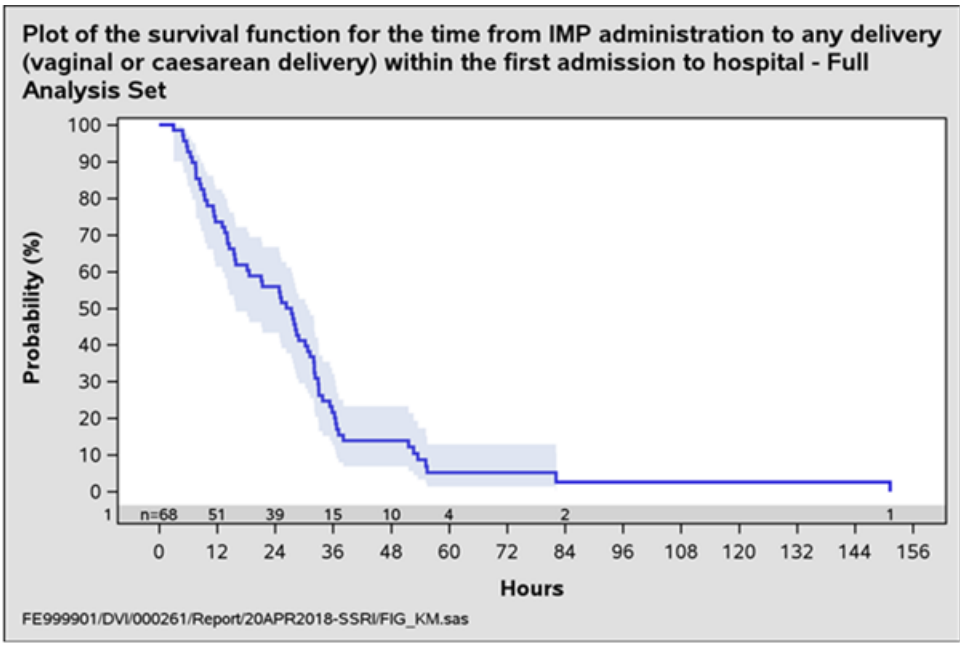
000261 試験の初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式での胎児娩出までの時間の中央値は 26.86 時間〔95%CI（15.87,30.75）〕であり、被験者の 75%が適用から 33.85 時間以内に分娩様式に関わらず出産した

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。

表 2.7.3.3-37 適用からあらゆる分娩様式での胎児娩出までの時間（FAS）（000261、000262）

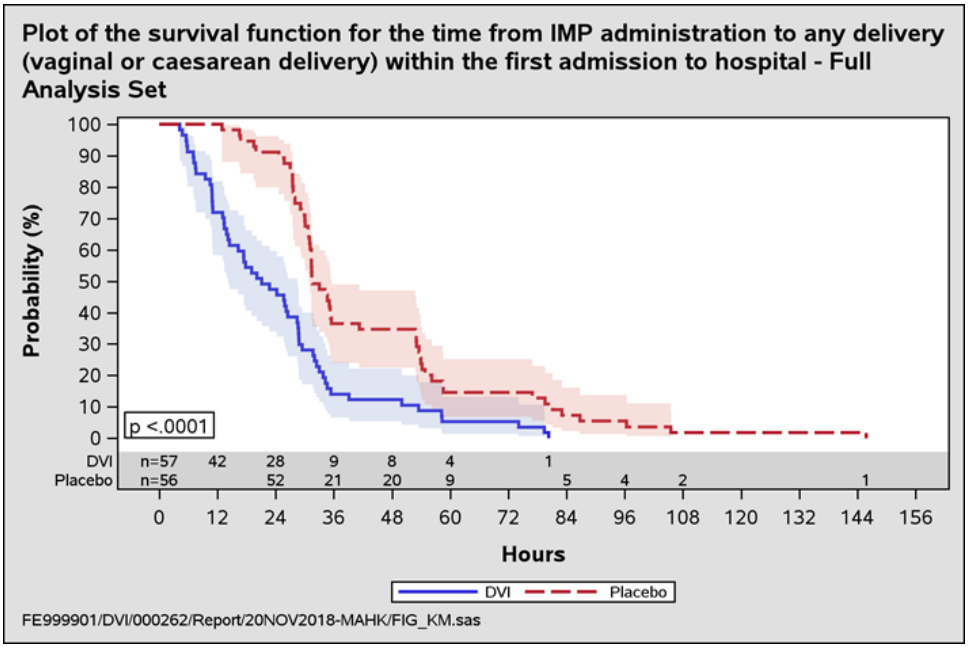
イベント	000261	000262	
	DVI 分位数 (95% CI)	DVI 分位数 (95% CI)	プラセボ 分位数 (95% CI)
初回入院期間中のあらゆる分娩様式での胎児娩出までの時間			
第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)	33.85 (32.02,38.13)	32.03 （28.45,35.40）	53.95 (35.50,76.93)
第 2 四分位点 (中央値)	26.86 (15.87,30.75)	21.12 (14.18,28.45)	31.60 (30.85,35.50)
第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)	11.52 (7.65,15.50)	10.98 (7.45,14.18)	27.98 (27.00,30.85)

000261 試験及び 000262 試験：Kaplan-Meier 法により推定
［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



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

図 2.7.3.3-16 初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式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 2.7.3.3-17 初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式の胎児娩出までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）（000262）

2.7.3.3.2.8　　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 2 試験〔非盲検試験（000261）及びプラセボ対照二重盲検試験（000262）〕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、000262）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 週未満の妊婦を対象とし、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評価した。000261 試験及び 000262 試験で同一の評価項目を用いて本剤の有効性を検討した結果、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示され、また、2 試験を併合した結果からも一貫して優れた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る。

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

また、子宮頸管熟化成功した被験者の割合を初産婦及び経産婦で層別した場合、個々の試験及び併合解析の結果から、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も初産婦で多かった。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、本剤は子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の妊婦に対し高い有効性を示している。

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

国内第Ⅲ相試験（000262）及び国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の併合解析では、主要評価項目及び副次評価項目について、被験者背景（出産歴、ベースラインの BS）で分類し、各因子の影響を検討した。出産歴（初産婦及び経産婦）別の子宮頸管熟化成功した被験者の割合は、国内第Ⅲ相試験 2 試験の副次評価項目として評価し、2.7.3.3.2.1.3～2.7.3.3.2.1.6 項に示した。

ベースラインの BS 別の適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合について、000261 試験及び 000262 試験の併合解析の結果を表 2.7.3.3-38 に示した。

適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功したベースラインの BS≤2 の被験者の割合は、本剤併合群 41.9%（26/125 例）であり、プラセボ群では認められなかった。

また、適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功したベースラインの BS≥3 の被験者の割合は、本剤併合群 65.1%（41/125 例）であり、プラセボ群 29.6%（8/125 例）と比べて多かった。

ベースラインの BS≤2 及び BS≥3 の被験者における子宮頸管熟化成功の割合の差は、適用前から BS≥3 の被験者の子宮頸管熟化が進んでいることから、予測できるものであった。

表 2.7.3.3-38 ベースライン BS 別の適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合（FAS）：併合解析

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, n (%)	000261	000262		併合	
	DVI	DVI	プラセボ	DVI 併合	計#)
BS≤2					
不成功	18 (56.3)	18 (60.0)	29 (100.0)	36 (58.1)	65 (71.4)
成功	14 (43.8)	12 (40.0)	0	26 (41.9)	26 (28.6)
計	32 (100.0)	30 (100.0)	29 (100.0)	62 (100.0)	91 (100.0)
BS≥3					
不成功	11 (30.6)	11 (40.7)	19 (70.4)	22 (34.9)	41 (45.6)
成功	25 (69.4)	16 (59.3)	8 (29.6)	41 (65.1)	49 (54.4)
計	36 (100.0)	27 (100.0)	27 (100.0)	63 (100.0)	90 (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 6.1.6］から引用

副次評価項目についても同様に出産歴及びベースラインの BS の部分集団で解析した結果、いずれもおおむね全体と同じ傾向が認められ、いずれの集団でも、プラセボより上回る有効性を示し、子宮頸管熟化に対する一貫したベネフィット及び頑健性を支持するものであった（表 2.7.3.3-39、表 2.7.3.3-40）。

表 2.7.3.3-39 ベースライン BS 別の適用後 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（FAS）：併合解析

	000261	000262		併合	
	DVI	DVI	プラセボ	DVI 併合	計#
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, n (%)					
BS≤2	(N=26)	(N=25)	(N=23)	(N=51)	(N=74)
成功	10 (38.5)	9 (36.0)	0	19 (37.3)	19 (25.7)
BS≥3	(N=20)	(N=22)	(N=21)	(N=42)	(N=63)
成功	13 (65.0)	13 (59.1)	6 (28.6)	26 (61.9)	32 (50.8)
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, n (%)					
BS≤2	(N=6)	(N=5)	(N=6)	(N=11)	(N=17)
成功	4 (66.7)	3 (60.0)	0	7 (63.6)	7 (41.2)
BS≥3	(N=16)	(N=5)	(N=6)	(N=21)	(N=27)
成功	12 (75.0)	3 (60.0)	2 (33.3)	15 (71.4)	17 (63.0)

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 6.2.4、6.2.8］から引用

表 2.7.3.3-40 主な副次評価項目の部分集団解析（FAS）：併合解析

	000261	000262		併合	
	DVI	DVI	プラセボ	DVI 併合	計#
適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合, n (%)					
初産婦	(N=46)	(N=47)	(N=44)	(N=93)	(N=137)
成功	7 (15.2)	10 (21.3)	0	17 (18.3)	17 (12.4)
経産婦	(N=22)	(N=10)	(N=12)	(N=32)	(N=44)
成功	11 (50.0)	4 (40.0)	0	15 (46.9)	15 (34.1)
BS≤2	(N=32)	(N=30)	(N=29)	(N=62)	(N=91)
成功	4 (12.5)	6 (20.0)	0	10 (16.1)	10 (11.0)
BS≥3	(N=36)	(N=27)	(N=27)	(N=63)	(N=90)
成功	14 (38.9)	8 (29.6)	0	22 (34.9)	22 (24.4)
適用後 12 時間時点に BS がベースラインから 3 点以上以上増加した被験者の割合, n (%)					
初産婦	(N=46)	(N=47)	(N=44)	(N=93)	(N=137)
成功	35 (76.1)	35 (74.5)	13 (29.5)	70 (75.3)	83 (60.6)
経産婦	(N=22)	(N=10)	(N=12)	(N=32)	(N=44)
成功	19 (86.4)	7 (70.0)	4 (33.3)	26 (81.3)	30 (68.2)
BS≤2	(N=32)	(N=30)	(N=29)	(N=62)	(N=91)
成功	25 (78.1)	22 (73.3)	7 (24.1)	47 (75.8)	54 (59.3)
BS≥3	(N=36)	(N=27)	(N=27)	(N=63)	(N=90)
成功	29 (80.6)	20 (74.1)	10 (37.0)	49 (77.8)	59 (65.6)
初回入院期間中に帝王切開に至った被験者の割合, n (%)					
初産婦	(N=46)	(N=47)	(N=44)	(N=93)	(N=137)
成功	5 (10.9)	13 (27.7)	11 (25.0)	18 (19.4)	29 (21.2)
経産婦	(N=22)	(N=10)	(N=12)	(N=32)	(N=44)
成功	0	1 (10.0)	0	1 (3.1)	1 (2.3)
BS≤2	(N=32)	(N=30)	(N=29)	(N=62)	(N=91)
成功	4 (12.5)	8 (26.7)	7 (24.1)	12 (19.4)	19 (20.9)
BS≥3	(N=36)	(N=27)	(N=27)	(N=63)	(N=90)
成功	1 (2.8)	6 (22.2)	4 (14.8)	7 (11.1)	11 (12.2)
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 (%)					
初産婦	(N=46)	(N=47)	(N=44)	(N=93)	(N=137)
成功	33 (71.7)	27 (57.4)	41 (93.2)	60 (64.5)	101 (73.7)
経産婦	(N=22)	(N=10)	(N=12)	(N=32)	(N=44)
成功	10 (45.5)	4 (40.0)	10 (83.3)	14 (43.8)	24 (54.5)
BS≤2	(N=32)	(N=30)	(N=29)	(N=62)	(N=91)
成功	21 (65.6)	20 (66.7)	26 (89.7)	41 (66.1)	67 (73.6)
BS≥3	(N=36)	(N=27)	(N=27)	(N=63)	(N=90)
成功	22 (61.1)	11 (40.7)	25 (92.6)	33 (52.4)	58 (64.4)

表 2.7.3.3-40 主な副次評価項目の部分集団解析（FAS）：併合解析（続き）

	000261	000262		併合	
	DVI	DVI	プラセボ	DVI 併合	計#
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, n (%)					
初産婦	(N=46)	(N=47)	(N=44)	(N=93)	(N=137)
成功	10 (21.7)	11 (23.4)	32 (72.7)	21 (22.6)	53 (38.7)
経産婦	(N=22)	(N=10)	(N=12)	(N=32)	(N=44)
成功	1 (4.5)	3 (30.0)	8 (66.7)	4 (12.5)	12 (27.3)
BS≤2	(N=32)	(N=30)	(N=29)	(N=62)	(N=91)
成功	8 (25.0)	11 (36.7)	24 (82.8)	19 (30.6)	43 (47.3)
BS≥3	(N=36)	(N=27)	(N=27)	(N=63)	(N=90)
成功	3 (8.3)	3 (11.1)	16 (59.3)	6 (9.5)	22 (24.4)

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 6.2.13、6.2.14、6.2.19、6.2.20、6.2.25、6.2.26、6.2.31、6.2.32、6.2.49、6.2.50］から引用

2.7.3.3.4　　海外試験との比較

本項では、参考資料とした臨床試験のうち、Controlled Therapeutics 社が実施した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 試験から得られた本剤の結果と、今回得られた国内第Ⅲ相試験の結果を比較した。MISO-OBS-004 試験及び MISO-OBS-303 試験では治験薬の適用時間が 24 時間であったことから、適用後 12 時間で得られた同一の評価項目の結果について比較した。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）2 試験を併合した子宮頸管熟化成功率は 53.6%であり、試験間の子宮頸管熟化成功の定義が異なることを考慮すると、MISO-OBS-303 試験及び MISO-OBS-004 試験と同程度の成功率を示したと考えられる。MISO-OBS-303 試験及び MISO-OBS-004 試験の 2 試験では、子宮頸管熟化成功を mBS がベースラインから 3 点以上増加、mBS が 6 点以上、又は経腟分娩の 1 つ以上を満たした場合と定義した。これらの定義には、国内第Ⅲ相試験では子宮頸管熟化成功の定義から除外した「mBS がベースラインから 3 点以上増加」が含まれており、mBS も 6 点以上であった。また、適用後 12 時間以内に経腟分娩した被験者の割合は、国内第Ⅲ相試験 2 試験併合で最も高かった。

これらの結果から、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様の有効性が認められた。

表 2.7.3.3-41　海外試験との比較

評価項目	MISO-OBS-303	MISO-OBS-004	000261＋000262 併合
適用後 12 時間で子宮頸管熟化に成功した被験者の割合	66.0% (449/680 例)	59.6% (260/436 例)	53.6% (67/125 例)
適用後 12 時間以内に経腟分娩した被験者の割合	8.38% (57/680 例)	16.5% (51/309 例)	25.6% (32/125 例)

［MISO-OBS-004 試験：添付資料 5 3 5 1-2］から引用
［MISO-OBS-303 試験：添付資料 5 3 5 1-3］から引用
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 6.1.4, 6.2.12］から引用

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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

1　PGE_2 含量を 10 mg とした経緯

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

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

1980 年に公表された Embrey らの報告(2)では、主に PGE_2 含量 5 mg の製剤が経産婦に、PGE_2 含量 10 mg の製剤が初産婦に使用されたが、試験の初期には放出性が劣る PGE_2 含量 20 mg の製剤も初産婦に使用された。本報告では、患者の忍容性は高く、この新たな担体による PGE_2 の持続的放出は非侵襲的な陣痛誘発に大きく寄与するものであると結論している。

その 5 年後、1985 年に公表された Embrey らの報告 (3)では、合計 161 例が PGE_2 含量 5 mg の製剤（経産婦）及び PGE_2 含量 10 mg の製剤（初産婦）が投与された。また、本試験の初期には少数例（46 例）に高含量製剤（初産婦：15 mg、経産婦：7.5 mg）が使用されたが、当該製剤は持続時間を延長させた製剤であり、最初の 6～8 時間までの放出量はそれぞれ 10 mg 及び 5 mg の製剤と同等であった。本報告によると、当該処置は熟化が不十分な頸管の熟化に有効であり、頸管の熟化が不十分な初産婦の 20.9%で、追加処置なしに陣痛が発来した。また、頸管が熟化した時点で、自然分娩のための陣痛誘発は、初産婦の 56%、経産婦の 81%で不要であった。また、硬膜外麻酔とオキシトシン投与の割合が減少し、自発的経腟分娩の割合が増加した。

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

腟内留置用製剤の放出速度は、PGE_2 の含量により決定される。PGE_2 を 10 mg 含有する本剤の *in vivo* 放出速度の平均値は約 0.3 mg/h であり、適用時間 12 時間の総投与量は約 3.6 mg となる。この総投与量は、他の即放性製剤の推奨用量の範囲である適用時間 12 時間あたり 2～6 mg（腟用ゲル剤：6 時間毎に 1～2 mg、腟錠：6 時間毎に 3 mg）とほぼ同じと考えられる。また、Controlled Therapeutics 社は、5、10 及び 15 mg 含量製剤について、*in vitro* で検討した結果、*in vitro* での放出量は含量に応じて増加することが認められた（図 2.7.3.4-1）。

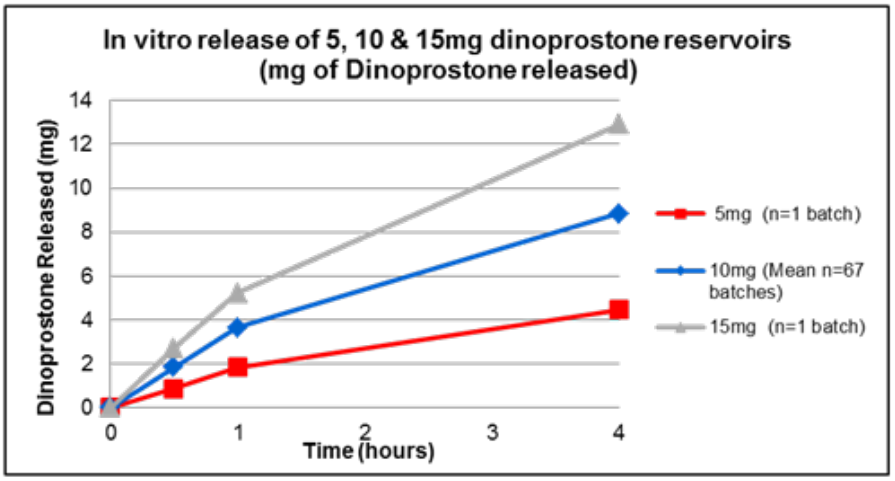


図 2.7.3.4-1　PGE_2 含量 5 及び 10、15 mg 製剤の放出プロファイル

このことから、5 mg 製剤の *in vivo* 放出速度は約 0.15 mg/h と推定され、適用時間 12 時間で放出される PGE_2 の総量は約 1.8 mg と推定された。したがって、5 mg 製剤は、有効性を 12 時間継続して発揮するためには含量が低いと考えられた。また、PGE_2 は全身循環中で速やかに代謝され、これまで、PGE_2 の正確な全身曝露データを得ることができなかったため、一般的には全身循環中の PGE_2 の安定代謝物（PGE_m）が測定された。Kimball ら(4)、Greer ら(5) 及び、Fairlie ら(6) の報告をもとに、表 2.7.3.4-1 に出産期又は陣痛中の妊婦の膣又は子宮頸管に PGE_2 投与後の血漿中 PGE_m 濃度を示した。また、本剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）を用いた海外試験の 101-601 試験［2.7.6.5 個々の試験のまとめ］の結果も併記した。

表 2.7.3.4-1　各製剤の全身曝露量（血漿中 PGE_m 濃度）

	101-601 試験		Kimball ら(4)	Greer ら(5)		Fairlie ら(6)			
製剤	本剤		子宮頸管用ゲル剤	膣用ゲル剤	膣錠	なし（自然分娩）			
用量	10 mg	10 mg	0.5 mg	1 mg	3 mg	なし		なし	
測定時期	+ 4 h	+ 12 h	+ 45 min	+ 4 h	+ 4 h	分娩第 1 期		分娩第 2 期	
例数	30	26	38	12	12	10 (N)	10 (M)	10 (N)	10 (M)
PGE_m 平均値(pg/ml)	522	498	435*	375*	185*	-	-	-	-
SE/ Cl	95	109	± 50*	± 50*	± 30*	-	-	-	-
PGE_m 中央値 (pg/ ml)	-	-	-	-	-	260	300	300	370
PGE_m 最大値 (pg/ ml)	1154	1143	635	-	-	340	420	500	480
PGE_m 最小値 (pg/ ml)	157	126	-	-	-	110	128	130	240

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

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

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

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

2　民族的要因の薬物動態に対する影響の検討

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

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

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

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

その結果、非妊婦で健康な閉経前の日本人及び非日本人女性に本剤を 12 時間適用した際の適用前観察期間の平均血漿中 PGE_2 濃度及び平均血漿中 PGE_m 濃度は、日本人群及び非日本人群で同程度であり、日本人群及び非日本人群の適用後 24 時間（適用期間 12 時間及び適用後観察期間 12 時間）の平均血漿中 PGE_2 濃度及び平均血漿中 PGE_m 濃度－時間プロファイルも類似していた。また、薬物動態プロファイルについて、PGE_2 では、日本人群の AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} 及び $t_{1/2}$ は、非日本人群と比べて低く、t_{max} は高かった。AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ の平均値±SD の分布は両群間でオーバーラップしていたが、評価可能例数が少なかったため、AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ について両群間の類似性は評価できなかった。$AUC_{0\text{-}t}$、

C_{max} 及び t_{max} の平均値±SD の分布は両群間でオーバーラップしており、本剤適用時の日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示された。PGE_m では、日本人群の AUC_{inf}、AUC_{0-t}、及び C_{max} は、非日本人群と比べて低かったが、意味のある差ではなかった。両群間の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は同程度であった。本剤を 12 時間適用した際の PGE_m の AUC_{inf}、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値±SD から本剤適用時の日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示された。PGE_2 及び PGE_m の薬物動態プロファイルに内因性民族的要因は影響しないことが示された。

また、妊婦において生じる生理学的変化の民族的差異に関する知見はなく、妊婦の生理学的変化について日本人及び非日本人に差異はないと考えられた (7)。なお、医療習慣や臨床試験計画及び実施方法などの外因性民族的要因については、国内外で大きな相違はなく、本剤の薬物動態、有効性及び安全性への影響に大きな差はないと考えられる。

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

3　妊娠末期の子宮頸管熟化不全の日本人妊婦に対する用量の妥当性

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

子宮頸管熟化が必要な妊娠 37 週以上 41 週未満の日本人妊婦に対し非盲検下で実施した国内第Ⅲ相試験（000261）では、主要評価項目とした適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合（調整済み割合）は 57.4%であり、その 95%信頼区間の下限は症例数の設定において試験成功の基準の閾値として用いた 20%を超えていることが確認された。初産婦と経産婦別にみた場合もそれぞれ 50.0%及び 72.7%であり、初産婦と比べて経産婦で高かったが、初産婦及び経産婦における子宮頸管熟化成功率の差は、一般的に初産婦と経産婦では分娩過程でも差が見られることから、予測されているものであった。また、本剤を 12 時間適用することにより被験者の 75%が適用後 24.25 時間以内にアクティブな分娩開始を認め、適用後 35.35 時間以内に経腟分娩にて出産した。帝王切開に至った被験者は 7.4%であった。いずれの被験者も本剤との因果関係のない有害事象により帝王切開を受けた。さらに BS の変化量、経腟分娩に至った被験者、子宮収縮薬の使用量からも本剤が子宮頸管熟化が必要な妊婦に対し有効であると判断した。また、安全性評価においても、注目すべき有害事象として評価した子宮過剰刺激、胎児機能不全心拍パターン及び胎児に影響する異常分娩のうち、子宮過剰刺激及び胎児に影響する異常分娩は認められなかった。胎児機能不全心拍パターンが 7.4%に認められたが、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、回復が認められ、また、帝王切開に至った事象は認められなかった。試験期間中に認められたその他の有害事象は、出産過程でよく見られる既知の事象であり、安全性上新たに懸念すべき事象は認められず、本剤の忍容性は高いと判断した。また。適用後 6 時間の血漿中 PGE_2 濃度のベースラインからの変化量は、4.57 pg/mL、血漿中 PGE_m 濃度のベースラインからの変化量 737 pg/mL であった。適用後 6 時間の血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度は、いずれもベースラインから増加している。また、試験期間中血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度の増加に伴う臨床的に重要な徴候及び症状は認められなかった。

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

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

また、安全性評価では、注目すべき有害事象として子宮過剰刺激、胎児機能不全心拍パターン及び胎児に影響する異常分娩を評価した。そのうち、子宮過剰刺激は認められず、胎児に影響する異常分娩はプラセボを適用した 1 例に認められた。胎児機能不全心拍パターンの発現率は、本剤群で 22.8%、プラセボ群 21.4%であり、両群間で同程度であった。国内第Ⅲ相試験の 2 試験全体で、本剤を適用した 2 例のみに、因果関係の否定できない胎児機能不全心拍パターンが認められた。そのうち、適用期間中に発現した事象は 1 例のみであり、発現した胎児機能不全心拍パターンのため、適用後 5 時間 32 分に治験薬を抜去した。当該被験者は帝王切開にて出産したが母子ともに予後は良好であった。試験期間中に認められたその他の有害事象は、出産過程でよく見られる事象であり、いずれも既知の事象で安全性上新たに懸念すべき事象は認められず、本剤の忍容性は高いと判断した。

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

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

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

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

効果の持続、耐薬性に関する試験は実施していない。

2.7.3.6 参考文献

(1) 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.

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

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

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

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

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

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

2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号 開発相	実施医療機関数 実施地域	試験開始 試験完了 登録数 /登録目標数	対象	デザイン	試験薬 比較対照薬、投与量	試験の目的	登録時/完了時の群別被験者数	平均年齢(範囲)	適用期間	主要評価項目
000261 第Ⅲ相	14 (1 医療機関は未実施) 国内	2017/2 2018/2 68/67	子宮頸管熟化が必要な妊娠末期(妊娠 37 週以上 41 週未満)の妊婦	非盲検、多施設共同	DVI 10 mg	有効性 安全性	ITT: 68 FAS: 68 PP: 68 安全性: 68	33.0 (20-44)	12 時間	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
000262 第Ⅲ相	20 (1 医療機関は未実施) 国内	2017/4 2018/8 114/116	子宮頸管熟化が必要な妊娠末期(妊娠 41 週)の妊婦	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同	DVI 10 mg プラセボ	有効性 安全性	ITT: DVI 57 プラセボ 57 FAS: DVI 57 プラセボ 56 PP: DVI 56 プラセボ 55 安全性: DVI 57 プラセボ 56	32.0 (20-44)	12 時間	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

［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1］から引用

表 2.7.3.7-2 有効性試験の結果

試験番号 開発相	適用群	登録時/完了時の群別被験者数	適用期間	評価時点	子宮頸管熟化成功した被験者の割合(95%CI)	プラセボとの群間差(95%CI)	p 値
000261 第Ⅲ相	DVI	68/FAS 68	最長 12 時間	適用後 12 時間以内	57.4 (45.5,69.2)	-	-
000262 第Ⅲ相	DVI	57/FAS 57	最長 12 時間	適用後 12 時間以内	48.9 (37.8,59.9)	34.3 (18.6,50.0)	<0.0001
	プラセボ	57/FAS 56			14.5 (3.4,25.7)		

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）
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 7-1, Table 9-1］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-1, Table 9-1］から引用

2.7.4 臨床的安全性の概要

目次

2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 8
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 15
2.7.4.1.1.3 併合解析 17
2.7.4.1.1.4 層別解析 17
2.7.4.1.1.5 安全性の解析対象集団 17
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 18
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.7.4.2 有害事象 28
2.7.4.2.1 有害事象の解析 28
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 33
2.7.4.2.1.2 死亡 56
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 56
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 67
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 67
2.7.4.2.1.6 有害事象のまとめ 69
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 70
2.7.4.3 臨床検査値の評価 70
2.7.4.3.1 臨床検査値 70
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 70
2.7.4.4.1 バイタルサイン 70
2.7.4.4.2 アプガースコア 71
2.7.4.4.3 臍帯動脈のpH評価 72
2.7.4.4.4 NICUへの入室率 73
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 73
2.7.4.5.1 内因性要因 73
2.7.4.5.1.1 出産歴 73
2.7.4.5.1.2 ベースラインのBS 74
2.7.4.5.2 外因性要因 76
2.7.4.5.3 薬物相互作用 76
2.7.4.5.4 妊婦、産婦、授乳婦に対する使用 76
2.7.4.5.5 過量投与／依存性 76
2.7.4.5.6 薬物乱用 76
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 76
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作への影響 76
2.7.4.6 市販後の使用経験 76
2.7.4.7 海外試験で報告された安全性との比較（参考資料） 77
2.7.4.8 付録 78

2.7.4.9 参考文献.....125

表の目次

表 2.7.4.1-1 安全性の評価に用いた臨床試験一覧 9
表 2.7.4.1-2 併合安全性解析対象集団の内訳 17
表 2.7.4.1-3 治験薬の適用時間（安全性解析対象集団） 19
表 2.7.4.1-4 人口統計学的データ（安全性解析対象集団） 20
表 2.7.4.1-5 ベースラインのバイタルサイン（FAS） 21
表 2.7.4.1-6 産科学的状態（安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4.1-7 ベースラインの BS 評価：カテゴリカル変数（安全性解析対象集団） 23
表 2.7.4.1-8 適用期間中の併用薬（5%以上）（安全性解析対象集団） 25
表 2.7.4.1-9 治験薬抜去後の併用薬（5%以上）（安全性解析対象集団） 26
表 2.7.4.1-10 適用期間中の併用療法（5%以上）（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4.1-11 治験薬抜去後の併用療法（5%以上）（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4.2-1 有害事象の概要：全試験期間（安全性解析対象集団） 28
表 2.7.4.2-2 有害事象の概要：適用期間（安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4.2-3 有害事象の概要：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団） 30
表 2.7.4.2-4 有害事象の概要：分娩後期間（安全性解析対象集団） 31
表 2.7.4.2-5 有害事象の概要：新生児期間（安全性解析対象集団） 32
表 2.7.4.2-6 有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団） 34
表 2.7.4.2-7 副作用：全試験期間（安全性解析対象集団） 40
表 2.7.4.2-8 有害事象：適用期間（安全性解析対象集団） 42
表 2.7.4.2-9 副作用：適用期間（安全性解析対象集団） 43
表 2.7.4.2-10 有害事象：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団） 45
表 2.7.4.2-11 副作用：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団） 47
表 2.7.4.2-12 有害事象：分娩後期間（安全性解析対象集団） 49
表 2.7.4.2-13 副作用：分娩後期間（安全性解析対象集団） 52
表 2.7.4.2-14 有害事象：新生児期間（安全性解析対象集団） 53
表 2.7.4.2-15 副作用：新生児期間（安全性解析対象集団） 56
表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団） 57
表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象：適用期間（安全性解析対象集団） 59
表 2.7.4.2-18 重篤な有害事象の要約：適用期間 59
表 2.7.4.2-19 重篤な有害事象：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団） 61
表 2.7.4.2-20 重篤な有害事象の要約：治験薬抜去後分娩前期間 62
表 2.7.4.2-21 重篤な有害事象：分娩後期間（安全性解析対象集団） 63
表 2.7.4.2-22 重篤な有害事象の要約：分娩後期間 64
表 2.7.4.2-23 重篤な有害事象：新生児期間（安全性解析対象集団） 65
表 2.7.4.2-24 重篤な有害事象の要約：新生児期間 66
表 2.7.4.2-25 注目すべき有害事象：胎児機能不全心拍パターン（安全性解析対象集団） 68
表 2.7.4.2-26 注目すべき有害事象：胎児に影響する異常分娩（安全性解析対象集団） 68
表 2.7.4.4-1 アプガースコア（安全性解析対象集団） 71
表 2.7.4.4-2 臍帯動脈の pH 評価（安全性解析対象集団） 72
表 2.7.4.4-3 NICU への入室率 73
表 2.7.4.5-1 出産歴別の有害事象及び副作用発現率（安全性解析対象集団） 74
表 2.7.4.5-2 ベースラインの BS 別の有害事象及び副作用発現率（安全性解析対象集団） 75

表 2.7.4.8-1　重度の有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）.....78
表 2.7.4.8-2　出産歴別有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）.....80
表 2.7.4.8-3　出産歴別副作用：全試験期間（安全性解析対象集団）.....87
表 2.7.4.8-4　ベースライン BS 別有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）.....89
表 2.7.4.8-5　ベースライン BS 別副作用：全試験期間（安全性解析対象集団）.....96
表 2.7.4.8-6　試験中止例.....98
表 2.7.4.8-7　有害事象による治験薬抜去例.....98
表 2.7.4.8-8　治験薬適用中に発現した有害事象（000261 試験）.....99
表 2.7.4.8-9　治験薬適用中に発現した有害事象（000262 試験）.....100
表 2.7.4.8-10　治験薬抜去後分娩前に発現した有害事象一覧（000261 試験）.....101
表 2.7.4.8-11　治験薬抜去後分娩前に発現した有害事象一覧（000262 試験）.....104
表 2.7.4.8-12　分娩後の母体に発現した有害事象一覧（000261 試験）.....109
表 2.7.4.8-13　分娩後の母体に発現した有害事象一覧（000262 試験）.....113
表 2.7.4.8-14　新生児に発現した有害事象一覧（000261 試験）.....121
表 2.7.4.8-15　新生児に発現した有害事象一覧（000262 試験）.....123

図の目次

図 2.7.4.1-1　有害事象の評価期間.....16

略号

略語	英語表記	日本語表記
BMI	Body Mass Index	肥満指数
BS	Bishop score	ビショップスコア
CTG	Cardiotocography	分娩監視装置
DVI	Controlled-release Dinoprostone Vaginal Insert	ジノプロストン膣内留置用製剤
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
ITT	Intent To Treat	全例解析対象
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
PP	Per Protocol	治験実施計画書に適合した解析対象

略語	英語表記	日本語表記
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
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）〕(1)
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 5 回を超える収縮が発生し、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 (1)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。

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(1)。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

ジノプロストン腟内留置用製剤（Controlled release dinoprostone vaginal insert、DVI、以下、本剤）の主要な安全性は、国内で実施した閉経前の健康な女性を対象とした非盲検、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、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、個々の試験成績及び併合解析の結果から評価した。

国内第 I 相試験（000228）では、閉経前の健康な日本人及び非日本人女性を対象に本剤を適用し、薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。国内第Ⅲ相試験（000261）では、子宮頸管熟化が必要な妊娠末期（妊娠 37 週以上 41 週未満）の妊婦を対象に本剤を適用し、子宮頸管熟化促進における有効性及び安全性を評価した。国内第Ⅲ相試験（000262）では、子宮頸管熟化が必要な妊娠末期（妊娠 41 週）の妊婦を対象に本剤又はプラセボを適用し、子宮頸管熟化促進における有効性及び安全性を評価した。

実臨床において本剤の使用が想定される妊娠 37 週から 41 週の妊婦における全般的な本剤の安全性を評価するため、各試験で得られた安全性成績とともに国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の 2 試験のデータを併合解析して提示した。国内第 I 相試験（000228）は、試験デザイン及び対象被験者が異なることから併合解析から除外した。なお、国内第 I 相試験（000228）では有害事象は認められていない。

なお、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。

ジノプロストン腟内留置用製剤の安全性の評価の対象とした試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。試験デザインの詳細は［2.7.3 臨床的有効性の概要］及び［2.7.6 個々の試験のまとめ］に示す。

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験一覧

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

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験一覧（続き）

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

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験一覧（続き）

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

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験一覧（続き）

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

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験一覧（続き）

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

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験一覧（続き）

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

PGE_2：プロスタグランジン E_2、PGE_m：プロスタグランジン E_2代謝物
a：治療成功は、本剤適用後 12 時間以内にビショップスコア（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。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

2.7.4.1.1.2.1 有害事象

評価試験の有害事象は、治験に参加している被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事で、被験者に認められた有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び身体的所見、婦人科検査（腟内診及び卵膜の状況）の評価により収集した。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）では、胎児の安全性は、分娩監視装置（CTG）モニタリングも用いて評価し、新生児の安全性は、臍帯動脈血採取により臍帯動脈の pH 評価、アプガースコア 1 分値及び 5 分値及び新生児集中治療室（NICU）への入退室データについても収集し評価した。

有害事象は、治験責任（分担）医師が、同意取得から最終 Visit までの治験期間を通じて、被験者の状態を観察し、有害事象名、発現日及び発現時間、重症度、治験薬との因果関係、治験薬に関する処置、転帰日・時間及び転帰、重篤性について記録した。

全ての有害事象は、治験開始時点の最新バージョンの国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化し、本申請では MedDRA version 21.0 を用いた。本 CTD で使用する有害事象の器官分類には MedDRA 器官別大分類（SOC）を用い、有害事象名は基本語（PT）を用いて集計した。

有害事象の重症度は、重度（仕事や日常生活が行えない：耐え難い）、中等度（日常生活に影響を及ぼす事象：支障を生じる）、軽度（徴候又は症状が認められるが、日常生活に支障なし）で治験責任（分担）医師が評価した。

治験薬の因果関係の判定は、治験責任（分担）医師が行い、「否定できる（No reasonable possibility）」、「否定できない（Reasonable possibility）」の 2 段階で判定し、「否定できない」と判定された事象を副作用として集計した。

被験者に同じ有害事象が複数回発現し、その間に有害事象が回復していた場合には、別個の有害事象として記録し集計した。有害事象が回復せずに重症度が悪化した場合は、1 つの有害事象として、最も重度の重症度や、最も長い期間を用いて集計した。なお、例外として治験薬適用前に発現した有害事象の重症度が悪化したときは 2 件の有害事象として記録した。1 件目の有害事象の転帰は未回復とし、重症度が悪化した日時を転帰日とした。2 件目の有害事象は重症度が悪化した日時を発現日とした。

なお、国内第Ⅲ相試験（000261、000262）では有害事象を以下の期間（図 2.7.4.1-1）で評価した。

- 適用前の有害事象：治験薬適用前に発現した有害事象
- 適用期間中の有害事象：治験薬適用から治験薬抜去後 30 分までに発現した有害事象
- 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
- 全ての有害事象：全試験期間で発現した有害事象（上記の有害事象の合計）

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。

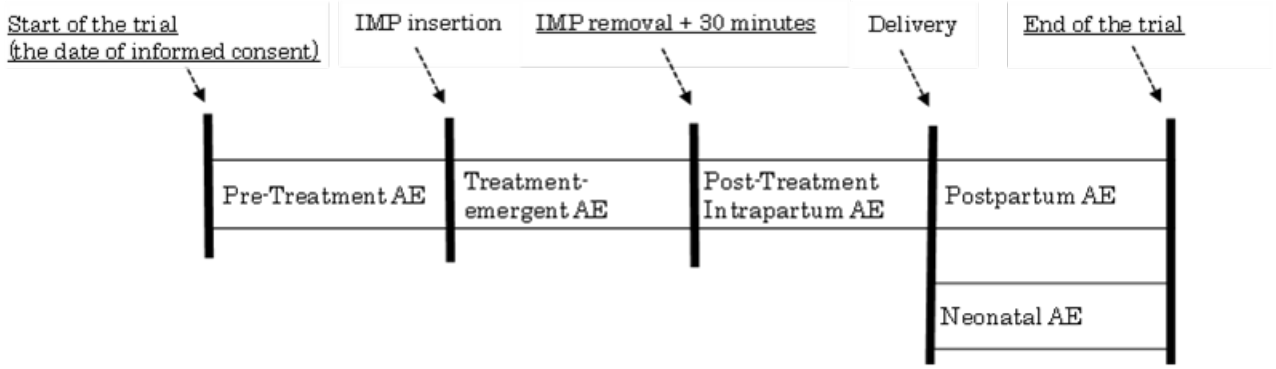


図 2.7.4.1-1　有害事象の評価期間

2.7.4.1.1.2.2　　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、以下に該当する治験に参加している被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事とした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損異常を来すもの
- その他医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

2.7.4.1.1.2.3　　重要な有害事象

妊娠末期の女性に本剤を適用した国内第Ⅲ相試験（000261、000262）では、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」を重要な有害事象として定義した。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）では、これらの有害事象を以下の通り定義した。

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 5 回を超える収縮が発生し、収縮回数が 30 分間で 18 回以上であること）と定義した。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）が必要とした。

胎児機能不全心拍パターンは、産婦人科診療ガイドライン 2014 に従い、胎児心拍数波形のレベルが 3 以上と定義した。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）〕(1)。

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した。

2.7.4.1.1.3 併合解析

子宮頸管熟化を必要とする妊娠末期の妊婦を対象とした国内第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、本剤適用時間、安全性評価項目が同じであり、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安全性評価のため、全ての安全性評価項目で併合解析を実施した。

2.7.4.1.1.4 部分集団解析

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の各試験及び 2 試験併合の安全性評価の部分集団解析は、出産歴別（初産婦、経産婦）、ベースラインのビショップスコア（BS）別（BS≤2、BS≥3）で実施した。

2.7.4.1.1.5 安全性の解析対象集団

評価試験の安全性は、同意説明文書に署名し、治験薬の適用を受けた全ての被験者を含む安全性解析対象集団を用いて評価した。

安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1-2 に示した。

000261 試験では、同意文書に署名し、本試験に組み入れられた 68 例全例が治験薬の適用を受けたため、68 例を安全性解析対象集団とした。

000262 試験では、同意文書に署名し、無作為割付けされた本剤群及びプラセボ群各 57 例、計 114 例を ITT 解析対象集団とした。そのうち、プラセボ群の 1 例が治験薬挿入前に胎児機能不全心拍パターンが認められ治験薬を挿入しなかったため、治験薬の適用を受けた本剤群 57 例及びプラセボ群 56 例の計 113 例を安全性解析対象集団とした。したがって、2 試験の併合安全性解析対象集団は全体で 181 例、本剤併合群が 125 例となった。

表 2.7.4.1-2 併合安全性解析対象集団の内訳

	000261	000262		併合	
	DVI (N=68) N (%)	DVI (N=57) N (%)	プラセボ (N=57) N (%)	DVI 併合 (N=125) N (%)	計 (N=182) N (%)
スクリーニング					226
スクリーニング脱落					44
登録被験者数	68 (100.0)	57 (100.0)	57 (100.0)	125 (100.0)	182 (100.0)
ITT 解析対象集団	68 (100.0)	57 (100.0)	57 (100.0)	125 (100.0)	182 (100.0)
安全性解析対象集団	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (98.2)	125 (100.0)	181 (99.5)

［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 1.1］から引用

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

治験薬の適用時間を表 2.7.4.1-3 に示した。

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。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の発現により適用後 3 時間 11 分に治験薬を抜去し、別の 1 例は重度の胎児心拍数異常の発現により適用後 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。2 例とも経腟分娩により出産した。

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。本剤群 57 例中 1 例に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た。その後帝王切開により出産した。母子ともに予後は良好であった。

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（以下、プラセボ群）と比べて本剤併合群の平均適用時間は短かった。プラセボ群では適用時間> 9.25～12.25 時間の被験者が 94.6%であった。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。

表 2.7.4.1-3　治験薬の適用時間（安全性解析対象集団）

	000261	000262		併合	
	DVI (N=68)	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	DVI 併合 (N=125)	計# (N=181)
適用時間 (h)					
N	68	57	56	125	181
Mean (SD)	8.33 (3.732)	8.78 (3.484)	11.63 (1.432)	8.54 (3.613)	9.49 (3.418)
Median	8.81	10.05	12.00	9.17	11.95
Min;max	1.4;12.3	1.5;12.2	5.3;12.2	1.4;12.3	1.4;12.3
適用時間 (min)					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	499.85 (223.902)	526.91 (209.018)	697.95 (85.937)	512.19 (216.797)	569.66 (205.057)
Median	528.50	603.00	720.00	550.00	717.00
Min;max	81.0;735.0	90.0;730.0	316.0;732.0	81.0;735.0	81.0;735.0
適用時間区分, n (%)					
≤195 min (≤ 3.25 h)	10 (14.7)	6 (10.5)		16 (12.8)	16 (8.8)
>195 - 375 min (> 3.25 - 6.25 h)	12 (17.6)	11 (19.3)	2 (3.6)	23 (18.4)	25 (13.8)
>375 - 555 min (> 6.25 - 9.25 h)	14 (20.6)	11 (19.3)	1 (1.8)	25 (20.0)	26 (14.4)
>555 - 735 min (> 9.25 - 12.25 h)	32 (47.1)	29 (50.9)	53 (94.6)	61 (48.8)	114 (63.0)
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
#：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 3.73, 3.76］から引用

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的データ及びベースラインの特性について表 2.7.4.1-4～表 2.7.4.1-7 に示した。

人口統計学的データ及びベース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、試験間及び投与群間で特筆すべき差は認められなかった。2 試験ともに初産婦の割合が経産婦より多かった。また、最も多かった分娩誘発の理由は、000261 試験で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、000262 試験では全例が過期産予防であった。

表 2.7.4.1-4　人口統計学的データ（安全性解析対象集団）

	000261	000262		併合	
	DVI (N=68)	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	DVI 併合 (N=125)	計# (N=181)
年齢 (歳)					
N	68	57	56	125	181
Mean (SD)	33.0 (5.52)	31.5 (5.36)	32.6 (5.62)	32.3 (5.48)	32.4 (5.51)
Median	33.0	32.0	32.0	32.0	32.0
Min;max	20;44	20;44	20;42	20;44	20;44
民族, n (%)					
Not Hispanic or Latino	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
All	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
人種, n (%)					
Asian	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
All	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
身長 (m)					
N	68	57	56	125	181
Mean (SD)	1.585 (0.0536)	1.595 (0.0448)	1.587 (0.0524)	1.589 (0.0498)	1.589 (0.0505)
Median	1.575	1.603	1.596	1.590	1.590
Min;max	1.46;1.72	1.48;1.71	1.47;1.73	1.46;1.72	1.46;1.73
体重 (kg)					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	68.0 (11.83)	68.6 (14.76)	69.4 (10.79)	68.3 (13.19)	68.6 (12.48)
Median	66.8	64.3	66.7	65.5	65.8
Min;max	48;108	47;114	43;97	47;114	43;114
BMI (kg/m^2)					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	27.12 (4.934)	26.92 (5.518)	27.54 (4.031)	27.03 (5.188)	27.19 (4.854)
Median	25.70	25.40	26.50	25.50	25.90
Min;max	20.3;44.2	19.9;44.2	18.9;38.4	19.9;44.2	18.9;44.2
BMI 区分, n (%)					
<25	29 (42.6)	23 (40.4)	17 (30.4)	52 (41.6)	69 (38.1)
≥25 - 30	24 (35.3)	20 (35.1)	23 (41.1)	44 (35.2)	67 (37.0)
≥30 - 35	11 (16.2)	9 (15.8)	14 (25.0)	20 (16.0)	34 (18.8)
≥35	4 (5.9)	5 (8.8)	2 (3.6)	9 (7.2)	11 (6.1)
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
#：000261 試験及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群の合計
BMI：肥満指数、SD：標準偏差
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 3.3］から引用

表 2.7.4.1-5　ベースラインのバイタルサイン（FAS）

	000261	000262		併合	
	DVI (N=68)	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	DVI 併合 (N=125)	計# (N=181)
収縮期血圧 (mmHg)					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	115.7 (12.47)	112.6 (12.27)	112.8 (10.89)	114.3 (12.43)	113.8 (11.96)
Median	114.5	111.0	112.5	113.0	113.0
Min;max	96;148	84;139	94;147	84;148	84;148
拡張期血圧 (mmHg)					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	73.3 (10.84)	70.3 (10.91)	70.4 (9.32)	71.9 (10.93)	71.5 (10.45)
Median	72.0	70.0	71.0	71.0	71.0
Min;max	53;107	33;96	43;96	33;107	33;107
脈拍 (beats/min)					
N	68	57	56	125	181
Mean (SD)	76.8 (10.94)	77.5 (11.98)	75.7 (11.40)	77.1 (11.38)	76.7 (11.38)
Median	76.0	77.0	72.5	76.0	76.0
Min;max	58;129	50;124	56;103	50;129	50;129
体温 (C)					
N	68	57	56	125	181
Mean (SD)	36.5 (0.36)	36.5 (0.28)	36.5 (0.33)	36.5 (0.33)	36.5 (0.33)
Median	36.5	36.5	36.5	36.5	36.5
Min;max	36;37	36;37	36;37	36;37	36;37
バイタルサインの総合評価, n (%)					
正常	64 (94.1)	56 (98.2)	54 (96.4)	120 (96.0)	174 (96.1)
異常	4 (5.9)	1 (1.8)	2 (3.6)	5 (4.0)	7 (3.9)
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
#：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 3.12］から引用

表 2.7.4.1-6　産科学的状態（安全性解析対象集団）

	000261	000262		併合	
	DVI (N=68)	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	DVI 併合 (N=125)	計# (N=181)
出産回数, n (%)					
0	46 (67.6)	47 (82.5)	44 (78.6)	93 (74.4)	137 (75.7)
1	18 (26.5)	7 (12.3)	10 (17.9)	25 (20.0)	35 (19.3)
2	4 (5.9)	2 (3.5)	2 (3.6)	6 (4.8)	8 (4.4)
3	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)	1 (0.6)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
出産歴, n (%)					
初産婦	46 (67.6)	47 (82.5)	44 (78.6)	93 (74.4)	137 (75.7)
経産婦	22 (32.4)	10 (17.5)	12 (21.4)	32 (25.6)	44 (24.3)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
分娩誘発の主な理由, n (%)					
妊娠糖尿病	10 (14.7)	0	0	10 (8.0)	10 (5.5)
妊娠高血圧	9 (13.2)	0	0	9 (7.2)	9 (5.0)
巨大児	6 (8.8)	0	0	6 (4.8)	6 (3.3)
妊娠の継続が母体の危険を招くおそれがある場合	29 (42.6)	0	0	29 (23.2)	29 (16.0)
過期産予防	4 (5.9)	57 (100.0)	56 (100.0)	61 (48.8)	117 (64.6)
妊娠中の顕性糖尿病	1 (1.5)	0	0	1 (0.8)	1 (0.6)
前期破水	7 (10.3)	0	0	7 (5.6)	7 (3.9)
墜落分娩予防	2 (2.9)	0	0	2 (1.6)	2 (1.1)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
推定在胎期間 (日)					
N	68	57	56	125	181
Mean (SD)	273.6 (7.32)	288.5 (1.38)	288.7 (1.52)	280.4 (9.22)	283.0 (8.61)
Median (P25;P75)	273.0 (267.0;279.5)	288.0 (287.0;289.0)	288.0 (288.0;290.0)	284.0 (273.0;288.0)	287.0 (277.0;288.0)
Min;max	261;286	287;292	287;292	261;292	261;292
初回入院期間の卵膜の状態, n (%)					
治験薬適用前に破水	8 (11.8)	0	0	8 (6.4)	8 (4.4)
適用後に破水	57 (83.8)	52 (91.2)	52 (92.9)	109 (87.2)	161 (89.0)
人工破膜	19 (33.3)	18 (34.6)	16 (30.8)	37 (33.9)	53 (32.9)
自然破水	38 (66.7)	34 (65.4)	36 (69.2)	72 (66.1)	108 (67.1)
欠測	3 (4.4)	0	1 (1.8)	3 (2.4)	4 (2.2)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：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 3.21、3.84］から引用

表 2.7.4.1-7　ベースラインの BS 評価：カテゴリカル変数（安全性解析対象集団）

	000261	000262		併合	
	DVI (N=68)	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	DVI 併合 (N=125)	計# (N=181)
合計スコア, n (%)					
0	7 (10.3)	5 (8.8)	6 (10.7)	12 (9.6)	18 (9.9)
1	14 (20.6)	5 (8.8)	11 (19.6)	19 (15.2)	30 (16.6)
2	11 (16.2)	20 (35.1)	12 (21.4)	31 (24.8)	43 (23.8)
3	21 (30.9)	19 (33.3)	17 (30.4)	40 (32.0)	57 (31.5)
4	15 (22.1)	8 (14.0)	10 (17.9)	23 (18.4)	33 (18.2)
計	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
区分, n (%)					
0 – 2	32 (47.1)	30 (52.6)	29 (51.8)	62 (49.6)	91 (50.3)
3 – 4	36 (52.9)	27 (47.4)	27 (48.2)	63 (50.4)	90 (49.7)
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
#：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 3.43］から引用

適用期間中及び治験薬抜去後の併用薬及び併用療法について表 2.7.4.1-8～表 2.7.4.1-11 に示した。

適用期間中の併用薬について、試験間及び投与群間で特筆すべき差は見られなかった。適用期間中に最も高頻度に使用された併用薬は 000261 試験及び 000262 試験ともに便秘薬であり、000261 試験の本剤群 20.6%、000262 試験の本剤群 21.1%、プラセボ群 14.3%で併用された。治験薬抜去後の併用薬については、最も高頻度に使用された併用薬は 2 試験ともに下垂体・視床下部ホルモンと類似体であり、それぞれ 61.8%、52.6%及び 91.1%で併用された。

適用期間中の併用療法について、試験間及び投与群間で特筆すべき差は見られなかった。治験薬抜去後の併用療法については、最も高頻度に使用された併用療法は 000261 試験の本剤群では硬膜外麻酔（30.9%）、次いで人工破膜（27.9%）、000262 試験の本剤群では人工破膜（31.6%）であったが、プラセボ群では子宮頚管拡張術（71.4%）であった。なお、プラセボ群の人工破膜を実施した被験者の割合は 28.6%であり 2 試験の本剤群と同程度であった。また、本剤群の子宮頚管拡張術を実施した被験者の割合は 000261 試験では 16.2%、000262 試験では 24.6%とプラセボ群と比べて低い割合であった。000261 試験及び 000262 試験の本剤群における人工破膜及び子宮頚管拡張術を受けた被験者の割合に特筆すべき差はなかった。

帝王切開を受けた被験者の割合は、000261 試験の本剤群 8.8%、000262 試験の本剤群 24.6%、プラセボ群では 19.6%であった。000261 試験で帝王切開となった本剤群 6 例における帝王切開の理由は、治験薬抜去後に発生した有害事象によるものであり、分娩過程停止 4 例、分娩誘発不成功 1 例、胎児心拍数異常 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、帝王切開となった 6 例中、初回入院期間中に帝王切開となった被験者は 5 例であり、1 例は一度退院後に再入院し、その後帝王切開となった。

000262 試験では帝王切開となった被験者は、投与群別では 14 例及びプラセボ群 11 例であった。帝王切開の理由は、胎児機能不全心拍パターン（本剤群 7 例及びプラセボ群 3 例）、分娩停止（本剤群 2 例及びプラセボ群 4 例）、分娩過程停止（本剤群 3 例及びプラセボ群 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。本剤群の 1 例に認められた胎児機能不全心拍パターンを除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。全例が初回入院期間中に帝王切開となった。

000262 試験の帝王切開を受けた被験者の割合が、000261 試験と比べて多かった理由として、000261 試験は妊娠 37 週以上 41 週未満の妊婦、000262 試験は妊娠 41 週の妊婦が対象であり、妊娠週数が進むにつれて、胎盤機能が低下し、胎児機能不全等の有害事象が発生しやすくなるため、胎児機能不全による帝王切開が増えたと考えられる。

表 2.7.4.1-8　適用期間中の併用薬（5%以上）（安全性解析対象集団）

	000261		000262				併合			
	DVI (N=68)		DVI (N=57)		プラセボ (N=56)		DVI 併合 (N=125)		計# (N=181)	
ATC level 1/ ATC level 2	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
適用期間中の併用薬	44	(64.7)	23	(40.4)	25	(44.6)	67	(53.6)	92	(50.8)
消化管と代謝作用	25	(36.8)	14	(24.6)	8	(14.3)	39	(31.2)	47	(26.0)
便秘薬	14	(20.6)	12	(21.1)	8	(14.3)	26	(20.8)	34	(18.8)
糖尿病用薬	10	(14.7)	1	(1.8)	0		11	(8.8)	11	(6.1)
全身用抗感染薬	13	(19.1)	3	(5.3)	5	(8.9)	16	(12.8)	21	(11.6)
全身用抗菌薬	12	(17.6)	3	(5.3)	5	(8.9)	15	(12.0)	20	(11.0)
血液と造血器官	15	(22.1)	2	(3.5)	4	(7.1)	17	(13.6)	21	(11.6)
抗貧血製剤	7	(10.3)	1	(1.8)	3	(5.4)	8	(6.4)	11	(6.1)
代用血液と灌流液	8	(11.8)	1	(1.8)	1	(1.8)	9	(7.2)	10	(5.5)
循環器系	2	(2.9)	3	(5.3)	4	(7.1)	5	(4.0)	9	(5.0)
血管保護薬	0		3	(5.3)	4	(7.1)	3	(2.4)	7	(3.9)
神経系	10	(14.7)	4	(7.0)	4	(7.1)	14	(11.2)	18	(9.9)
麻酔薬	7	(10.3)	0		0		7	(5.6)	7	(3.9)
全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く	6	(8.8)	2	(3.5)	6	(10.7)	8	(6.4)	14	(7.7)
甲状腺治療	3	(4.4)	2	(3.5)	6	(10.7)	5	(4.0)	11	(6.1)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：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 5.10］から引用

表 2.7.4.1-9　治験薬抜去後の併用薬（5%以上）（安全性解析対象集団）

	000261		000262				併合			
	DVI (N=68)		DVI (N=57)		プラセボ (N=56)		DVI 併合 (N=125)		計# (N=181)	
ATC level 1/ ATC level 2	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
治験薬抜去後の併用薬	64	(94.1)	47	(82.5)	55	(98.2)	111	(88.8)	166	(91.7)
消化管と代謝作用	31	(45.6)	17	(29.8)	17	(30.4)	48	(38.4)	65	(35.9)
便秘薬	18	(26.5)	13	(22.8)	9	(16.1)	31	(24.8)	40	(22.1)
糖尿病薬	11	(16.2)	2	(3.5)	0		13	(10.4)	13	(7.2)
機能的胃腸疾患用薬	7	(10.3)	1	(1.8)	4	(7.1)	8	(6.4)	12	(6.6)
全身用抗感染薬	40	(58.8)	28	(49.1)	35	(62.5)	68	(54.4)	103	(56.9)
全身用抗菌薬	40	(58.8)	28	(49.1)	35	(62.5)	68	(54.4)	103	(56.9)
血液と造血器官	32	(47.1)	3	(5.3)	9	(16.1)	35	(28.0)	44	(24.3)
代用血液と灌流液	26	(38.2)	2	(3.5)	7	(12.5)	28	(22.4)	35	(19.3)
抗貧血製剤	7	(10.3)	1	(1.8)	3	(5.4)	8	(6.4)	11	(6.1)
循環器系	2	(2.9)	4	(7.0)	6	(10.7)	6	(4.8)	12	(6.6)
血管保護薬	0		3	(5.3)	5	(8.9)	3	(2.4)	8	(4.4)
泌尿生殖器系と性ホルモン	12	(17.6)	5	(8.8)	10	(17.9)	17	(13.6)	27	(14.9)
その他の婦人科用薬	12	(17.6)	5	(8.8)	8	(14.3)	17	(13.6)	25	(13.8)
神経系	17	(25.0)	5	(8.8)	10	(17.9)	22	(17.6)	32	(17.7)
麻酔薬	15	(22.1)	0		2	(3.6)	15	(12.0)	17	(9.4)
精神抑制薬	2	(2.9)	3	(5.3)	4	(7.1)	5	(4.0)	9	(5.0)
鎮痛薬	2	(2.9)	0		3	(5.4)	2	(1.6)	5	(2.8)
全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く	47	(69.1)	31	(54.4)	51	(91.1)	78	(62.4)	129	(71.3)
下垂体・視床下部ホルモンと類似体	42	(61.8)	30	(52.6)	51	(91.1)	72	(57.6)	123	(68.0)
甲状腺治療	3	(4.4)	2	(3.5)	6	(10.7)	5	(4.0)	11	(6.1)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：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 5.19］から引用

表 2.7.4.1-10 適用期間中の併用療法（5%以上）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=68)		000262 DVI (N=57)		プラセボ (N=56)		併合 DVI 併合 (N=125)		併合 計# (N=181)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
適用期間中の併用療法	12	(17.6)	4	(7.0)	1	(1.8)	16	(12.8)	17	(9.4)
外科および内科処置	12	(17.6)	4	(7.0)	1	(1.8)	16	(12.8)	17	(9.4)
硬膜外麻酔	7	(10.3)	0		0		7	(5.6)	7	(3.9)
酸素補充	0		3	(5.3)	0		3	(2.4)	3	(1.7)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：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 5.46］から引用

表 2.7.4.1-11 治験薬抜去後の併用療法（5%以上）（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=68)		000262 DVI (N=57)		プラセボ (N=56)		併合 DVI 併合 (N=125)		併合 計# (N=181)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
治験薬除去後の併用療法	53	(77.9)	44	(77.2)	49	(87.5)	97	(77.6)	146	(80.7)
外科および内科処置	53	(77.9)	44	(77.2)	49	(87.5)	97	(77.6)	146	(80.7)
子宮頚管拡張術	11	(16.2)	14	(24.6)	40	(71.4)	25	(20.0)	65	(35.9)
人工破膜	19	(27.9)	18	(31.6)	16	(28.6)	37	(29.6)	53	(29.3)
硬膜外麻酔	21	(30.9)	11	(19.3)	9	(16.1)	32	(25.6)	41	(22.7)
帝王切開	6	(8.8)	14	(24.6)	11	(19.6)	20	(16.0)	31	(17.1)
吸引分娩	17	(25.0)	4	(7.0)	4	(7.1)	21	(16.8)	25	(13.8)
圧迫ストッキング使用	11	(16.2)	7	(12.3)	2	(3.6)	18	(14.4)	20	(11.0)
脊髄麻酔	8	(11.8)	6	(10.5)	3	(5.4)	14	(11.2)	17	(9.4)
鉗子分娩	6	(8.8)	7	(12.3)	3	(5.4)	13	(10.4)	16	(8.8)
産科処置	7	(10.3)	1	(1.8)	6	(10.7)	8	(6.4)	14	(7.7)
酸素補充	2	(2.9)	5	(8.8)	3	(5.4)	7	(5.6)	10	(5.5)
硬膜外鎮痛	5	(7.4)	0		0		5	(4.0)	5	(2.8)
出血予防	5	(7.4)	0		0		5	(4.0)	5	(2.8)

N：被験者数
n：観察された被験者数
%：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 5.55］から引用

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

全試験期間、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有害事象の概要を表 2.7.4.2-1～表 2.7.4.2-5 に示した。各期間別の有害事象の一覧は表 2.7.4.8-8～表 2.7.4.8-15 に示した。

全試験期間の有害事象の発現率は、000261 試験の本剤群 95.6%（65/68 例）、000262 試験の本剤群 93.0%（53/57 例）、プラセボ群 92.9%（52/56 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、本剤併合群 94.4%（118/125 例）であった。2 試験ともに全試験期間を通して、死亡及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。発現した有害事象はいずれも既知の事象であり、分娩過程でよく見られる事象であった。

副作用の発現率は 000261 試験の本剤群 8.8%（6/68 例）、000262 試験の本剤群 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。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 8.8%（11/125 例）であった。重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現率は 000261 試験の本剤群及び 000262 試験の本剤群及びプラセボ群で同程度であった。

000261 試験及び 000262 試験の各本剤群の有害事象の発現状況は極めて類似していた。

表 2.7.4.2-1 有害事象の概要：全試験期間（安全性解析対象集団）

	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	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	65	(95.6)	214	53	(93.0)	181	52	(92.9)	169	118	(94.4)	395	170	(93.9)	564
副作用	6	(8.8)	7	5	(8.8)	7	0			11	(8.8)	14	11	(6.1)	14
因果関係のない有害事象	65	(95.6)	207	53	(93.0)	174	52	(92.9)	169	118	(94.4)	381	170	(93.9)	550
死亡	0			0			0			0			0		
軽度の有害事象	63	(92.6)	160	51	(89.5)	130	48	(85.7)	126	114	(91.2)	290	162	(89.5)	416
中等度の有害事象	24	(35.3)	41	17	(29.8)	38	17	(30.4)	35	41	(32.8)	79	58	(32.0)	114
重度の有害事象	8	(11.8)	13	11	(19.3)	13	8	(14.3)	8	19	(15.2)	26	27	(14.9)	34
重篤な有害事象	20	(29.4)	27	22	(38.6)	25	18	(32.1)	18	42	(33.6)	52	60	(33.1)	70
試験中止に至った有害事象	0			0			0			0			0		

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
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.1］から引用

適用期間の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）であり、プラセボ群に有害事象は認められなかった。併合安全性解析対象集団では本剤併合群 11.2%（14/125 例）であった。

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）であり、プラセボ群に副作用は認められなかった。併合安全性解析対象集団では本剤併合群 5.6%（7/125 例）であった。重症度が重度の有害事象の発現率は、000261 試験の本剤群 1.5%（1/68 例）、000262 試験の本剤群 1.8%（1/57 例）、併合安全性解析対象集団の本剤併合群 1.6%（2/125 例）、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0%（0/68 例）、3.5%（2/57 例）及び 1.6%（2/125 例）であった。

副作用として、000261 試験では胎児頻脈、悪心、発熱、胎児心拍数異常が各 1.5%（1/68 例）、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、子宮収縮異常が本剤群各 1.8%（1/57 例）に認められた。

そのうち治験薬抜去に至った事象は、000261 試験では 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。

000261 試験及び 000262 試験の本剤群の適用期間の有害事象の発現率及び発現状況は同様の傾向であった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要：適用期間（安全性解析対象集団）

	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
有害事象	8	(11.8)	10	6	(10.5)	8	0			14	(11.2)	18	14	(7.7)	18
副作用	3	(4.4)	4	4	(7.0)	5	0			7	(5.6)	9	7	(3.9)	9
因果関係のない有害事象	5	(7.4)	6	2	(3.5)	3	0			7	(5.6)	9	7	(3.9)	9
死亡	0			0			0			0			0		
軽度の有害事象	5	(7.4)	6	5	(8.8)	5	0			10	(8.0)	11	10	(5.5)	11
中等度の有害事象	2	(2.9)	3	1	(1.8)	1	0			3	(2.4)	4	3	(1.7)	4
重度の有害事象	1	(1.5)	1	1	(1.8)	2	0			2	(1.6)	3	2	(1.1)	3
重篤な有害事象	0			2	(3.5)	2	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
試験中止に至った有害事象	0			0			0			0			0		

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
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.4］から引用

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）であった。併合安全性解析対象集団では本剤併合群 47.2%（59/125 例）であった。副作用の発現率は、000261 試験の本剤群 4.4%（3/68 例）であり、000262 試験に副作用は認められなかった。併合安全性解析対象集団では本剤併合群は 2.4%（3/125 例）であった。プラセボ群に副作用は認められなかったが、本剤群においても副作用の発現率は低かった。重症度が重度の有害事象の発現率は 000261 試験の本剤群 7.4%（5/68 例）、000262 試験の本剤群 17.5%（10/57 例）、プラセボ群 8.9%（5/56 例）、併合安全性解析対象集団の本剤併合群 12.0%（15/125 例）であった。重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 10.3%（7/68 例）、21.1%（12/57 例）、19.6%（11/56 例）及び 15.2%（19/125 例）であった。

副作用として、000261 試験で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）に認められた。

000261 試験及び 000262 試験の本剤群の治験薬抜去後分娩前期間の有害事象の発現率及び発現状況は同様の傾向であった。

表 2.7.4.2-3　有害事象の概要：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）

	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	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	32	(47.1)	48	27	(47.4)	37	29	(51.8)	43	59	(47.2)	85	88	(48.6)	128
副作用	3	(4.4)	3	0			0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
因果関係のない有害事象	31	(45.6)	45	27	(47.4)	37	29	(51.8)	43	58	(46.4)	82	87	(48.1)	125
死亡	0			0			0			0			0		
軽度の有害事象	22	(32.4)	29	16	(28.1)	19	18	(32.1)	24	38	(30.4)	48	56	(30.9)	72
中等度の有害事象	11	(16.2)	12	7	(12.3)	8	9	(16.1)	14	18	(14.4)	20	27	(14.9)	34
重度の有害事象	5	(7.4)	7	10	(17.5)	10	5	(8.9)	5	15	(12.0)	17	20	(11.0)	22
重篤な有害事象	7	(10.3)	8	12	(21.1)	12	11	(19.6)	11	19	(15.2)	20	30	(16.6)	31
試験中止に至った有害事象	0			0			0			0			0		

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
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.4］から引用

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）であった。併合安全性解析対象集団では本剤併合群 86.4%（108/125 例）であった。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）であり、プラセボ群では認められなかった。併合安全性解析対象集団では本剤併合群 0.8%（1/125 例）であった。プラセボ群では副作用は認められなかったが本剤群においても副作用の発現率は低かった。重症度が重度の有害事象の発現率は、000261 試験の本剤群 5.9%（4/68 例）、000262 試験の本剤群 0%（0/57 例）、プラセボ群 3.6%（2/56 例）、併合安全性解析対象集団の本剤併合群 3.2%（4/125 例）であった。重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 7.4%（5/68 例）、1.8%（1/57 例）、3.6%（2/56 例）及び 4.8%（6/125 例）であった。

副作用として、000262 試験の本剤群に子宮出血が 1.8%（1/57 例）に認められた。000261 試験及び 000262 試験の本剤群の分娩後期間の有害事象の発現率及び発現状況は同様の傾向であった。

表 2.7.4.2-4　有害事象の概要：分娩後期間（安全性解析対象集団）

	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			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
有害事象	58	(85.3)	112	50	(87.7)	106	46	(82.1)	106	108	(86.4)	218	154	(85.1)	324
副作用	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
因果関係のない有害事象	58	(85.3)	112	50	(87.7)	105	46	(82.1)	106	108	(86.4)	217	154	(85.1)	323
死亡	0			0			0			0			0		
軽度の有害事象	56	(82.4)	93	47	(82.5)	86	42	(75.0)	87	103	(82.4)	179	145	(80.1)	266
中等度の有害事象	10	(14.7)	14	10	(17.5)	20	9	(16.1)	17	20	(16.0)	34	29	(16.0)	51
重度の有害事象	4	(5.9)	5	0			2	(3.6)	2	4	(3.2)	5	6	(3.3)	7
重篤な有害事象	5	(7.4)	5	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	6	(4.8)	6	8	(4.4)	8
試験中止に至った有害事象	0			0			0			0			0		

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
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.4］から引用

新生児における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）であった。併合安全性解析対象集団では本剤併合群 36.8%（46/125 例）であった。副作用は、000261 試験では認められなかった。000262 試験の副作用の発現率は、本剤群 1.8%（1/57 例）であり、プラセボ群では認められなかった。併合安全性解析対象集団では本剤併合群 0.8%（1/125 例）であった。プラセボ群に副作用は認められなかったが、本剤群においても副作用の発現率は低かった。重症度が重度の発現率は、000261 試験の本剤群 0%（0/68 例）、000262 試験の本剤群 1.8%（1/57 例）、プラセボ群 1.8%（1/56 例）、併合安全性解析対象集団の本剤併合群 0.8%（1/125 例）であった。重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 17.6%（12/68 例）、17.5%（10/57 例）、8.9%（5/56 例）及び 17.6%（22/125 例）であった。

副作用として、軽度の代謝性アシドーシスが 000262 試験の本剤群の 1.8%（1/57 例）に認められた。

000261 試験及び 000262 試験の本剤群の新生児における有害事象の発現率及び発現状況は同様の傾向であった。

表 2.7.4.2-5　有害事象の概要：新生児期間（安全性解析対象集団）

	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			併合 DVI 併合 (N=125)			計# (N=181)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	25	(36.8)	44	21	(36.8)	30	15	(26.8)	20	46	(36.8)	74	61	(33.7)	94
副作用	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
因果関係のない有害事象	25	(36.8)	44	20	(35.1)	29	15	(26.8)	20	45	(36.0)	73	60	(33.1)	93
死亡	0			0			0			0			0		
軽度の有害事象	22	(32.4)	32	17	(29.8)	20	12	(21.4)	15	39	(31.2)	52	51	(28.2)	67
中等度の有害事象	7	(10.3)	12	6	(10.5)	9	4	(7.1)	4	13	(10.4)	21	17	(9.4)	25
重度の有害事象	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
重篤な有害事象	12	(17.6)	14	10	(17.5)	10	5	(8.9)	5	22	(17.6)	24	27	(14.9)	29
試験中止に至った有害事象	0			0			0			0			0		

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
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.4］から引用

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　全試験期間

1　有害事象

全試験期間の有害事象の発現率を表 2.7.4.2-6 に示した。

000261 試験の安全性解析対象集団において、最も発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「妊娠、産褥および周産期の状態」86.8%（59/68 例）、PT 別では後陣痛 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、最も発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「妊娠、産褥および周産期の状態」であり、本剤群 78.9%（45/57 例）、プラセボ群 80.4%（45/57 例）に発現し、PT 別で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）の併合安全性解析対象集団において、全試験期間で最も発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「妊娠、産褥および周産期の状態」であり本剤併合群 83.2%（104/125 例）、PT 別では後陣痛が本剤併合群 60.8%（76/125 例）であった。

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、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。

表 2.7.4.2-6　有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			併合 DVI 併合 (N=125)			計# (N=181)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	65	(95.6)	214	53	(93.0)	181	52	(92.9)	169	118	(94.4)	395	170	(93.9)	564
血液およびリンパ系障害	20	(29.4)	20	23	(40.4)	23	22	(39.3)	22	43	(34.4)	43	65	(35.9)	65
貧血	15	(22.1)	15	21	(36.8)	21	22	(39.3)	22	36	(28.8)	36	58	(32.0)	58
鉄欠乏性貧血	4	(5.9)	4	1	(1.8)	1	0			5	(4.0)	5	5	(2.8)	5
妊娠貧血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
白血球増加症	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
心臓障害	9	(13.2)	9	17	(29.8)	20	13	(23.2)	16	26	(20.8)	29	39	(21.5)	45
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
胎児一過性徐脈異常	2	(2.9)	2	4	(7.0)	5	1	(1.8)	1	6	(4.8)	7	7	(3.9)	8
心筋虚血	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
動悸	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
上室性期外収縮	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胎児頻脈	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	2	(1.6)	2	4	(2.2)	4
陰嚢水瘤	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
停留精巣	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
四肢奇形	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
眼障害	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
結膜浮腫	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
眼脂	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
光視症	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胃腸障害	20	(29.4)	24	14	(24.6)	15	15	(26.8)	19	34	(27.2)	39	49	(27.1)	58
便秘	7	(10.3)	7	8	(14.0)	8	11	(19.6)	11	15	(12.0)	15	26	(14.4)	26
痔核	7	(10.3)	7	5	(8.8)	5	4	(7.1)	4	12	(9.6)	12	16	(8.8)	16
嘔吐	4	(5.9)	4	0			1	(1.8)	1	4	(3.2)	4	5	(2.8)	5
腹部膨満	0			2	(3.5)	2	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
下痢	0			0			2	(3.6)	2	0			2	(1.1)	2
消化管運動低下	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
悪心	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2

表 2.7.4.2-6　有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			併合 DVI 併合 (N=125)			計# (N=181)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
肛門脱	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
消化不良	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
吐血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(8.8)	6	4	(7.0)	4	2	(3.6)	2	10	(8.0)	10	12	(6.6)	12
発熱	6	(8.8)	6	3	(5.3)	3	1	(1.8)	1	9	(7.2)	9	10	(5.5)	10
炎症	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
肝胆道系障害	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
新生児高ビリルビン血症	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
感染症および寄生虫症	4	(5.9)	7	5	(8.8)	6	5	(8.9)	5	9	(7.2)	13	14	(7.7)	18
子宮内感染	2	(2.9)	2	3	(5.3)	3	0			5	(4.0)	5	5	(2.8)	5
羊膜腔感染	2	(2.9)	2	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	3	(2.4)	3	4	(2.2)	4
新生児感染	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
膀胱炎	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
感染	1	(1.5)	2	0			0			1	(0.8)	2	1	(0.6)	2
口腔ヘルペス	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
術後創感染	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
全身性感染	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子宮感染	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	7	(10.3)	7	9	(15.8)	10	6	(10.7)	7	16	(12.8)	17	22	(12.2)	24
会陰損傷	3	(4.4)	3	3	(5.3)	3	2	(3.6)	2	6	(4.8)	6	8	(4.4)	8
処置による疼痛	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	1	(1.8)	1	3	(2.4)	3	4	(2.2)	4
創合併症	0			2	(3.5)	2	2	(3.6)	2	2	(1.6)	2	4	(2.2)	4
動脈損傷	1	(1.5)	1	0			1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
角膜損傷	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
処置後血腫	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
術後イレウス	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
術後創合併症	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
皮膚擦過傷	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
皮膚損傷	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1

表 2.7.4.2-6　有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			併合 DVI 併合 (N=125)			計# (N=181)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
臨床検査	9	(13.2)	9	6	(10.5)	9	2	(3.6)	3	15	(12.0)	18	17	(9.4)	21
血圧上昇	4	(5.9)	4	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	5	(4.0)	5	6	(3.3)	6
胎児心拍数異常	2	(2.9)	2	3	(5.3)	3	1	(1.8)	1	5	(4.0)	5	6	(3.3)	6
酸素飽和度低下	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
尿量減少	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
Ｃ－反応性蛋白増加-	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
代謝および栄養障害	8	(11.8)	8	3	(5.3)	3	0			11	(8.8)	11	11	(6.1)	11
低血糖	5	(7.4)	5	0			0			5	(4.0)	5	5	(2.8)	5
代謝性アシドーシス	1	(1.5)	1	3	(5.3)	3	0			4	(3.2)	4	4	(2.2)	4
脱水	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
新生児低血糖症	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
関節痛	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
神経系障害	2	(2.9)	2	2	(3.5)	2	2	(3.6)	2	4	(3.2)	4	6	(3.3)	6
頭痛	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	1	(1.8)	1	3	(2.4)	3	4	(2.2)	4
浮動性めまい	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
顔面不全麻痺	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	59	(86.8)	98	45	(78.9)	63	45	(80.4)	70	104	(83.2)	161	149	(82.3)	231
後陣痛	44	(64.7)	44	32	(56.1)	32	31	(55.4)	31	76	(60.8)	76	107	(59.1)	107
分娩後出血	13	(19.1)	13	10	(17.5)	10	12	(21.4)	12	23	(18.4)	23	35	(19.3)	35
新生児黄疸	11	(16.2)	11	6	(10.5)	6	5	(8.9)	5	17	(13.6)	17	22	(12.2)	22
分娩過程停止	5	(7.4)	5	4	(7.0)	4	5	(8.9)	5	9	(7.2)	9	14	(7.7)	14
遷延分娩	9	(13.2)	9	1	(1.8)	1	0			10	(8.0)	10	10	(5.5)	10
分娩停止	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	4	(7.1)	4	3	(2.4)	3	7	(3.9)	7
羊水混濁	3	(4.4)	3	0			1	(1.8)	1	3	(2.4)	3	4	(2.2)	4
児頭骨盤不均衡	3	(4.4)	3	0			0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
胎位異常	0			3	(5.3)	3	0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3

表 2.7.4.2-6　有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			併合 DVI 併合 (N=125)			計# (N=181)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
妊娠高血圧	0			2	(3.5)	2	1	(1.8)	1	2	(1.6)	2	3	(1.7)	3
羊水過少	2	(2.9)	2	1	(1.8)	1	0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
分娩誘発不成功	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
陣痛	0			0			2	(3.6)	2	0			2	(1.1)	2
産褥子宮復古不全	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
子宮収縮異常	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
子宮筋緊張低下	0			0			2	(3.6)	2	0			2	(1.1)	2
胎児に影響する異常分娩	0			0			1	(1.8)	2	0			1	(0.6)	2
低出生体重児	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胎盤機能不全	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
新生児体重増加不良	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子癇前症	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
胎盤遺残または卵膜遺残	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
肩甲難産	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
横位	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
子宮筋過緊張	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
精神障害	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.6)	2	3	(1.7)	3
不眠症	0		0	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
選択的摂食障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
腎および尿路障害	1	(1.5)	1	0			3	(5.4)	3	1	(0.8)	1	4	(2.2)	4
排尿困難	1	(1.5)	1	0			2	(3.6)	2	1	(0.8)	1	3	(1.7)	3
尿閉	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
生殖系および乳房障害	6	(8.8)	6	5	(8.8)	6	7	(12.5)	7	11	(8.8)	12	18	(9.9)	19
子宮出血	5	(7.4)	5	3	(5.3)	3	4	(7.1)	4	8	(6.4)	8	12	(6.6)	12
子宮血腫	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
外陰膣腫脹	0			2	(3.5)	2	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
乳頭障害	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
子宮弛緩	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
外陰部びらん	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(13.2)	10	7	(12.3)	9	5	(8.9)	5	16	(12.8)	19	21	(11.6)	24
新生児一過性頻呼吸	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	3	(5.4)	3	3	(2.4)	3	6	(3.3)	6
呼吸困難	3	(4.4)	3	2	(3.5)	2	0			5	(4.0)	5	5	(2.8)	5

表 2.7.4.2-6　有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			併合 DVI 併合 (N=125)			計# (N=181)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
新生児仮死	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
新生児呼吸不全	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
胸水	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
気胸	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
無気肺	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
咳嗽	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
乳児無呼吸	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
新生児呼吸窮迫症候群	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
新生児呼吸障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	3	(4.4)	3	3	(5.3)	3	0			6	(4.8)	6	6	(3.3)	6
接触皮膚炎	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
皮膚乾燥	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
湿疹	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
そう痒症	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
皮膚びらん	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
外科および内科処置	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
感染予防	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
血管障害	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	2	(3.6)	3	3	(2.4)	3	5	(2.8)	6
高血圧	0			2	(3.5)	2	1	(1.8)	1	2	(1.6)	2	3	(1.7)	3
循環虚脱	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
血腫	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
低血圧	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1

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 7.1.11］から引用

2　副作用

全試験期間の副作用の発現率を表 2.7.4.2-7 に示した。

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、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、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。プラセボ群に副作用は認められなかった。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、全試験期間で本剤併合群 2 例（1.6%）に認められた副作用は、胎児機能不全心拍パターン及び発熱であった。

表 2.7.4.2-7　副作用：全試験期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			併合 DVI 併合 (N=125)			計# (N=181)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
副作用	6	(8.8)	7	5	(8.8)	7	0			11	(8.8)	14	11	(6.1)	14
心臓障害	2	(2.9)	2	2	(3.5)	2	0			4	(3.2)	4	4	(2.2)	4
胎児機能不全心拍パターン	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
胎児一過性徐脈異常	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胎児頻脈	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胃腸障害	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
腹部膨満	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
悪心	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
発熱	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
臨床検査	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
血圧上昇	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胎児心拍数異常	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
代謝および栄養障害	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
代謝性アシドーシス	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	0			2	(3.5)	2	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
妊娠高血圧	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子宮収縮異常	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
生殖系および乳房障害	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子宮出血	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

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 7.1.17］から引用

2.7.4.2.1.1.2 適用期間の有害事象

1 有害事象

適用期間の有害事象の発現率を表 2.7.4.2-8 に示した。

000261 試験の安全性解析対象集団において、適用期間に最も発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「胃腸障害」及び「臨床検査」各 4.4%（3/68 例）、PT 別では、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 試験の安全性解析対象集団においてプラセボ群に有害事象は認められなかった。適用期間に本剤群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において、適用期間で本剤併合群で最も発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「心臓障害」の 4.8%（6/125 例）、PT 別では胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン、悪心及び血圧上昇が 2 例に報告された。

表 2.7.4.2-8　有害事象：適用期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			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
有害事象	8	(11.8)	10	6	(10.5)	8	0			14	(11.2)	18	14	(7.7)	18
心臓障害	2	(2.9)	2	4	(7.0)	4	0			6	(4.8)	6	6	(3.3)	6
胎児一過性徐脈異常	0			2	(3.5)	2	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
胎児機能不全心拍パターン	0			2	(3.5)	2	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
上室性期外収縮	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胎児頻脈	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胃腸障害	3	(4.4)	3	1	(1.8)	1	0			4	(3.2)	4	4	(2.2)	4
悪心	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
腹部膨満	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
嘔吐	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
発熱	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
感染症および寄生虫症	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
羊膜腔感染	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子宮内感染	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
臨床検査	3	(4.4)	3	0			0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
血圧上昇	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
胎児心拍数異常	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	0			2	(3.5)	2	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
妊娠高血圧	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子宮収縮異常	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

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 7.1.14］から引用

2　副作用

適用期間の副作用の発現率を表 2.7.4.2-9 に示した。

000261 試験の本剤群の副作用の発現率は、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、子宮収縮異常が本剤群の各 1.8%（1/57 例）に認められ、プラセボ群に副作用は認められなかった。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、本剤併合群の副作用の発現率は 5.6%（7/125 例）であった。適用期間で最も発現率の高かった副作用は、SOC 別では「心臓障害」の 2.4%（3/125 例）、PT 別では胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン、胎児頻脈、腹部膨満、悪心、発熱、胎児心拍数異常、妊娠高血圧及び子宮収縮異常が各 1 例に報告された。

表 2.7.4.2-9　副作用：適用期間（安全性解析対象集団）

	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
副作用	3	(4.4)	4	4	(7.0)	5	0			7	(5.6)	9	7	(3.9)	9
心臓障害	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
胎児一過性徐脈異常	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胎児機能不全心拍パターン	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胎児頻脈	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胃腸障害	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
腹部膨満	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
悪心	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
発熱	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
臨床検査	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胎児心拍数異常	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	0			2	(3.5)	2	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
妊娠高血圧	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子宮収縮異常	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

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 7.1.20］から引用

2.7.4.2.1.1.3　治験薬抜去後分娩前期間

1　有害事象

治験薬抜去後分娩前期間の有害事象を表 2.7.4.2-10 に示した。

000261 試験の安全性解析対象集団において最も発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「妊娠、産褥および周産期の状態」32.4%（22/68 例）、PT 別では遷延分娩 13.2%（9/68 例）であった。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 試験の安全性解析対象集団において発現率の高かった有害事象は SOC 別では「妊娠、産褥および周産期の状態」であり、本剤群 17.5%（10/57 例）、プラセボ群 32.1%（18/56 例）、PT 別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、最も発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「妊娠、産褥および周産期の状態」であり本剤併合群 25.6%（32/125 例）、プラセボ群 32.1%（18/56 例）、PT 別では胎児機能不全心拍パターン 12.8%（16/125 例）であり、本剤併合群の本事象の発現率は 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、5%以上の被験者に認められた有害事象は、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。

表 2.7.4.2-10 有害事象：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			併合 DVI 併合 (N=125)			計# (N=181)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	32	(47.1)	48	27	(47.4)	37	29	(51.8)	43	59	(47.2)	85	88	(48.6)	128
血液およびリンパ系障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
貧血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
心臓障害	7	(10.3)	7	13	(22.8)	14	13	(23.2)	16	20	(16.0)	21	33	(18.2)	37
胎児機能不全心拍パターン	5	(7.4)	5	11	(19.3)	11	12	(21.4)	15	16	(12.8)	16	28	(15.5)	31
胎児一過性徐脈異常	2	(2.9)	2	3	(5.3)	3	1	(1.8)	1	5	(4.0)	5	6	(3.3)	6
胃腸障害	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.6)	2	3	(1.7)	3
便秘	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
嘔吐	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(5.9)	4	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	5	(4.0)	5	6	(3.3)	6
発熱	4	(5.9)	4	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	5	(4.0)	5	6	(3.3)	6
感染症および寄生虫症	3	(4.4)	4	3	(5.3)	3	2	(3.6)	2	6	(4.8)	7	8	(4.4)	9
子宮内感染	2	(2.9)	2	2	(3.5)	2	0			4	(3.2)	4	4	(2.2)	4
羊膜腔感染	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.6)	2	3	(1.7)	3
感染	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
口腔ヘルペス	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1

表 2.7.4.2-10 有害事象：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）（続き）

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
臨床検査	3	(4.4)	3	4	(7.0)	4	1	(1.8)	1	7	(5.6)	7	8	(4.4)	8
胎児心拍数異常	1	(1.5)	1	3	(5.3)	3	1	(1.8)	1	4	(3.2)	4	5	(2.8)	5
血圧上昇	2	(2.9)	2	1	(1.8)	1	0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
妊娠、産褥および周産期の状態	22	(32.4)	26	10	(17.5)	12	18	(32.1)	20	32	(25.6)	38	50	(27.6)	58
分娩過程停止	5	(7.4)	5	4	(7.0)	4	5	(8.9)	5	9	(7.2)	9	14	(7.7)	14
遷延分娩	9	(13.2)	9	1	(1.8)	1	0			10	(8.0)	10	10	(5.5)	10
分娩停止	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	4	(7.1)	4	3	(2.4)	3	7	(3.9)	7
羊水混濁	3	(4.4)	3	0			1	(1.8)	1	3	(2.4)	3	4	(2.2)	4
児頭骨盤不均衡	3	(4.4)	3	0			0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
胎位異常	0			3	(5.3)	3	0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
羊水過少	2	(2.9)	2	1	(1.8)	1	0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
分娩誘発不成功	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
陣痛	0			0			2	(3.6)	2	0			2	(1.1)	2
子宮筋緊張低下	0			0			2	(3.6)	2	0			2	(1.1)	2
胎児に影響する異常分娩	0			0			1	(1.8)	2	0			1	(0.6)	2
後陣痛	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
妊娠高血圧	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
胎盤機能不全	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
肩甲難産	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
横位	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
子宮筋過緊張	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
精神障害	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
不眠症	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
生殖系および乳房障害	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
子宮出血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
外陰部びらん	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
血管障害	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
高血圧	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	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 7.1.14］から引用

2　副作用

治験薬抜去後分娩前期間の副作用の発現率を表 2.7.4.2-11 に示した。

000261 試験の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本剤群の副作用の発現率は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。

表 2.7.4.2-11　副作用：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）

	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	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
副作用	3	(4.4)	3	0			0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
心臓障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胎児機能不全心拍パターン	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
発熱	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
臨床検査	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
血圧上昇	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

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 7.1.20］から引用

2.7.4.2.1.1.4　　分娩後期間

1　有害事象

分娩後期間の有害事象の発現率を表 2.7.4.2-12 に示した。

000261 試験の安全性解析対象集団において、分娩後期間に最も発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「妊娠、産褥および周産期の状態」70.6%（48/68 例）、PT 別では後陣痛 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 試験の安全性解析対象集団において、分娩後期間に最も発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「妊娠、産褥および周産期の状態」であり、本剤群 66.7%（38/57 例）、プラセボ群 69.6%（39/56 例）、PT 別では後陣痛であり、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、分娩後期間で最も発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「妊娠、産褥および周産期の状態」であり、本剤併合群 68.8%（86/125 例）であった。PT 別では後陣痛が本剤併合群 60.0%（75/125 例）であり、000262 試験のプラセボ群 55.4%（31/56 例）と同程度であった。

表 2.7.4.2-12 有害事象：分娩後期間（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			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
有害事象	58	(85.3)	112	50	(87.7)	106	46	(82.1)	106	108	(86.4)	218	154	(85.1)	324
血液およびリンパ系障害	19	(27.9)	19	22	(38.6)	22	22	(39.3)	22	41	(32.8)	41	63	(34.8)	63
貧血	14	(20.6)	14	21	(36.8)	21	22	(39.3)	22	35	(28.0)	35	57	(31.5)	57
鉄欠乏性貧血 貧血	4	(5.9)	4	1	(1.8)	1	0			5	(4.0)	5	5	(2.8)	5
妊娠貧血貧血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
心臓障害	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
動悸	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
眼障害	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
結膜浮腫	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
光視症	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胃腸障害	13	(19.1)	15	11	(19.3)	12	11	(19.6)	15	24	(19.2)	27	35	(19.3)	42
便秘	7	(10.3)	7	7	(12.3)	7	7	(12.5)	7	14	(11.2)	14	21	(11.6)	21
痔核	7	(10.3)	7	5	(8.8)	5	4	(7.1)	4	12	(9.6)	12	16	(8.8)	16
下痢	0			0			2	(3.6)	2	0			2	(1.1)	2
肛門脱	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
消化不良	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
嘔吐	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	1	(1.8)	1	3	(2.4)	3	4	(2.2)	4
発熱	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
炎症	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
感染症および寄生虫症	0			1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	1	(0.8)	1	3	(1.7)	3
膀胱炎	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
術後創感染	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
子宮感染	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

表 2.7.4.2-12 有害事象：分娩後期間（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			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
傷害、中毒および処置合併症	6	(8.8)	6	9	(15.8)	9	6	(10.7)	6	15	(12.0)	15	21	(11.6)	21
会陰損傷	3	(4.4)	3	3	(5.3)	3	2	(3.6)	2	6	(4.8)	6	8	(4.4)	8
処置による疼痛	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	1	(1.8)	1	3	(2.4)	3	4	(2.2)	4
創合併症	0			2	(3.5)	2	2	(3.6)	2	2	(1.6)	2	4	(2.2)	4
動脈損傷	1	(1.5)	1	0			1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
処置後血腫	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
術後イレウス	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
術後創合併症	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
臨床検査	1	(1.5)	1	1	(1.8)	2	2	(3.6)	2	2	(1.6)	3	4	(2.2)	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
血圧上昇	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
代謝および栄養障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
脱水	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
関節痛	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
神経系障害	2	(2.9)	2	2	(3.5)	2	1	(1.8)	1	4	(3.2)	4	5	(2.8)	5
頭痛	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	1	(1.8)	1	3	(2.4)	3	4	(2.2)	4
浮動性めまい	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	48	(70.6)	59	38	(66.7)	43	39	(69.6)	45	86	(68.8)	102	125	(69.1)	147
後陣痛	43	(63.2)	43	32	(56.1)	32	31	(55.4)	31	75	(60.0)	75	106	(58.6)	106
分娩後出血	13	(19.1)	13	10	(17.5)	10	12	(21.4)	12	23	(18.4)	23	35	(19.3)	35
産褥子宮復古不全	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
妊娠高血圧	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子癇前症-	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
胎盤遺残または卵膜遺残	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子宮収縮異常	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1

表 2.7.4.2-12 有害事象：分娩後期間（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 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
腎および尿路障害	0			0			2	(3.6)	2	0			2	(1.1)	2
排尿困難	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
尿閉	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
生殖系および乳房障害	4	(5.9)	4	4	(7.0)	5	7	(12.5)	7	8	(6.4)	9	15	(8.3)	16
子宮出血	4	(5.9)	4	3	(5.3)	3	4	(7.1)	4	7	(5.6)	7	11	(6.1)	11
子宮血腫	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
乳頭障害	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
子宮弛緩	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
外陰膣腫脹	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.5)	2	1	(1.8)	2	1	(1.8)	1	2	(1.6)	4	3	(1.7)	5
胸水	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
無気肺	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
咳嗽	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
呼吸困難	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
接触皮膚炎	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
そう痒症	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
血管障害	0			1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	1	(0.8)	1	3	(1.7)	3
血腫	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
高血圧	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
低血圧	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1

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 7.1.14］から引用

2　副作用

分娩後期間の副作用の発現率を表 2.7.4.2-13 に示した。

000261 試験の安全性解析対象集団において、分娩後期間に副作用は認められなかった。

000262 試験の安全性解析対象集団において、分娩後期間の副作用は、プラセボ群には認められず、本剤群の 1.8%（1/57 例）に認められた。1 例に軽度の子宮出血が発現したが、本事象は速やかに回復した。

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、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。

表 2.7.4.2-13 副作用：分娩後期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			 プラセボ (N=56)			併合 DVI 併合 (N=125)			 計# (N=181)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
副作用	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
生殖系および乳房障害	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子宮出血	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

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 7.1.20］から引用

2.7.4.2.1.1.5 新生児期間

1 有害事象

新生児の有害事象の発現率を表 2.7.4.2-14 に示した。

000261 試験の安全性解析対象集団において、新生児で最も発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「妊娠、産褥および周産期の状態」17.6%（12/68 例）、PT 別では新生児黄疸 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 試験の安全性解析対象集団において、新生児で最も発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「妊娠、産褥および周産期の状態」であり本剤群 10.5%（6/57 例）、プラセボ群 8.9%（5/56 例）に発現し、PT 別で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、新生児で最も発現率の高かった有害事象は、SOC 別では「妊娠、産褥および周産期の状態」であり本剤併合群 14.4%（18/125

例）、PT 別では新生児黄疸が 13.6%（17/125 例）であった。発現率は 000262 試験のプラセボ群と同程度であった。

表 2.7.4.2-14 有害事象：新生児期間（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
有害事象	25	(36.8)	44	21	(36.8)	30	15	(26.8)	20	46	(36.8)	74	61	(33.7)	94
血液およびリンパ系障害	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
白血球増加症	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
心臓障害	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
心筋虚血	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	2	(1.6)	2	4	(2.2)	4
陰嚢水瘤	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
停留精巣	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
四肢奇形	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
眼障害	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
眼脂	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胃腸障害	5	(7.4)	5	1	(1.8)	1	3	(5.4)	3	6	(4.8)	6	9	(5.0)	9
便秘	0			0			3	(5.4)	3	0			3	(1.7)	3
消化管運動低下	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
嘔吐	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
腹部膨満	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
吐血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
炎症	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
肝胆道系障害	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
新生児高ビリルビン血症	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
感染症および寄生虫症	2	(2.9)	2	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	3	(2.4)	3	4	(2.2)	4
新生児感染	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
感染	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
全身性感染	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

表 2.7.4.2-14 有害事象：新生児期間（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			併合 DVI 併合 (N=125)			計# (N=181)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.6)	2	3	(1.7)	3
角膜損傷	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
皮膚擦過傷	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
皮膚損傷	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
臨床検査	2	(2.9)	2	2	(3.5)	3	0			4	(3.2)	5	4	(2.2)	5
酸素飽和度低下	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
尿量減少	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
代謝および栄養障害	7	(10.3)	7	3	(5.3)	3	0			10	(8.0)	10	10	(5.5)	10
低血糖	5	(7.4)	5	0			0			5	(4.0)	5	5	(2.8)	5
代謝性アシドーシス	1	(1.5)	1	3	(5.3)	3	0			4	(3.2)	4	4	(2.2)	4
新生児低血糖	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
神経系障害	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
顔面不全麻痺	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	12	(17.6)	13	6	(10.5)	6	5	(8.9)	5	18	(14.4)	19	23	(12.7)	24
新生児黄疸	11	(16.2)	11	6	(10.5)	6	5	(8.9)	5	17	(13.6)	17	22	(12.2)	22
低出生体重児	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
新生児体重増加不良	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
精神障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
選択的摂食障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
腎および尿路障害	1	(1.5)	1	0			1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
排尿困難	1	(1.5)	1	0			1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
生殖系および乳房障害	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
外陰腟腫脹	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(11.8)	8	7	(12.3)	7	4	(7.1)	4	15	(12.0)	15	19	(10.5)	19
新生児一過性頻呼吸	1	(1.5)	1	2	(3.5)	2	3	(5.4)	3	3	(2.4)	3	6	(3.3)	6
呼吸困難	2	(2.9)	2	2	(3.5)	2	0			4	(3.2)	4	4	(2.2)	4
新生児仮死	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
新生児呼吸不全	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2

表 2.7.4.2-14 有害事象：新生児期間（安全性解析対象集団）（続き）

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
気胸	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
乳児無呼吸	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
新生児呼吸窮迫症候群	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
新生児呼吸障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	2	(2.9)	2	1	(1.8)	1	0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
皮膚乾燥	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
湿疹	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
皮膚びらん	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
外科および内科処置	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
感染予防	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
血管障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
循環虚脱	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

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 7.1.14］から引用

2　副作用

新生児の副作用の発現率を表 2.7.4.2-15 に示した。

000261 試験に副作用は認められなかった。

000262 試験の本剤群の 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。

表 2.7.4.2-15 副作用：新生児期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=68)			000262 DVI (N=57)			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
副作用	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
代謝および栄養障害	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
代謝性アシドーシス	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

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 7.1.20］から引用

2.7.4.2.1.2 死亡

本剤の国内試験において、妊婦、胎児及び新生児の死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 全試験期間

全試験期間の重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4.2-16 に示した。

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。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、新生児黄疸 11.8%（8/68 例）、分娩過程停止 5.9%（4/68 例）であった。

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。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群では胎児機能不全心拍パターン 12.3%（7/57 例）、新生児黄疸 10.5%（6/57 例）、分娩過程停止 5.3%（3/57 例）、分娩停止 3.5%（2/57 例）、プラセボ群では分娩過程停止 7.1%（4/56 例）、分娩停止 7.1%（4/56 例）、胎児機能不全心拍パターン 5.4%（3/56 例）であった。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の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。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 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、本剤併合群で胎児機能不全心拍パターン 5.6%（7/125 例）、分娩過程停止 5.6%（7/125 例）、分娩停止 1.6%（2/125 例）、分娩誘発不成功 1.6%（2/125 例）であった。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 000262 試験の 1 例に発現した胎児機能不全心拍パターンのみであり、その他の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。

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象：全試験期間（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
重篤な有害事象	20	(29.4)	27	22	(38.6)	25	18	(32.1)	18	42	(33.6)	52	60	(33.1)	70
血液およびリンパ系障害	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
貧血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
妊娠貧血貧血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
心臓障害	0			7	(12.3)	7	3	(5.4)	3	7	(5.6)	7	10	(5.5)	10
胎児機能不全心拍パターン	0			7	(12.3)	7	3	(5.4)	3	7	(5.6)	7	10	(5.5)	10
先天性、家族性および遺伝性障害	0			1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	1	(0.8)	1	3	(1.7)	3
陰嚢水瘤	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
四肢奇形	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
胃腸障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
吐血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
肝胆道系障害	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
新生児高ビリルビン血症	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
感染症および寄生虫症	2	(2.9)	2	1	(1.8)	1	0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
羊膜腔感染	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
感染	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子宮内感染	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	2	(1.6)	2	4	(2.2)	4
動脈損傷	1	(1.5)	1	0			1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
会陰損傷	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
処置後血腫	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
臨床検査	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胎児心拍数異常	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）（続き）

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	15	(22.1)	17	12	(21.1)	12	9	(16.1)	9	27	(21.6)	29	36	(19.9)	38
新生児黄疸	8	(11.8)	8	6	(10.5)	6	1	(1.8)	1	14	(11.2)	14	15	(8.3)	15
分娩過程停止	4	(5.9)	4	3	(5.3)	3	4	(7.1)	4	7	(5.6)	7	11	(6.1)	11
分娩停止	0			2	(3.5)	2	4	(7.1)	4	2	(1.6)	2	6	(3.3)	6
分娩誘発不成功	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
低出生体重児	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
新生児体重増加不良	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
分娩後出血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
肩甲難産	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
精神障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
選択的摂食障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.5)	1	3	(5.3)	3	0			4	(3.2)	4	4	(2.2)	4
乳児無呼吸	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
新生児仮死	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
新生児呼吸不全	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
気胸	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
外科および内科処置	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
感染予防	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1

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 7.1.47］から引用

2.7.4.2.1.3.2 適用期間

適用期間の重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4.2-17 に示した。

000261 試験では適用期間に重篤な有害事象は発現しなかった。

000262 試験の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。1 例は初産婦（ベースラインの BS≥3）であり、重度の胎児機能不全心拍パターンの発現により、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 例も初産婦（ベースラインの BS≤2）であり、中等度の胎児機能不全心拍パターンが治験薬抜去後 12 分に発現し、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た。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の本剤併合群の適用期間の重篤な有害事象の発現率は、1.6%（2/125 例）であった。

表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象：適用期間（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
重篤な有害事象	0			2	(3.5)	2	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
心臓障害	0			2	(3.5)	2	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
胎児機能不全心拍パターン	0			2	(3.5)	2	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	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 7.1.50］から引用

表 2.7.4.2-18 重篤な有害事象の要約：適用期間

被験者番号	治験薬	年齢	出産回数	BS	重篤な有害事象 (MedDRA PT)	持続期間 (分)	重症度	治験薬	因果関係	転帰
000262 試験										
[redacted]	DVI	3[redacted]	0	≤2	胎児機能不全心拍パターン	113.00	中等度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	2[redacted]	0	≥3	胎児機能不全心拍パターン	62.000	重度	抜去	否定できない	回復

MedDRA/J Ver 21.0
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-23］から引用

2.7.4.2.1.3.3 治験薬抜去後分娩前期間

治験薬抜去後分娩前期間の重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4.2-19 に示した。

000261 試験では、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。

000262 試験では、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。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。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の本剤併合群の治験薬抜去後分娩前期間の重篤な有害事象の発現率は、15.2%（19/125 例）であった。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 5.6%（7/125 例）、胎児機能不全心拍パターン 4.0%（5/125 例）、分娩停止 1.6%（2/125 例）、分娩誘発不成功 1.6%（2/125 例）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。

表 2.7.4.2-19 重篤な有害事象：治験薬抜去後分娩前期間（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
重篤な有害事象	7	(10.3)	8	12	(21.1)	12	11	(19.6)	11	19	(15.2)	20	30	(16.6)	31
心臓障害	0			5	(8.8)	5	3	(5.4)	3	5	(4.0)	5	8	(4.4)	8
胎児機能不全心拍パターン	0			5	(8.8)	5	3	(5.4)	3	5	(4.0)	5	8	(4.4)	8
感染症および寄生虫症	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
羊膜腔感染	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子宮内感染	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
臨床検査	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
胎児心拍数異常	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	6	(8.8)	6	6	(10.5)	6	8	(14.3)	8	12	(9.6)	12	20	(11.0)	20
分娩過程停止	4	(5.9)	4	3	(5.3)	3	4	(7.1)	4	7	(5.6)	7	11	(6.1)	11
分娩停止	0			2	(3.5)	2	4	(7.1)	4	2	(1.6)	2	6	(3.3)	6
分娩誘発不成功	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
肩甲難産	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

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 7.1.50］から引用

表 2.7.4.2-20 重篤な有害事象の要約：治験薬抜去後分娩前期間

被験者番号	治験薬	年齢	出産回数	BS	重篤な有害事象 (MedDRA PT)	持続期間 (分)	重症度	治験薬	因果関係	転帰
000261 試験										
[redacted]	DVI	3	0	≤2	肩甲難産	0.000	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	3	0	≤2	子宮内感染	9711.0	重度	変更なし	否定できる	回復
					分娩過程停止	97.000	中等度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	3	0	≤2	分娩過程停止	7.000	軽度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	3	0	≤2	分娩過程停止	111.00	軽度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	3	0	≤2	胎児心拍数異常	95.000	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	4	0	≤2	分娩誘発不成功	103.00	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	2	0	≥3	分娩過程停止	86.000	軽度	変更なし	否定できる	回復
000262 試験										
[redacted]	DVI	4	3	≥3	胎児機能不全心拍パターン	62.000	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	3	0	≤2	分娩誘発不成功	114.00	軽度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	4	0	≤2	分娩過程停止	254.00	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	3	0	≤2	胎児機能不全心拍パターン	140.00	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	3	0	≤2	胎児機能不全心拍パターン	399.00	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	2	0	≤2	胎児機能不全心拍パターン	83.000	中等度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	2	0	≤2	分娩停止	94.000	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	3	0	≤2	分娩停止	118.00	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	4	0	≥3	羊膜腔感染	140.00	軽度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	3	0	≥3	分娩過程停止	130.00	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	3	0	≥3	分娩過程停止	127.00	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	2	0	≥3	胎児機能不全心拍パターン	94.000	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	P	4	0	≤2	胎児機能不全心拍パターン	27.000	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	P	2	0	≤2	胎児機能不全心拍パターン	56.000	軽度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	P	3	0	≤2	分娩停止	54.000	軽度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	P	3	0	≤2	分娩停止	44.000	中等度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	P	2	0	≤2	分娩停止	4.000	軽度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	P	3	0	≤2	胎児機能不全心拍パターン	100.00	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	P	3	0	≤2	分娩過程停止	69.000	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	P	3	0	≥3	分娩過程停止	180.00	軽度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	P	3	0	≥3	分娩過程停止	70.000	軽度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	P	3	0	≥3	分娩停止	87.000	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	P	3	0	≥3	分娩過程停止	86.000	軽度	変更なし	否定できる	回復

P：プラセボ
MedDRA/J Ver 21.0
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-21］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-25］から引用

2.7.4.2.1.3.4 分娩後期間

分娩後期間の重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4.2-21 に示した。

000261 試験の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。

000262 試験の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。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。

国内第Ⅲ相試験（000261、000262）の本剤併合群の分娩後期間の重篤な有害事象の発現率は、4.8%（6/125 例）であった。2 例（1.6%）以上に認められた重篤な有害事象は認められなかった。本剤併合群では貧血、妊娠貧血、動脈損傷、処置後血腫、C-反応性蛋白増加、分娩後出血が各 1 例に報告された。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。

表 2.7.4.2-21 重篤な有害事象：分娩後期間（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
重篤な有害事象	5	(7.4)	5	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	6	(4.8)	6	8	(4.4)	8
血液およびリンパ系障害	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
貧血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
妊娠貧血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.5)	1	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	2	(1.6)	2	4	(2.2)	4
動脈損傷	1	(1.5)	1	0			1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
会陰損傷	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
処置後血腫	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
臨床検査	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
分娩後出血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

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 7.1.50］から引用

表 2.7.4.2-22 重篤な有害事象の要約：分娩後期間

被験者番号	治験薬	年齢	出産回数	BS	重篤な有害事象 (MedDRA PT)	持続期間 (分)	重症度	治験薬	因果関係	転帰
000261 試験										
[redacted]	DVI	3[redacted]	0	≤2	分娩後出血	803.00	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	DVI	3[redacted]	0	≤2	C-反応性蛋白増加	7200.0	重度	変更なし	否定できる	回復中
[redacted]	DVI	3[redacted]	0	≤2	貧血	10080	中等度	変更なし	否定できる	回復中
[redacted]	DVI	3[redacted]	0	≤2	妊娠貧血	4320.0	軽度	変更なし	否定できる	未回復
[redacted]	DVI	4[redacted]	0	≥3	動脈損傷	8640.0	重度	変更なし	否定できる	回復中
000262 試験										
[redacted]	DVI	3[redacted]	0	≤2	処置後血腫	11520	中等度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	P	4[redacted]	2	≥3	動脈損傷	27360	重度	変更なし	否定できる	回復中
[redacted]	P	4[redacted]	0	≤2	会陰損傷	5760.0	重度	変更なし	否定できる	回復

P：プラセボ
MedDRA/J Ver 21.0
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-23］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-27］から引用

2.7.4.2.1.3.5 新生児期間

新生児の重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4.2-23 に示した。

000261 試験の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 試験の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）であり、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。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）の本剤併合群の新生児の重篤な有害事象の発現率は、17.6%（22/125 例）であった。2 例（1.6%）以上に認められた重篤な有害事象は新生児黄疸 11.2%（14/125 例）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。

表 2.7.4.2-23 重篤な有害事象：新生児期間（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
重篤な有害事象	12	(17.6)	14	10	(17.5)	10	5	(8.9)	5	22	(17.6)	24	27	(14.9)	29
先天性、家族性および遺伝性障害	0			1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	1	(0.8)	1	3	(1.7)	3
陰嚢水瘤	0			1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
四肢奇形	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
胃腸障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
吐血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
肝胆道系障害	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
新生児高ビリルビン血症	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
感染症および寄生虫症	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
感染	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	9	(13.2)	10	6	(10.5)	6	1	(1.8)	1	15	(12.0)	16	16	(8.8)	17
新生児黄疸	8	(11.8)	8	6	(10.5)	6	1	(1.8)	1	14	(11.2)	14	15	(8.3)	15
低出生体重児	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
新生児体重増加不良	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
精神障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
選択的摂食障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.5)	1	3	(5.3)	3	0			4	(3.2)	4	4	(2.2)	4
乳児無呼吸	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
新生児仮死	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
新生児呼吸不全	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
気胸	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
外科および内科処置	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
感染予防	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1

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 7.1.50］から引用

表 2.7.4.2-24 重篤な有害事象の要約：新生児期間

被験者番号	治験薬	年齢	出産回数	BS	重篤な有害事象 (MedDRA PT)	持続期間 (分)	重症度	治験薬	因果関係	転帰
000261 試験										
[redacted]	DVI	0	1	≥3	新生児黄疸	0.000	軽度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	DVI	0	0	≤2	新生児黄疸	10080	軽度	NA	否定できる	回復中
[redacted]	DVI	0	0	≤2	新生児黄疸	0.000	軽度	NA	否定できる	回復中
[redacted]	DVI	0	0	≤2	吐血	0.000	軽度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	DVI	0	0	≤2	感染	7200.0	中等度	NA	否定できる	回復中
					新生児呼吸不全	7200.0	中等度	NA	否定できる	回復中
[redacted]	DVI	0	0	≤2	選択的摂食障害	5760.0	中等度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	DVI	0	0	≤2	新生児黄疸	0.000	中等度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	DVI	0	0	≤2	新生児黄疸	4320.0	中等度	NA	否定できる	未回復
					低出生体重児	7200.0	中等度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	DVI	0	0	≤2	新生児体重増加不良	4320.0	軽度	NA	否定できる	回復中
[redacted]	DVI	0	0	≥3	新生児黄疸	0.000	軽度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	DVI	0	0	≥3	新生児黄疸	1440.0	中等度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	DVI	0	0	≥3	新生児黄疸	4320.0	中等度	NA	否定できる	未回復
000262 試験										
[redacted]	DVI	0	1	≥3	新生児黄疸	0.000	中等度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	DVI	0	3	≥3	新生児仮死	10080	重度	NA	否定できる	回復
[redacted]	DVI	0	0	≤2	新生児黄疸	0.000	軽度	NA	否定できる	回復中
[redacted]	DVI	0	0	≤2	新生児黄疸	0.000	軽度	NA	否定できる	回復中
[redacted]	DVI	0	0	≤2	陰嚢水瘤	2880.0	軽度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	DVI	0	0	≤2	新生児黄疸	1650.0	軽度	NA	否定できる	回復
[redacted]	DVI	0	0	≤2	乳児無呼吸	5760.0	軽度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	DVI	0	0	≥3	新生児黄疸	2880.0	中等度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	DVI	0	0	≥3	新生児黄疸	8640.0	軽度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	DVI	0	0	≥3	気胸	1184.0	中等度	NA	否定できる	回復
[redacted]	P	0	0	≤2	陰嚢水瘤	5760.0	軽度	NA	否定できる	回復中
[redacted]	P	0	0	≤2	四肢奇形	0.000	重度	NA	否定できる	回復
[redacted]	P	0	0	≤2	新生児高ビリルビン血症	0.000	軽度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	P	0	0	≥3	新生児黄疸	2880.0	中等度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	P	0	0	≥3	感染予防	7200.0	軽度	NA	否定できる	未回復

P：プラセボ
MedDRA/J Ver 21.0
NA：該当せず
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-25］から引用
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-29］から引用

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 中止に至った有害事象

本剤の国内試験において、試験の中止に至った有害事象は認められなかった。本剤の適用中止（抜去）に至った有害事象は 3 例に発現し、重度の胎児機能不全心拍パターン、中等度の胎児頻脈、重度の胎児心拍数異常の発現により治験薬を抜去した。

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、その後経腟分娩に至った。

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。当該被験者は、本剤抜去後に帝王切開が実施され、発現し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。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。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 子宮過剰刺激

本剤の国内試験において子宮過剰刺激は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2 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 2.7.4.2-25 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）であった。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。適用期間中に認められた胎児機能不全心拍パターンの発現率は本剤併合群で 1.6%（2/125 例）であった。

表 2.7.4.2-25 注目すべき有害事象：胎児機能不全心拍パターン（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

2.7.4.2.1.5.3 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 2.7.4.2-26 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 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 2.7.4.2-26 注目すべき有害事象：胎児に影響する異常分娩（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

2.7.4.2.1.6　有害事象のまとめ

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 試験の適用期間で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 試験において、プラセボ群で有害事象の発現は認められず、本剤群での有害事象の発現例数及び発現件数はプラセボ群に比べ多かったが、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なく、本剤群のみに特有の有害事象が発現している傾向は認められなかった。

000261 試験及び 000262 試験の治験薬抜去後分娩前期間で認められた有害事象も通常の分娩でも認められるものであり、多くの有害事象は、発現前に追加処置が実施されており、本剤との因果関係は否定できると判断された。また、000262 試験において、本剤群とプラセボ群での有害事象の発現例数及び発現件数はプラセボ群で多かった。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）〕であった。回旋異常は、狭骨盤や羊水多過症、懸垂腹、充満した直腸または膀胱等が原因と考えられており(2)、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、回旋異常が増加するとは考えられない。

000261 試験及び 000262 試験の分娩後期間の母体で認められた有害事象も通常の分娩でも認められるものであり、その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。また、000262 試験において、本剤群とプラセボ群での有害事象の発現例数は本剤群で多かったが、発現件数は同じであった。本剤群において、プラセボ群に比べ 5.0%以上発現率が高かった有害事象はなく、本剤群のみに特有の有害事象が発現している傾向は認められなかった。

000261 試験及び 000262 試験の新生児で認められた有害事象も通常の分娩でも認められるものであり、その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。また、000262 試験において、本剤群とプラセボ群での有害事象の発現例数及び発現件数は本剤群で多かった。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。

000261 試験及び 000262 試験で認められた代謝性アシドーシスは 3 例（本剤群）に発現した。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、経腟分娩にて児の娩出に至った（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(3)、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。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述、個々の有害事象の因果関係の評価は、［2.7.6 個々の試験のまとめ］に記載した。

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　　臨床検査値

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、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。

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本剤併合群の血液学的検査に関連した有害事象の発現率は、貧血 28.8%（36/125 例）、鉄欠乏性貧血 4.0%（5/125 例）、妊娠貧血 0.8%（1/125 例）であった。

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）の併合安全性解析対象集団における本剤併合群の血液生化学検査に関連した有害事象の発現率は、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が各 0.8%（1/125 例）であった。

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なかった。

2.7.4.4　　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　　バイタルサイン

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。

000262 試験では、バイタルサインに関連した有害事象として、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。

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。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本剤併合群のバイタルサインに関連した有害事象の発現率は、発熱 7.2%（9/125 例）、血圧上昇 4.0%（5/125 例）、妊娠高血圧 1.6%（2/125 例）、高血圧 1.6%（2/125 例）であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない事象として、発熱 1.6%（2/125 例）、血圧上昇及び妊娠高血圧が各 0.8%（1/125 例）に認められた。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。

2.7.4.4.2　　アプガースコア

アプガースコアの要約統計量を表 2.7.4.4-1 に示した。

000261 試験では、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。

000262 試験では、新生児のアプガースコア 5 分値は、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。

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本剤併合群の新生児のアプガースコア 5 分値は、本剤併合群 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。アプガースコアについて、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なかった。

表 2.7.4.4-1　アプガースコア（安全性解析対象集団）

	000261	000262		併合	
	DVI (N=68)	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	DVI 併合 (N=125)	計# (N=181)
アプガースコア 1 分値					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	8.3 (0.99)	8.0 (1.38)	8.0 (0.52)	8.1 (1.18)	8.1 (1.02)
Median	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Min;max	2;10	1;10	6;9	1;10	1;10
アプガースコア 5 分値					
n	68	57	56	125	181
Mean (SD)	9.1 (0.53)	9.1 (0.55)	9.1 (0.50)	9.1 (0.53)	9.1 (0.52)
Median	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Min;max	7;10	7;10	8;10	7;10	7;10

N：被験者数
#：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 7.3.13］から引用

2.7.4.4.3　　臍帯動脈の pH 評価

臍帯動脈の pH 評価を表 2.7.4.4-2 に示した。

000261 試験の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。

000262 試験の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。

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本剤併合群の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）であった。

表 2.7.4.4-2　臍帯動脈の pH 評価（安全性解析対象集団）

	000261	000262		併合	
	DVI (N=68)	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	DVI 併合 (N=125)	計# (N=181)
pH					
n	68	57	55	125	180
Mean (SD)	7.3110 (0.05907)	7.2613 (0.07996)	7.2871 (0.06396)	7.2883 (0.07341)	7.2880 (0.07048)
Median	7.3120	7.2670	7.2880	7.2950	7.2915
Min;max	7.094;7.446	7.042;7.419	7.083;7.393	7.042;7.446	7.042;7.446
pH value category, n (%)					
7.0 ≤ and <7.1	1 (1.5)	3 (5.3)	1 (1.8)	4 (3.2)	5 (2.8)
7.1 ≤ and <7.2		6 (10.5)	4 (7.3)	6 (4.8)	10 (5.6)
≥7.2	67 (98.5)	48 (84.2)	50 (90.9)	115 (92.0)	165 (91.7)
All	68 (100.0)	57 (100.0)	55 (100.0)	125 (100.0)	180 (100.0)

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
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.3.16］から引用

2.7.4.4.4 NICU への入室率

NICU への入室率を表 2.7.4.4-3 に示した。

000261 試験では、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、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）の併合安全性解析対象集団における本剤併合群の NICU への 24 時間以上の入室率は 8.0%（10/125 例）であった。NICU への入室率について、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なかった。

表 2.7.4.4-3 NICU への入室率

	000261	000262		併合	
	DVI (N=68)	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	DVI 併合 (N=125)	計# (N=181)
NICU への入室率, n (%)					
Yes	8 (11.8)	4 (7.0)	3 (5.4)	12 (9.6)	15 (8.3)
No	60 (88.2)	53 (93.0)	53 (94.6)	113 (90.4)	166 (91.7)
All	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)
NICU へ 24 時間以上の入室率, n (%)					
Yes	6 (8.8)	4 (7.0)	3 (5.4)	10 (8.0)	13 (7.2)
No	62 (91.2)	53 (93.0)	53 (94.6)	115 (92.0)	168 (92.8)
All	68 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	125 (100.0)	181 (100.0)

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
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.3.37］から引用

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では出産歴別及びベースラインの BS 別の発現率について記載した。

2.7.4.5.1.1 出産歴

出産歴別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.5-1 に示した。

000261 試験では、本剤群の初産婦の有害事象発現率は 95.7%（44/46 例）、経産婦では 95.5%（21/22 例）、副作用発現率はそれぞれ 10.9%（5/46 例）及び 4.5%（1/22 例）であった。

000262 試験では、本剤群の初産婦の有害事象発現率は 95.7%（45/47 例）、経産婦では 80.0%（8/10 例）、副作用発現率はそれぞれ 10.6%（5/47 例）及び 0%（0/10 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、本剤併合群の初産婦の有害事象発現率は 95.7%（89/93 例）、経産婦では 90.6%（29/32 例）、副作用発現率はそれぞれ 10.8%（10/93 例）及び 3.1%（1/32 例）であった。

有害事象発現率及び副作用発現率はいずれも経産婦で若干低かったが、000262 試験のプラセボ群の有害事象発現率も同様の傾向であることから、本剤適用に伴う差ではないと考えられる。したがって出産歴による特定の部分集団における有害事象及び副作用の発現状況に傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-1　出産歴別の有害事象及び副作用発現率（安全性解析対象集団）

		000261 DVI			000262 DVI			000262 プラセボ			併合 DVI 併合			併合 計#		
		n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
初産婦		N=46			N=47			N=44			N=93			N=137		
	有害事象	44	(95.7)	180	45	(95.7)	155	42	(95.5)	145	89	(95.7)	335	131	(95.6)	480
	副作用	5	(10.9)	6	5	(10.6)	7	0			10	(10.8)	13	10	(7.3)	13
経産婦		N=22			N=10			N=12			N=32			N=44		
	有害事象	21	(95.5)	34	8	(80.0)	26	10	(83.3)	24	29	(90.6)	60	39	(88.6)	84
	副作用	1	(4.5)	1	0			0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1

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
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.12、7.1.18］から引用

2.7.4.5.1.2　　ベースラインの BS

ベースラインの BS 別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.5-1 に示した。

000261 試験では、本剤群のベースラインの BS≤2 であった被験者の有害事象発現率は 93.8%（30/32 例）、ベースラインの BS≥3 であった被験者では 97.2%（35/36 例）、副作用発現率はそれぞれ 6.3%（2/32 例）及び 11.1%（4/36 例）であった。

000262 試験では、本剤群のベースラインの BS≤2 であった被験者の有害事象発現率は 96.7%（29/30 例）、ベースラインの BS≥3 であった被験者では 88.9%（24/27 例）、副作用発現率はそれぞれ 6.7%（2/30 例）及び 11.1%（3/27 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、本剤併合群のベースラインの BS≤2 であった被験者の有害事象発現率は 95.2%（59/62 例）、ベースラインの BS≥3 であった被験者では 93.7%（59/63 例）、副作用発現率はそれぞれ 6.5%（4/62 例）及び 11.1%（7/63 例）であった。有害事象発現率及び副作用発現率は同程度であり、ベースラインの BS で層別した特定の部分集団で、有害事象及び副作用の発現状況に傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-2　ベースラインの BS 別の有害事象及び副作用発現率（安全性解析対象集団）

		000261 DVI			000262 DVI			000262 プラセボ			併合 DVI 併合			併合 計#		
		n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
BS≤2			N=32			N=30			N=29			N=62			N=91	
	有害事象	30	(93.8)	132	29	(96.7)	96	26	(89.7)	96	59	(95.2)	228	85	(93.4)	324
	副作用	2	(6.3)	3	2	(6.7)	2	0	(0.0)	0	4	(6.5)	5	4	(4.4)	5
BS≥3			N=36			N=27			N=27			N=63			N=90	
	有害事象	35	(97.2)	82	24	(88.9)	85	26	(96.3)	73	59	(93.7)	167	85	(94.4)	240
	副作用	4	(11.1)	4	3	(11.1)	5	0	(0.0)	0	7	(11.1)	9	7	(7.8)	9

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
［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Table 7.1.13、7.1.19］から引用

2.7.4.5.2 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。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用を検討した試験は実施していないが、プロスタグランジン（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。

2.7.4.5.4 妊婦、産婦、授乳婦に対する使用

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。

2.7.4.5.5 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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

国内外の臨床試験及び市販後の使用経験において、薬物乱用に該当する報告はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤投与後の離脱症状及び反跳現象に該当する報告はない。

2.7.4.5.8 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。

2.7.4.6 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。

2.7.4.7 海外試験で報告された安全性との比較（参考資料）

海外でこれまで実施された本剤の臨床試験で報告されている非日本人における有害事象の発現率及び発現内容と国内試験の日本人における有害事象の発現率及び発現内容は同様であった。

本申請に際し、参考資料とした臨床試験のうち、解析報告書が入手可能であった Controlled Therapeutics 社が実施した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 試験の有害事象及び副作用の発現率は以下の通りであった。

MISO-OBS-004 試験での本剤の有害事象の発現率は、母体／胎児で 65.1%（284/436 例）、分娩後の母体で 26.6%（116/436 例）、新生児で 27.3%（119/436 例）であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現率は、母体／胎児で 34.2%（149/436 例）、分娩後の母体で 2.5%（11/436 例）、新生児で 2.8%（12/436 例）であった。MISO-OBS-004 試験で注目すべき有害事象として定義された事象のうち、直ちに臨床的処置が必要となる胎児機能不全（当該試験の報告では、胎児機能不全心拍パターンとしても報告されている）が 38.3%（167/436 例）、子宮頻収縮が 18.6%（81/436 例）に発現した。国内第Ⅲ相試験の注目すべき有害事象の該当する子宮過剰刺激が 6.4%（28/436 例）、胎児に影響する異常分娩が 6.4%（28/436 例）に認められた［2.7.6.11 個々の試験のまとめ］。

MISO-OBS-303 試験での本剤の有害事象の発現率は、母体／胎児で 54.6%（371/680 例）、分娩後の母体で 21.2%（144/680 例）、新生児で 58.1%（395/680 例）であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象（副作用）の発現率は、母体／胎児で 4.3%（29/680 例）であり、分娩後の母体で 0.1%（1/680 例）、新生児では 0.1%（1/680 例）であった。MISO-OBS-303 試験で注目すべき有害事象として定義された事象のうち、波形分類 II に該当する胎児心拍数波形（有害事象として報告された用語）は 25.7%（175/680 例）に発現した。波形分類Ⅲに該当する胎児心拍数波形（有害事象として報告された用語）は 0.7%（5/680 例）であった。子宮頻収縮（有害事象として報告された用語）が 4.0%（27/680 例）に発現した。国内第Ⅲ相試験の注目すべき有害事象の該当する胎児に影響する異常分娩が 2.8%（19/680 例）に認められた［2.7.6.12 個々の試験のまとめ］。

過去に海外で実施された本剤の臨床試験では、医療環境や有害事象の定義及び分類が異なることから、安全性について直接的な比較はできないものの、国内第Ⅲ相試験で得られた安全性プロファイルは、海外で実施された臨床試験のうち主要な試験で報告されている本剤の安全性プロファイルと違いはないものと考えられる。

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-1 重度の有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）

	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
重度の有害事象	8	(11.8)	13	11	(19.3)	13	8	(14.3)	8	19	(15.2)	26	27	(14.9)	34
血液およびリンパ系障害	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
貧血	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
心臓障害	0			6	(10.5)	6	3	(5.4)	3	6	(4.8)	6	9	(5.0)	9
胎児機能不全心拍パターン	0			6	(10.5)	6	3	(5.4)	3	6	(4.8)	6	9	(5.0)	9
先天性、家族性および遺伝性障害	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
四肢奇形	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
感染症および寄生虫症	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
羊膜腔感染	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子宮内感染	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.5)	1	0			2	(3.6)	2	1	(0.8)	1	3	(1.7)	3
動脈損傷	1	(1.5)	1	0			1	(1.8)	1	1	(0.8)	1	2	(1.1)	2
会陰損傷	0			0			1	(1.8)	1	0			1	(0.6)	1
臨床検査	3	(4.4)	3	0			0			3	(2.4)	3	3	(1.7)	3
胎児心拍数異常	2	(2.9)	2	0			0			2	(1.6)	2	2	(1.1)	2
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	2	(2.9)	4	6	(10.5)	6	2	(3.6)	2	8	(6.4)	10	10	(5.5)	12
分娩過程停止	0			3	(5.3)	3	1	(1.8)	1	3	(2.4)	3	4	(2.2)	4
分娩停止	0			2	(3.5)	2	1	(1.8)	1	2	(1.6)	2	3	(1.7)	3
分娩誘発不成功	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
分娩後出血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
遷延分娩	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
肩甲難産	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子宮収縮異常	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

表 2.7.4.8-1　重度の有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）（続き）

	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	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
生殖系および乳房障害	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
子宮出血	1	(1.5)	1	0			0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1
新生児仮死	0			1	(1.8)	1	0			1	(0.8)	1	1	(0.6)	1

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 7.1.41］から引用

表 2.7.4.8-2　出産歴別有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）

- 初産婦

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=46)			000262 DVI (N=47)			プラセボ (N=44)			併合 DVI 併合 (N=93)			計# (N=137)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	44	(95.7)	180	45	(95.7)	155	42	(95.5)	145	89	(95.7)	335	131	(95.6)	480
血液およびリンパ系障害	19	(41.3)	19	20	(42.6)	20	16	(36.4)	16	39	(41.9)	39	55	(40.1)	55
貧血	15	(32.6)	15	18	(38.3)	18	16	(36.4)	16	33	(35.5)	33	49	(35.8)	49
鉄欠乏性貧血	3	(6.5)	3	1	(2.1)	1	0			4	(4.3)	4	4	(2.9)	4
妊娠貧血	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
白血球増加症	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
心臓障害	8	(17.4)	8	16	(34.0)	18	12	(27.3)	15	24	(25.8)	26	36	(26.3)	41
胎児機能不全心拍パターン	5	(10.9)	5	12	(25.5)	12	11	(25.0)	14	17	(18.3)	17	28	(20.4)	31
胎児一過性徐脈異常	2	(4.3)	2	4	(8.5)	5	1	(2.3)	1	6	(6.5)	7	7	(5.1)	8
動悸	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
上室性期外収縮	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1	2	(4.5)	2	2	(2.2)	2	4	(2.9)	4
陰嚢水瘤	0			1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	1	(1.1)	1	2	(1.5)	2
停留精巣	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
四肢奇形	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
眼障害	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
眼脂	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
胃腸障害	15	(32.6)	18	13	(27.7)	14	12	(27.3)	16	28	(30.1)	32	40	(29.2)	48
便秘	6	(13.0)	6	8	(17.0)	8	10	(22.7)	10	14	(15.1)	14	24	(17.5)	24
痔核	4	(8.7)	4	5	(10.6)	5	3	(6.8)	3	9	(9.7)	9	12	(8.8)	12
嘔吐	4	(8.7)	4	0			1	(2.3)	1	4	(4.3)	4	5	(3.6)	5
腹部膨満	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
肛門脱	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
下痢	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
消化不良	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
消化管運動低下	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
吐血	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
悪心	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=46) n	(%)	E	000262 DVI (N=47) n	(%)	E	プラセボ (N=44) n	(%)	E	併合 DVI 併合 (N=93) n	(%)	E	計# (N=137) n	(%)	E
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(13.0)	6	4	(8.5)	4	2	(4.5)	2	10	(10.8)	10	12	(8.8)	12
発熱	6	(13.0)	6	3	(6.4)	3	1	(2.3)	1	9	(9.7)	9	10	(7.3)	10
炎症	0			1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	1	(1.1)	1	2	(1.5)	2
肝胆道系障害	0			1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	1	(1.1)	1	2	(1.5)	2
新生児高ビリルビン血症	0			1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	1	(1.1)	1	2	(1.5)	2
感染症および寄生虫症	4	(8.7)	7	5	(10.6)	6	4	(9.1)	4	9	(9.7)	13	13	(9.5)	17
子宮内感染	2	(4.3)	2	3	(6.4)	3	0			5	(5.4)	5	5	(3.6)	5
羊膜腔感染	2	(4.3)	2	1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	3	(3.2)	3	4	(2.9)	4
新生児感染	0			1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	1	(1.1)	1	2	(1.5)	2
膀胱炎	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
感染	1	(2.2)	2	0			0			1	(1.1)	2	1	(0.7)	2
口腔ヘルペス	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
全身性感染	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
子宮感染	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	7	(15.2)	7	8	(17.0)	9	5	(11.4)	6	15	(16.1)	16	20	(14.6)	22
会陰損傷	3	(6.5)	3	3	(6.4)	3	2	(4.5)	2	6	(6.5)	6	8	(5.8)	8
処置による疼痛	1	(2.2)	1	2	(4.3)	2	1	(2.3)	1	3	(3.2)	3	4	(2.9)	4
創合併症	0			1	(2.1)	1	2	(4.5)	2	1	(1.1)	1	3	(2.2)	3
動脈損傷	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
角膜損傷	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
処置後血腫	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
術後イレウス	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
術後創合併症	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
皮膚擦過傷	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
皮膚損傷	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
臨床検査	7	(15.2)	7	5	(10.6)	7	2	(4.5)	3	12	(12.9)	14	14	(10.2)	17
胎児心拍数異常	2	(4.3)	2	3	(6.4)	3	1	(2.3)	1	5	(5.4)	5	6	(4.4)	6
血圧上昇	3	(6.5)	3	0			1	(2.3)	1	3	(3.2)	3	4	(2.9)	4

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=46)			000262 DVI (N=47)			000262 プラセボ (N=44)			併合 DVI 併合 (N=93)			併合 計# (N=137)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	1	(1.1)	1	2	(1.5)	2
尿量減少	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1	0			2	(2.2)	2	2	(1.5)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
酸素飽和度低下	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
代謝および栄養障害	6	(13.0)	6	3	(6.4)	3	0			9	(9.7)	9	9	(6.6)	9
代謝性アシドーシス	1	(2.2)	1	3	(6.4)	3	0			4	(4.3)	4	4	(2.9)	4
低血糖	3	(6.5)	3	0			0			3	(3.2)	3	3	(2.2)	3
脱水	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
新生児低血糖症	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
関節痛	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
神経系障害	2	(4.3)	2	1	(2.1)	1	2	(4.5)	2	3	(3.2)	3	5	(3.6)	5
頭痛	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	2	(2.2)	2	3	(2.2)	3
浮動性めまい	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
顔面不全麻痺	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	42	(91.3)	78	37	(78.7)	52	38	(86.4)	61	79	(84.9)	130	117	(85.4)	191
後陣痛	30	(65.2)	30	27	(57.4)	27	24	(54.5)	24	57	(61.3)	57	81	(59.1)	81
分娩後出血	10	(21.7)	10	6	(12.8)	6	10	(22.7)	10	16	(17.2)	16	26	(19.0)	26
新生児黄疸	10	(21.7)	10	5	(10.6)	5	5	(11.4)	5	15	(16.1)	15	20	(14.6)	20
分娩過程停止	5	(10.9)	5	4	(8.5)	4	5	(11.4)	5	9	(9.7)	9	14	(10.2)	14
遷延分娩	8	(17.4)	8	1	(2.1)	1	0			9	(9.7)	9	9	(6.6)	9
分娩停止	1	(2.2)	1	2	(4.3)	2	4	(9.1)	4	3	(3.2)	3	7	(5.1)	7
羊水混濁	3	(6.5)	3	0			1	(2.3)	1	3	(3.2)	3	4	(2.9)	4
児頭骨盤不均衡	3	(6.5)	3	0			0			3	(3.2)	3	3	(2.2)	3
胎位異常	0			3	(6.4)	3	0			3	(3.2)	3	3	(2.2)	3
分娩誘発不成功	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1	0			2	(2.2)	2	2	(1.5)	2
妊娠高血圧	0			1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	1	(1.1)	1	2	(1.5)	2

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=46)			000262 DVI (N=47)			プラセボ (N=44)			併合 DVI 併合 (N=93)			計# (N=137)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
陣痛	0			0			2	(4.5)	2	0			2	(1.5)	2
羊水過少	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1	0			2	(2.2)	2	2	(1.5)	2
産褥子宮復古不全	2	(4.3)	2	0			0			2	(2.2)	2	2	(1.5)	2
子宮収縮異常	0			1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	1	(1.1)	1	2	(1.5)	2
子宮筋緊張低下	0			0			2	(4.5)	2	0			2	(1.5)	2
胎児に影響する異常分娩	0			0			1	(2.3)	2	0			1	(0.7)	2
低出生体重児	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
胎盤機能不全	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
新生児体重増加不良	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
子癇前症	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
胎盤遺残または卵膜遺残	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
肩甲難産	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
横位	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
子宮筋過緊張	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
精神障害	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	2	(2.2)	2	3	(2.2)	3
不眠症	0			1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	1	(1.1)	1	2	(1.5)	2
選択的摂食障害	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
腎および尿路障害	1	(2.2)	1	0			3	(6.8)	3	1	(1.1)	1	4	(2.9)	4
排尿困難	1	(2.2)	1	0			2	(4.5)	2	1	(1.1)	1	3	(2.2)	3
尿閉	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
生殖系および乳房障害	6	(13.0)	6	4	(8.5)	5	7	(15.9)	7	10	(10.8)	11	17	(12.4)	18
子宮出血	5	(10.9)	5	3	(6.4)	3	4	(9.1)	4	8	(8.6)	8	12	(8.8)	12
子宮血腫	0			1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	1	(1.1)	1	2	(1.5)	2
乳頭障害	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
子宮弛緩	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
外陰部びらん	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
外陰膣腫脹	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=46) n	(%)	E	000262 DVI (N=47) n	(%)	E	プラセボ (N=44) n	(%)	E	併合 DVI 併合 (N=93) n	(%)	E	計# (N=137) n	(%)	E
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(17.4)	9	6	(12.8)	8	2	(4.5)	2	14	(15.1)	17	16	(11.7)	19
呼吸困難	3	(6.5)	3	2	(4.3)	2	0			5	(5.4)	5	5	(3.6)	5
新生児一過性頻呼吸	1	(2.2)	1	2	(4.3)	2	1	(2.3)	1	3	(3.2)	3	4	(2.9)	4
胸水	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1	0			2	(2.2)	2	2	(1.5)	2
気胸	0			1	(2.1)	1	1	(2.3)	1	1	(1.1)	1	2	(1.5)	2
無気肺	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
乳児無呼吸	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
新生児仮死	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
新生児呼吸窮迫症候群	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
新生児呼吸不全	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
新生児呼吸障害	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
皮膚および皮下組織障害	3	(6.5)	3	1	(2.1)	1	0			4	(4.3)	4	4	(2.9)	4
接触皮膚炎	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1	0			2	(2.2)	2	2	(1.5)	2
皮膚乾燥	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
湿疹	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
外科および内科処置	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
感染予防	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
血管障害	1	(2.2)	1	2	(4.3)	2	2	(4.5)	3	3	(3.2)	3	5	(3.6)	6
高血圧	0			2	(4.3)	2	1	(2.3)	1	2	(2.2)	2	3	(2.2)	3
循環虚脱	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
血腫	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1
低血圧	0			0			1	(2.3)	1	0			1	(0.7)	1

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 7.1.12］から引用

- 経産婦

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=22) n	(%)	E	000262 DVI (N=10) n	(%)	E	プラセボ (N=12) n	(%)	E	併合 DVI 併合 (N=32) n	(%)	E	計# (N=44) n	(%)	E
有害事象	21	(95.5)	34	8	(80.0)	26	10	(83.3)	24	29	(90.6)	60	39	(88.6)	84
血液およびリンパ系障害	1	(4.5)	1	3	(30.0)	3	6	(50.0)	6	4	(12.5)	4	10	(22.7)	10
貧血	0			3	(30.0)	3	6	(50.0)	6	3	(9.4)	3	9	(20.5)	9
鉄欠乏性貧血	1	(4.5)	1	0			0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
心臓障害	1	(4.5)	1	1	(10.0)	2	1	(8.3)	1	2	(6.3)	3	3	(6.8)	4
胎児機能不全心拍パターン	0			1	(10.0)	1	1	(8.3)	1	1	(3.1)	1	2	(4.5)	2
心筋虚血	0			1	(10.0)	1	0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
胎児頻脈	1	(4.5)	1	0			0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
眼障害	1	(4.5)	1	1	(10.0)	1	0			2	(6.3)	2	2	(4.5)	2
結膜浮腫	0			1	(10.0)	1	0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
光視症	1	(4.5)	1	0			0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
胃腸障害	5	(22.7)	6	1	(10.0)	1	3	(25.0)	3	6	(18.8)	7	9	(20.5)	10
痔核	3	(13.6)	3	0			1	(8.3)	1	3	(9.4)	3	4	(9.1)	4
便秘	1	(4.5)	1	0			1	(8.3)	1	1	(3.1)	1	2	(4.5)	2
腹部膨満	0			1	(10.0)	1	0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
下痢	0			0			1	(8.3)	1	0			1	(2.3)	1
消化管運動低下	1	(4.5)	1	0			0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
悪心	1	(4.5)	1	0			0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
感染症および寄生虫症	0			0			1	(8.3)	1	0			1	(2.3)	1
術後創感染	0			0			1	(8.3)	1	0			1	(2.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	0			1	(10.0)	1	1	(8.3)	1	1	(3.1)	1	2	(4.5)	2
動脈損傷	0			0			1	(8.3)	1	0			1	(2.3)	1
創合併症	0			1	(10.0)	1	0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
臨床検査	2	(9.1)	2	1	(10.0)	2	0			3	(9.4)	4	3	(6.8)	4
血圧上昇	1	(4.5)	1	1	(10.0)	1	0			2	(6.3)	2	2	(4.5)	2
酸素飽和度低下	1	(4.5)	1	1	(10.0)	1	0			2	(6.3)	2	2	(4.5)	2

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=22) n	(%)	E	000262 DVI (N=10) n	(%)	E	プラセボ (N=12) n	(%)	E	併合 DVI 併合 (N=32) n	(%)	E	計# (N=44) n	(%)	E
代謝および栄養障害	2	(9.1)	2	0			0			2	(6.3)	2	2	(4.5)	2
低血糖	2	(9.1)	2	0			0			2	(6.3)	2	2	(4.5)	2
神経系障害	0			1	(10.0)	1	0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
頭痛	0			1	(10.0)	1	0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	17	(77.3)	20	8	(80.0)	11	7	(58.3)	9	25	(78.1)	31	32	(72.7)	40
後陣痛	14	(63.6)	14	5	(50.0)	5	7	(58.3)	7	19	(59.4)	19	26	(59.1)	26
分娩後出血	3	(13.6)	3	4	(40.0)	4	2	(16.7)	2	7	(21.9)	7	9	(20.5)	9
新生児黄疸	1	(4.5)	1	1	(10.0)	1	0			2	(6.3)	2	2	(4.5)	2
妊娠高血圧	0			1	(10.0)	1	0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
羊水過少	1	(4.5)	1	0			0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
遷延分娩	1	(4.5)	1	0			0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
生殖系および乳房障害	0			1	(10.0)	1	0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
外陰膣腫脹	0			1	(10.0)	1	0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.5)	1	1	(10.0)	1	3	(25.0)	3	2	(6.3)	2	5	(11.4)	5
新生児一過性頻呼吸	0			0			2	(16.7)	2	0			2	(4.5)	2
咳嗽	0			0			1	(8.3)	1	0			1	(2.3)	1
新生児仮死	0			1	(10.0)	1	0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
新生児呼吸不全	1	(4.5)	1	0			0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
皮膚および皮下組織障害	0			2	(20.0)	2	0			2	(6.3)	2	2	(4.5)	2
そう痒症	0			1	(10.0)	1	0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
皮膚びらん	0			1	(10.0)	1	0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1

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 7.1.12］から引用

表 2.7.4.8-3　出産歴別副作用：全試験期間（安全性解析対象集団）

- 初産婦

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=46)			000262 DVI (N=47)			000262 プラセボ (N=44)			併合 DVI 併合 (N=93)			併合 計# (N=137)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
副作用	5	(10.9)	6	5	(10.6)	7	0			10	(10.8)	13	10	(7.3)	13
心臓障害	1	(2.2)	1	2	(4.3)	2	0			3	(3.2)	3	3	(2.2)	3
胎児機能不全心拍パターン	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1	0			2	(2.2)	2	2	(1.5)	2
胎児一過性徐脈異常	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
胃腸障害	1	(2.2)	1	1	(2.1)	1	0			2	(2.2)	2	2	(1.5)	2
腹部膨満	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
悪心	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(4.3)	2	0			0			2	(2.2)	2	2	(1.5)	2
発熱	2	(4.3)	2	0			0			2	(2.2)	2	2	(1.5)	2
臨床検査	2	(4.3)	2	0			0			2	(2.2)	2	2	(1.5)	2
血圧上昇	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
胎児心拍数異常	1	(2.2)	1	0			0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
代謝および栄養障害	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
代謝性アシドーシス	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	0			2	(4.3)	2	0			2	(2.2)	2	2	(1.5)	2
妊娠高血圧	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
子宮収縮異常	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
生殖系および乳房障害	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1
子宮出血	0			1	(2.1)	1	0			1	(1.1)	1	1	(0.7)	1

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 7.1.18］から引用

- 経産婦

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=22)			000262 DVI (N=10)			000262 プラセボ (N=12)			併合 DVI 併合 (N=32)			併合 計# (N=44)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
副作用	1	(4.5)	1	0			0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
心臓障害	1	(4.5)	1	0			0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1
胎児頻脈	1	(4.5)	1	0			0			1	(3.1)	1	1	(2.3)	1

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 7.1.18］から引用

表 2.7.4.8-4　ベースライン BS 別有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）

ベースライン BS≤2

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=32)			000262 DVI (N=30)			プラセボ (N=29)			併合 DVI 併合 (N=62)			計# (N=91)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	30	(93.8)	132	29	(96.7)	96	26	(89.7)	96	59	(95.2)	228	85	(93.4)	324
血液およびリンパ系障害	13	(40.6)	13	13	(43.3)	13	13	(44.8)	13	26	(41.9)	26	39	(42.9)	39
貧血	9	(28.1)	9	13	(43.3)	13	13	(44.8)	13	22	(35.5)	22	35	(38.5)	35
鉄欠乏性貧血	3	(9.4)	3	0			0			3	(4.8)	3	3	(3.3)	3
妊娠貧血	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
心臓障害	4	(12.5)	4	7	(23.3)	9	9	(31.0)	12	11	(17.7)	13	20	(22.0)	25
胎児機能不全心拍パターン	2	(6.3)	2	7	(23.3)	7	9	(31.0)	12	9	(14.5)	9	18	(19.8)	21
胎児一過性徐脈異常	1	(3.1)	1	1	(3.3)	2	0			2	(3.2)	3	2	(2.2)	3
上室性期外収縮	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(3.1)	1	1	(3.3)	1	2	(6.9)	2	2	(3.2)	2	4	(4.4)	4
陰嚢水瘤	0			1	(3.3)	1	1	(3.4)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
停留精巣	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
四肢奇形	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
胃腸障害	14	(43.8)	16	6	(20.0)	6	8	(27.6)	12	20	(32.3)	22	28	(30.8)	34
便秘	3	(9.4)	3	3	(10.0)	3	7	(24.1)	7	6	(9.7)	6	13	(14.3)	13
痔核	4	(12.5)	4	2	(6.7)	2	3	(10.3)	3	6	(9.7)	6	9	(9.9)	9
嘔吐	4	(12.5)	4	0			1	(3.4)	1	4	(6.5)	4	5	(5.5)	5
消化管運動低下	2	(6.3)	2	0			0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
腹部膨満	0			1	(3.3)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
肛門脱	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
消化不良	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
吐血	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
悪心	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(12.5)	4	3	(10.0)	3	1	(3.4)	1	7	(11.3)	7	8	(8.8)	8
発熱	4	(12.5)	4	2	(6.7)	2	0			6	(9.7)	6	6	(6.6)	6
炎症	0			1	(3.3)	1	1	(3.4)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=32)			000262 DVI (N=30)			000262 プラセボ (N=29)			併合 DVI 併合 (N=62)			併合 計# (N=91)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
肝胆道系障害	0			1	(3.3)	1	1	(3.4)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
新生児高ビリルビン血症	0			1	(3.3)	1	1	(3.4)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
感染症および寄生虫症	4	(12.5)	7	4	(13.3)	5	1	(3.4)	1	8	(12.9)	12	9	(9.9)	13
子宮内感染	2	(6.3)	2	3	(10.0)	3	0			5	(8.1)	5	5	(5.5)	5
羊膜腔感染	2	(6.3)	2	0			0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
新生児感染	0			1	(3.3)	1	1	(3.4)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
感染	1	(3.1)	2	0			0			1	(1.6)	2	1	(1.1)	2
全身性感染	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
子宮感染	0			1	(3.3)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	4	(12.5)	4	7	(23.3)	8	2	(6.9)	3	11	(17.7)	12	13	(14.3)	15
会陰損傷	2	(6.3)	2	3	(10.0)	3	1	(3.4)	1	5	(8.1)	5	6	(6.6)	6
処置による疼痛	0			1	(3.3)	1	1	(3.4)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
角膜損傷	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
処置後血腫	0			1	(3.3)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
術後イレウス	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
術後創合併症	0			1	(3.3)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
皮膚擦過傷	0			1	(3.3)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
皮膚損傷	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
創合併症	0			1	(3.3)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
臨床検査	6	(18.8)	6	5	(16.7)	7	1	(3.4)	1	11	(17.7)	13	12	(13.2)	14
胎児心拍数異常	1	(3.1)	1	3	(10.0)	3	0			4	(6.5)	4	4	(4.4)	4
血圧上昇	3	(9.4)	3	0			0			3	(4.8)	3	3	(3.3)	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(3.3)	1	1	(3.4)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
尿量減少	1	(3.1)	1	1	(3.3)	1	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0			1	(3.3)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
酸素飽和度低下	0			1	(3.3)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=32) n	(%)	E	000262 DVI (N=30) n	(%)	E	プラセボ (N=29) n	(%)	E	併合 DVI 併合 (N=62) n	(%)	E	計# (N=91) n	(%)	E
代謝および栄養障害	8	(25.0)	8	1	(3.3)	1	0			9	(14.5)	9	9	(9.9)	9
低血糖	5	(15.6)	5	0			0			5	(8.1)	5	5	(5.5)	5
代謝性アシドーシス	1	(3.1)	1	1	(3.3)	1	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
脱水	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
新生児低血糖症	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
神経系障害	1	(3.1)	1	0			1	(3.4)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
浮動性めまい	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
顔面不全麻痺	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	28	(87.5)	51	26	(86.7)	36	21	(72.4)	35	54	(87.1)	87	75	(82.4)	122
後陣痛	20	(62.5)	20	20	(66.7)	20	15	(51.7)	15	40	(64.5)	40	55	(60.4)	55
分娩後出血	6	(18.8)	6	3	(10.0)	3	6	(20.7)	6	9	(14.5)	9	15	(16.5)	15
新生児黄疸	5	(15.6)	5	3	(10.0)	3	1	(3.4)	1	8	(12.9)	8	9	(9.9)	9
分娩過程停止	4	(12.5)	4	2	(6.7)	2	1	(3.4)	1	6	(9.7)	6	7	(7.7)	7
分娩停止	1	(3.1)	1	2	(6.7)	2	3	(10.3)	3	3	(4.8)	3	6	(6.6)	6
遷延分娩	5	(15.6)	5	1	(3.3)	1	0			6	(9.7)	6	6	(6.6)	6
羊水過少	2	(6.3)	2	1	(3.3)	1	0			3	(4.8)	3	3	(3.3)	3
児頭骨盤不均衡	2	(6.3)	2	0			0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
分娩誘発不成功	1	(3.1)	1	1	(3.3)	1	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
胎位異常	0			2	(6.7)	2	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
妊娠高血圧	0			1	(3.3)	1	1	(3.4)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
陣痛	0			0			2	(6.9)	2	0			2	(2.2)	2
羊水混濁	2	(6.3)	2	0			0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
低出生体重児	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
胎盤機能不全	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
新生児体重増加不良	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
子癇前症	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
肩甲難産	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
横位	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
子宮収縮異常	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
子宮筋過緊張	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
子宮筋緊張低下	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
精神障害	1	(3.1)	1	1	(3.3)	1	1	(3.4)	1	2	(3.2)	2	3	(3.3)	3
不眠症	0			1	(3.3)	1	1	(3.4)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
選択的摂食障害	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=32) n	(%)	E	000262 DVI (N=30) n	(%)	E	プラセボ (N=29) n	(%)	E	併合 DVI 併合 (N=62) n	(%)	E	計# (N=91) n	(%)	E
腎および尿路障害	1	(3.1)	1	0			2	(6.9)	2	1	(1.6)	1	3	(3.3)	3
排尿困難	1	(3.1)	1	0			1	(3.4)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
尿閉	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
生殖系および乳房障害	5	(15.6)	5	1	(3.3)	1	6	(20.7)	6	6	(9.7)	6	12	(13.2)	12
子宮出血	4	(12.5)	4	1	(3.3)	1	3	(10.3)	3	5	(8.1)	5	8	(8.8)	8
乳頭障害	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
子宮弛緩	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
子宮血腫	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
外陰部びらん	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(18.8)	7	1	(3.3)	1	4	(13.8)	4	7	(11.3)	8	11	(12.1)	12
新生児一過性頻呼吸	1	(3.1)	1	0			2	(6.9)	2	1	(1.6)	1	3	(3.3)	3
新生児呼吸不全	2	(6.3)	2	0			0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
咳嗽	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
呼吸困難	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
乳児無呼吸	0			1	(3.3)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
新生児仮死	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
胸水	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
気胸	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1
新生児呼吸障害	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
皮膚および皮下組織障害	2	(6.3)	2	1	(3.3)	1	0			3	(4.8)	3	3	(3.3)	3
接触皮膚炎	0			1	(3.3)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
皮膚乾燥	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
湿疹	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
血管障害	1	(3.1)	1	2	(6.7)	2	1	(3.4)	1	3	(4.8)	3	4	(4.4)	4
高血圧	0			2	(6.7)	2	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
循環虚脱	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
血腫	0			0			1	(3.4)	1	0			1	(1.1)	1

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 7.1.13］から引用

- ベースライン BS≥3

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=36)			000262 DVI (N=27)			000262 プラセボ (N=27)			併合 DVI 併合 (N=63)			併合 計# (N=90)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	35	(97.2)	82	24	(88.9)	85	26	(96.3)	73	59	(93.7)	167	85	(94.4)	240
血液およびリンパ系障害	7	(19.4)	7	10	(37.0)	10	9	(33.3)	9	17	(27.0)	17	26	(28.9)	26
貧血	6	(16.7)	6	8	(29.6)	8	9	(33.3)	9	14	(22.2)	14	23	(25.6)	23
鉄欠乏性貧血	1	(2.8)	1	1	(3.7)	1	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
白血球増加症	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
心臓障害	5	(13.9)	5	10	(37.0)	11	4	(14.8)	4	15	(23.8)	16	19	(21.1)	20
胎児機能不全心拍パターン	3	(8.3)	3	6	(22.2)	6	3	(11.1)	3	9	(14.3)	9	12	(13.3)	12
胎児一過性徐脈異常	1	(2.8)	1	3	(11.1)	3	1	(3.7)	1	4	(6.3)	4	5	(5.6)	5
心筋虚血	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
動悸	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
胎児頻脈	1	(2.8)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
眼障害	1	(2.8)	1	2	(7.4)	2	0			3	(4.8)	3	3	(3.3)	3
結膜浮腫	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
眼脂	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
光視症	1	(2.8)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
胃腸障害	6	(16.7)	8	8	(29.6)	9	7	(25.9)	7	14	(22.2)	17	21	(23.3)	24
便秘	4	(11.1)	4	5	(18.5)	5	4	(14.8)	4	9	(14.3)	9	13	(14.4)	13
痔核	3	(8.3)	3	3	(11.1)	3	1	(3.7)	1	6	(9.5)	6	7	(7.8)	7
下痢	0			0			2	(7.4)	2	0			2	(2.2)	2
腹部膨満	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
悪心	1	(2.8)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(5.6)	2	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1	3	(4.8)	3	4	(4.4)	4
発熱	2	(5.6)	2	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1	3	(4.8)	3	4	(4.4)	4
感染症および寄生虫症	0			1	(3.7)	1	4	(14.8)	4	1	(1.6)	1	5	(5.6)	5
羊膜腔感染	0			1	(3.7)	1	1	(3.7)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
膀胱炎	0			0			1	(3.7)	1	0			1	(1.1)	1
口腔ヘルペス	0			0			1	(3.7)	1	0			1	(1.1)	1
術後創感染	0			0			1	(3.7)	1	0			1	(1.1)	1

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=36) n	(%)	E	000262 DVI (N=27) n	(%)	E	プラセボ (N=27) n	(%)	E	併合 DVI 併合 (N=63) n	(%)	E	計# (N=90) n	(%)	E
傷害、中毒および処置合併症	3	(8.3)	3	2	(7.4)	2	4	(14.8)	4	5	(7.9)	5	9	(10.0)	9
創合併症	0			1	(3.7)	1	2	(7.4)	2	1	(1.6)	1	3	(3.3)	3
動脈損傷	1	(2.8)	1	0			1	(3.7)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
会陰損傷	1	(2.8)	1	0			1	(3.7)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
処置による疼痛	1	(2.8)	1	1	(3.7)	1	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
臨床検査	3	(8.3)	3	1	(3.7)	2	1	(3.7)	2	4	(6.3)	5	5	(5.6)	7
血圧上昇	1	(2.8)	1	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1	2	(3.2)	2	3	(3.3)	3
胎児心拍数異常	1	(2.8)	1	0			1	(3.7)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
酸素飽和度低下	1	(2.8)	1	1	(3.7)	1	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
代謝および栄養障害	0			2	(7.4)	2	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
代謝性アシドーシス	0			2	(7.4)	2	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
筋骨格系および結合組織障害	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
関節痛	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
神経系障害	1	(2.8)	1	2	(7.4)	2	1	(3.7)	1	3	(4.8)	3	4	(4.4)	4
頭痛	1	(2.8)	1	2	(7.4)	2	1	(3.7)	1	3	(4.8)	3	4	(4.4)	4
妊娠、産褥および周産期の状態	31	(86.1)	47	19	(70.4)	27	24	(88.9)	35	50	(79.4)	74	74	(82.2)	109
後陣痛	24	(66.7)	24	12	(44.4)	12	16	(59.3)	16	36	(57.1)	36	52	(57.8)	52
分娩後出血	7	(19.4)	7	7	(25.9)	7	6	(22.2)	6	14	(22.2)	14	20	(22.2)	20
新生児黄疸	6	(16.7)	6	3	(11.1)	3	4	(14.8)	4	9	(14.3)	9	13	(14.4)	13
分娩過程停止	1	(2.8)	1	2	(7.4)	2	4	(14.8)	4	3	(4.8)	3	7	(7.8)	7
遷延分娩	4	(11.1)	4	0			0			4	(6.3)	4	4	(4.4)	4
羊水混濁	1	(2.8)	1	0			1	(3.7)	1	1	(1.6)	1	2	(2.2)	2
産褥子宮復古不全	2	(5.6)	2	0			0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
胎児に影響する異常分娩	0			0			1	(3.7)	2	0			1	(1.1)	2
児頭骨盤不均衡	1	(2.8)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
胎位異常	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
妊娠高血圧	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
分娩停止	0			0			1	(3.7)	1	0			1	(1.1)	1

MedDRA SOC/ PT	000261 DVI (N=36)			000262 DVI (N=27)			000262 プラセボ (N=27)			併合 DVI 併合 (N=63)			併合 計# (N=90)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
胎盤遺残または卵膜遺残	1	(2.8)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
子宮収縮異常	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
子宮筋緊張低下	0			0			1	(3.7)	1	0			1	(1.1)	1
腎および尿路障害	0			0			1	(3.7)	1	0			1	(1.1)	1
排尿困難	0			0			1	(3.7)	1	0			1	(1.1)	1
生殖系および乳房障害	1	(2.8)	1	4	(14.8)	5	1	(3.7)	1	5	(7.9)	6	6	(6.7)	7
子宮出血	1	(2.8)	1	2	(7.4)	2	1	(3.7)	1	3	(4.8)	3	4	(4.4)	4
外陰膣腫脹	0			2	(7.4)	2	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
子宮血腫	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(8.3)	3	6	(22.2)	8	1	(3.7)	1	9	(14.3)	11	10	(11.1)	12
呼吸困難	2	(5.6)	2	2	(7.4)	2	0			4	(6.3)	4	4	(4.4)	4
新生児一過性頻呼吸	0			2	(7.4)	2	1	(3.7)	1	2	(3.2)	2	3	(3.3)	3
無気肺	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
新生児仮死	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
新生児呼吸窮迫症候群	1	(2.8)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
胸水	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
気胸	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(2.8)	1	2	(7.4)	2	0			3	(4.8)	3	3	(3.3)	3
接触皮膚炎	1	(2.8)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
そう痒症	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
皮膚びらん	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
外科および内科処置	0			0			1	(3.7)	1	0			1	(1.1)	1
感染予防	0			0			1	(3.7)	1	0			1	(1.1)	1
血管障害	0			0			1	(3.7)	2	0			1	(1.1)	2
高血圧	0			0			1	(3.7)	1	0			1	(1.1)	1
低血圧	0			0			1	(3.7)	1	0			1	(1.1)	1

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 7.1.13］から引用

表 2.7.4.8-5　ベースライン BS 別副作用：全試験期間（安全性解析対象集団）

ベースライン BS≤2

	000261			000262						併合					
MedDRA SOC/ PT	DVI (N=32)			DVI (N=30)			プラセボ (N=29)			DVI 併合 (N=62)			計# (N=91)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
副作用	2	(6.3)	3	2	(6.7)	2	0			4	(6.5)	5	4	(4.4)	5
心臓障害	0			1	(3.3)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
胎児一過性徐脈異常	0			1	(3.3)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
胃腸障害	1	(3.1)	1	1	(3.3)	1	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
腹部膨満	0			1	(3.3)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
悪心	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
発熱	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
臨床検査	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
血圧上昇	1	(3.1)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1

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 7.1.19］から引用

- ベースライン BS≥3

	000261			000262						併合					
	DVI (N=36)			DVI (N=27)			プラセボ (N=27)			DVI 併合 (N=63)			計# (N=90)		
MedDRA SOC/ PT	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
副作用	4	(11.1)	4	3	(11.1)	5	0			7	(11.1)	9	7	(7.8)	9
心臓障害	2	(5.6)	2	1	(3.7)	1	0			3	(4.8)	3	3	(3.3)	3
胎児機能不全心拍パターン	1	(2.8)	1	1	(3.7)	1	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
胎児頻脈	1	(2.8)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.8)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
発熱	1	(2.8)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
臨床検査	1	(2.8)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
胎児心拍数異常	1	(2.8)	1	0			0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
代謝および栄養障害	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
代謝性アシドーシス	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	0			2	(7.4)	2	0			2	(3.2)	2	2	(2.2)	2
妊娠高血圧	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
子宮収縮異常	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
生殖系および乳房障害	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1
子宮出血	0			1	(3.7)	1	0			1	(1.6)	1	1	(1.1)	1

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 7.1.19］から引用

表 2.7.4.8-6　試験中止例

投与群	被験者番号	性別	年齢	中止理由	適用時間
国内第Ⅲ相試験（000261）					
DVI	[redacted]	女	3[redacted]	同意撤回	12 時間 5 分

［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Listing 1.5］から引用

表 2.7.4.8-7　有害事象による治験薬抜去例

被験者番号	治験薬	年齢	出産回数	BS	有害事象 (MedDRA PT)	持続期間 (分)	重症度	治験薬	因果関係	重篤度	転帰
国内第Ⅲ相試験（000261）											
[redacted]	DVI	4[redacted]	1	≥3	胎児頻脈	93.600	中等度	抜去	否定できない	非重篤	回復
[redacted]	DVI	4[redacted]	0	≥3	胎児心拍数異常	4.320	重度	抜去	否定できない	非重篤	回復
国内第Ⅲ相試験（000262）											
[redacted]	DVI	2[redacted]	0	≥3	胎児機能不全心拍パターン	62.000	重度	抜去	否定できない	重篤	回復

［併合解析：添付資料 5.3.5.3-1 Listing 7.11］から引用

表 2.7.4.8-8　治験薬適用中に発現した有害事象（000261 試験）

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬挿入から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰	治験薬挿入から有害事象発現までに実施された追加処置の有無	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の内容	
													器械的熟化処置の実施	子宮収縮薬の投与及び薬剤
[redacted]	DVI	臨床検査	血圧上昇	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:25	Day 0 21:25	525	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	感染症および寄生虫症	羊膜腔感染	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:25	Day 0 21:25	711	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	胃腸障害	嘔吐	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 14:30	Day 0 20:00	320	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	心臓障害	上室性期外収縮	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:55	Day 0 20:51	50	Day 6	回復中	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児頻脈	中等度	非重篤	否定できない	Day 0 8:42	Day 0 11:53	101	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	臨床検査	血圧上昇	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:58	Day 0 21:00	232	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	軽度	非重篤	否定できない	Day 0 7:55	Day 0 19:55	300	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	胃腸障害	悪心	軽度	非重篤	否定できない	Day 0 7:55	Day 0 19:55	125	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	臨床検査	胎児心拍数異常	重度	非重篤	否定できない	Day 0 8:01	Day 0 9:25	84	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	胃腸障害	悪心	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:02	Day 0 10:41	-542	Day 0	回復	なし	なし	なし

MedDRA/J Ver 21.0

表 2.7.4.8-9　治験薬適用中に発現した有害事象（000262 試験）

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬挿入から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の有無	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の内容	
													器械的熟化処置の実施	子宮収縮薬の投与及び薬剤
[redacted]	DVI	胃腸障害	腹部膨満	軽度	非重篤	否定できない	Day 0 7:55	Day 0 19:55	95	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	妊娠高血圧	軽度	非重篤	否定できない	Day 0 9:48	Day 0 21:48	295	Day 6	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児一過性徐脈異常	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:54	Day 0 17:45	420	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	重度	重篤	否定できない	Day 0 9:43	Day 0 15:15	287	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	子宮収縮異常	重度	非重篤	否定できない	Day 0 9:43	Day 0 15:15	317	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	感染症および寄生虫症	子宮内感染	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:54	Day 0 20:00	-474	Day 14	回復中	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	重篤	否定できる	Day 0 7:54	Day 0 20:00	738	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児一過性徐脈異常	軽度	非重篤	否定できない	Day 0 7:56	Day 0 19:34	652	Day 0	回復	なし	なし	なし

MedDRA/J Ver 21.0

表 2.7.4.8-10 治験薬抜去後分娩前に発現した有害事象一覧（000261 試験）

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の有無	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の内容	
													器械的熟化処置	子宮収縮薬の投与及び薬剤
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	遷延分娩	重度	非重篤	否定できる	Day 0 12:30	Day 1 0:30	8335	Day 6	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	肩甲難産	重度	重篤	否定できる	Day 0 12:30	Day 1 0:30	8359	Day 6	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	重度	非重篤	否定できる	Day 0 12:30	Day 1 0:30	8359	Day 10	回復中	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 14:30	Day 0 20:00	446	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩停止	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 12:00	Day 0 18:00	1283	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	臨床検査	血圧上昇	軽度	非重篤	否定できない	Day 0 9:04	Day 0 17:51	64	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児一過性徐脈異常	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:04	Day 0 17:51	73	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	児頭骨盤不均衡	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:04	Day 0 17:51	147	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	遷延分娩	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:52	Day 0 16:10	335	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	軽度	非重篤	否定できない	Day 0 8:52	Day 0 16:10	110	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	遷延分娩	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:55	Day 0 20:51	474	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:45	Day 0 20:50	1198	Day 2	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:43	Day 0 20:41	1251	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児一過性徐脈異常	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:49	Day 0 19:55	1120	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	児頭骨盤不均衡	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:57	Day 0 21:00	1450	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:47	Day 0 20:45	19824	Day 14	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	感染症および寄生虫症	羊膜腔感染	重度	非重篤	否定できる	Day 0 8:47	Day 0 20:45	19575	Day 14	回復	あり	あり	$PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	羊水混濁	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:47	Day 0 20:45	19455	Day 14	回復	あり	あり	$PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	感染症および寄生虫症	感染	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:47	Day 0 20:45	19034	Day 14	回復	あり	あり	$PGF_{2\alpha}$

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の有無	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の内容	
													器械的熟化処置	子宮収縮薬の投与及び薬剤
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:53	Day 0 14:02	8825	Day 6	回復	あり	なし	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	中等度	重篤	否定できる	Day 0 8:50	Day 0 20:50	17961	Day 13	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	感染症および寄生虫症	子宮内感染	重度	重篤	否定できる	Day 0 8:50	Day 0 20:50	17081	Day 19	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	胃腸障害	嘔吐	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:50	Day 0 20:50	16750	Day 13	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	遷延分娩	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:55	Day 0 15:45	435	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	臨床検査	血圧上昇	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:42	Day 0 11:53	1707	Day 2	回復	あり	なし	$PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	児頭骨盤不均衡	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:58	Day 0 21:00	1012	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	遷延分娩	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 20:25	2295	Day 2	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 20:25	1415	Day 3	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	羊水混濁	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 20:25	2185	Day 5	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	軽度	重篤	否定できる	Day 0 9:01	Day 0 18:56	1686	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	遷延分娩	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:54	Day 0 10:15	1036	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:03	Day 0 14:50	625	Day 3	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	遷延分娩	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:03	Day 0 14:50	1310	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	生殖系および乳房障害	外陰部びらん	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 20:05	1675	Day 7	回復中	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:22	Day 0 22:22	2580	Day 2	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	生殖系および乳房障害	子宮出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:22	Day 0 22:22	1538	Day 2	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	遷延分娩	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:20	Day 0 13:00	660	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	羊水過少	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:20	Day 0 13:00	1741	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	羊水過少	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:30	Day 0 16:14	64	Day 0	回復	なし	なし	なし

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の有無	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の内容	
													器械的熟化処置	子宮収縮薬の投与及び薬剤
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	遷延分娩	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:45	Day 0 18:35	1643	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できない	Day 0 10:00	Day 0 15:20	115	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	軽度	重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 22:05	1312	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	羊水混濁	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 22:15	1239	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	軽度	重篤	否定できる	Day 0 9:10	Day 0 21:08	4124	Day 3	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩誘発不成功	重度	重篤	否定できる	Day 0 12:03	Day 0 20:40	2540	Day 2	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	感染症および寄生虫症	子宮内感染	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 12:03	Day 0 20:40	663	Day 10	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	臨床検査	胎児心拍数異常	重度	重篤	否定できる	Day 0 11:35	Day 0 23:35	1000	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 7:59	Day 0 14:24	936	Day 2	回復	なし	なし	なし

MedDRA/J Ver 21.0

表 2.7.4.8-11 治験薬抜去後分娩前に発現した有害事象一覧（000262 試験）

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の有無	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の内容	
													器械的熟化処置	子宮収縮薬の投与及び薬剤
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩誘発不成功	軽度	重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	3930	Day 3	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	横位	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	5010	Day 4	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	4877	Day 4	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	遷延分娩	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:45	Day 0 18:15	1259	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:40	Day 0 20:40	1308	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 18:38	202	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	重度	重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 15:25	425	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 21:15	3891	Day 3	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 21:15	3675	Day 3	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 21:15	2447	Day 2	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 21:15	1000	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 20:20	667	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	重度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 21:00	1377	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	胎児に影響する異常分娩	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 21:00	1212	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	胎児に影響する異常分娩	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 21:00	781	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	感染症および寄生虫症	羊膜腔感染	軽度	重篤	否定できる	Day 0 9:10	Day 0 15:00	578	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児一過性徐脈異常	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:55	Day 0 19:05	245	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	重度	重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	3845	Day 3	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	血管障害	高血圧	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	3785	Day 9	未回復	あり	あり	オキシトシン

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の有無	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の内容	
													器械的熟化処置	子宮収縮薬の投与及び薬剤
[redacted]	DVI	臨床検査	胎児心拍数異常	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 13:04	2911	Day 2	回復	あり	なし	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	重度	重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	2640	Day 2	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	プラセボ	血管障害	高血圧	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	960	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	軽度	重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 20:05	2615	Day 2	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	感染症および寄生虫症	羊膜腔感染	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:03	1375	Day 8	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	軽度	重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:03	1337	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	子宮筋過緊張	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:12	Day 0 19:12	3882	Day 3	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	軽度	重篤	否定できる	Day 0 10:30	Day 0 22:30	885	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:30	Day 0 22:30	547	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	妊娠高血圧	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:59	Day 0 21:59	532	Day 6	未回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩停止	軽度	重篤	否定できる	Day 0 10:05	Day 0 22:05	2515	Day 2	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩停止	中等度	重篤	否定できる	Day 0 10:25	Day 0 22:25	2416	Day 2	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 10:25	Day 0 22:25	2110	Day 2	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:15	Day 0 22:15	2786	Day 2	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩停止	重度	重篤	否定できる	Day 0 11:00	Day 0 23:00	2430	Day 2	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 10:29	Day 0 22:18	1555	Day 2	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:29	Day 0 22:18	1232	Day 6	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	感染症および寄生虫症	口腔ヘルペス	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:29	Day 0 22:18	102	Day 7	未回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:56	Day 0 22:05	1008	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	羊水過少	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 10:25	Day 0 14:20	977	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の有無	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の内容	
													器械的熟化処置	子宮収縮薬の投与及び薬剤
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 10:25	Day 0 14:20	977	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	重度	非重篤	否定できる	Day 0 10:03	Day 0 21:58	967	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	軽度	重篤	否定できる	Day 0 12:00	Day 1 0:05	1310	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児一過性徐脈異常	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:37	Day 0 12:07	308	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	重度	重篤	否定できる	Day 0 9:35	Day 0 20:40	144	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:35	Day 0 20:35	1235	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	重度	重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 14:50	1110	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児一過性徐脈異常	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:39	Day 0 21:40	1005	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	精神障害	不眠症	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:44	Day 0 14:35	565	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:44	Day 0 14:35	315	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	胎盤機能不全	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:48	Day 0 20:48	4143	Day 3	回復	あり	あり	オキシトシン, PGE_2
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩停止	軽度	重篤	否定できる	Day 0 8:48	Day 0 20:48	4143	Day 3	回復	あり	あり	オキシトシン, PGE_2
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:48	Day 0 20:48	4143	Day 3	回復	あり	あり	オキシトシン, PGE_2
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 21:23	1257	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン, Methylergometrine
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 21:00	5166	Day 4	回復	あり	あり	オキシトシン, PGE_2
[redacted]	プラセボ	精神障害	不眠症	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 21:00	4647	Day 4	回復	あり	あり	オキシトシン, PGE_2
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	重度	重篤	否定できる	Day 0 8:26	Day 0 20:26	2644	Day 2	回復	あり	なし	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	臨床検査	血圧上昇	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	138	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	臨床検査	胎児心拍数異常	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:10	Day 0 16:15	77	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	臨床検査	胎児心拍数異常	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:56	Day 0 19:59	1576	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の有無	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の内容	
													器械的熟化処置	子宮収縮薬の投与及び薬剤
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	子宮筋緊張低下	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	8590	Day 6	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	重篤	否定できる	Day 0 7:56	Day 0 19:34	266	Day 1	回復	あり	あり	なし
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児一過性徐脈異常	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:56	Day 0 19:34	196	Day 0	回復	あり	あり	なし
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	重度	重篤	否定できる	Day 0 11:13	Day 0 17:18	1632	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 11:13	Day 0 17:18	56	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	子宮筋緊張低下	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:10	Day 0 20:10	925	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	重度	重篤	否定できる	Day 0 9:50	Day 0 21:50	7930	Day 6	回復	あり	あり	オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩停止	重度	重篤	否定できる	Day 0 9:03	Day 0 18:15	2355	Day 2	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	感染症および寄生虫症	子宮内感染	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:03	Day 0 18:15	2145	Day 9	回復中	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	胎位異常	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:03	Day 0 18:15	1325	Day 2	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩停止	重度	重篤	否定できる	Day 0 9:20	Day 0 14:37	4013	Day 3	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	胎位異常	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:20	Day 0 14:37	3983	Day 3	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	感染症および寄生虫症	子宮内感染	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:20	Day 0 14:37	3803	Day 8	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	重度	重篤	否定できる	Day 0 9:10	Day 0 11:37	213	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	胎位異常	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:10	Day 0 11:37	213	Day 0	回復	なし	なし	なし
[redacted]	プラセボ	臨床検査	胎児心拍数異常	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 14:16	111	Day 1	回復	なし	なし	なし
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩過程停止	重度	重篤	否定できる	Day 0 8:31	Day 0 20:16	2598	Day 2	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 20:45	927	Day 1	回復	あり	あり	オキシトシン
[redacted]	DVI	心臓障害	胎児機能不全心拍パターン	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	943	Day 1	回復	あり	なし	オキシトシン
[redacted]	プラセボ	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:00	Day 0 19:00	3990	Day 3	回復	あり	あり	オキシトシン, PGE_2

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の有無	治験薬抜去から有害事象発現までに実施された追加処置の内容	
													器械的熟化処置	子宮収縮薬の投与及び薬剤
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	羊水混濁	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 7:00	Day 0 19:00	4486	Day 3	回復	あり	あり	オキシトシン, PGE_2

MedDRA/J Ver 21.0

表 2.7.4.8-12 分娩後の母体に発現した有害事象一覧（000261 試験）

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:25	Day 0 21:25	1415	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:25	Day 0 21:25	4895	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	重度	重篤	否定できる	Day 0 12:30	Day 1 0:30	8359	Day 7	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 12:30	Day 1 0:30	8359	Day 10	回復中
[redacted]	DVI	生殖系および乳房障害	子宮出血	重度	非重篤	否定できる	Day 0 12:30	Day 1 0:30	8365	Day 7	回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 12:30	Day 1 0:30	12930	Day 10	回復中
[redacted]	DVI	生殖系および乳房障害	子宮出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 14:30	Day 0 20:00	455	Day 1	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 14:30	Day 0 20:00	455	Day 12	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 14:30	Day 0 20:00	2100	Day 12	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 13:45	Day 0 20:13	438	Day 4	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:40	Day 0 14:40	99	Day 4	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 12:00	Day 0 18:00	3800	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 12:00	Day 0 18:00	5100	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:04	Day 0 17:51	369	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	胃腸障害	肛門脱	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:04	Day 0 17:51	369	Day 5	未回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:04	Day 0 17:51	369	Day 5	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:55	Day 0 20:51	814	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	生殖系および乳房障害	子宮出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:45	Day 0 20:50	1330	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	胎盤遺残または卵膜遺残	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:45	Day 0 20:50	1340	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	重度	非重篤	否定できる	Day 0 8:45	Day 0 20:50	1368	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:45	Day 0 20:50	1539	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	産褥子宮復古不全	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:43	Day 0 20:41	1267	Day 1	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:43	Day 0 20:41	1267	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:43	Day 0 20:41	1289	Day 2	回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:43	Day 0 20:41	2182	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:49	Day 0 19:55	1210	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	産褥子宮復古不全	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:49	Day 0 19:55	1247	Day 2	回復

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:49	Day 0 19:55	2219	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:49	Day 0 19:55	3125	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:57	Day 0 21:00	1457	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:47	Day 0 20:45	19873	Day 19	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:47	Day 0 20:45	23766	Day 19	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:50	Day 0 20:52	220	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	会陰損傷	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:53	Day 0 14:02	8828	Day 6	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:53	Day 0 14:02	8829	Day 11	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:53	Day 0 14:02	8830	Day 6	回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:53	Day 0 14:02	14170	Day 11	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:50	Day 0 20:50	18059	Day 19	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:55	Day 0 15:45	920	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:55	Day 0 15:45	2465	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:42	Day 0 11:53	3127	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 20:13	612	Day 4	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:58	Day 0 21:00	1012	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:58	Day 0 21:00	4500	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:58	Day 0 21:00	5940	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	会陰損傷	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 20:25	2412	Day 2	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 20:25	2412	Day 2	回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 20:25	2621	Day 7	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 20:25	3010	Day 7	未回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 20:25	5975	Day 7	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:55	Day 0 13:25	35	Day 0	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:55	Day 0 13:25	268	Day 3	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:01	Day 0 18:56	1744	Day 8	未回復
[redacted]	DVI	臨床検査	C－反応性蛋白増加	重度	重篤	否定できる	Day 0 9:01	Day 0 18:56	3566	Day 8	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:54	Day 0 10:15	1601	Day 5	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 13:42	1647	Day 1	回復

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:59	Day 0 10:27	813	Day 4	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:59	Day 0 10:27	1844	Day 1	回復
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	会陰損傷	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:22	Day 0 12:15	1802	Day 6	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:22	Day 0 12:15	2375	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:22	Day 0 12:15	3285	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:01	Day 0 10:33	1277	Day 2	回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:03	Day 0 14:50	1990	Day 3	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:59	Day 0 20:59	1426	Day 5	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 20:05	3115	Day 7	回復中
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 20:05	3115	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:03	Day 0 20:05	3115	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 11:00	Day 0 23:00	1500	Day 3	回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	中等度	重篤	否定できる	Day 0 11:00	Day 0 23:00	2940	Day 10	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:22	Day 0 22:22	7298	Day 7	回復中
[redacted]	DVI	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:30	Day 0 22:30	1530	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	妊娠貧血	軽度	重篤	否定できる	Day 0 10:20	Day 0 13:00	5555	Day 7	未回復
[redacted]	DVI	神経系障害	頭痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:50	Day 0 21:50	1570	Day 5	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:40	Day 0 21:40	140	Day 1	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:45	Day 0 18:35	325	Day 1	回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:45	Day 0 18:35	4645	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	皮膚および皮下組織障害	接触皮膚炎	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 15:20	3400	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 22:05	1509	Day 2	回復
[redacted]	DVI	神経系障害	浮動性めまい	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 22:05	2210	Day 2	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 22:15	1545	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 22:15	2985	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 22:15	4425	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:37	Day 0 16:45	169	Day 6	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:37	Day 0 16:45	272	Day 6	回復中

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:10	Day 0 21:08	4227	Day 10	回復中
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:10	Day 0 21:08	4489	Day 10	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:50	Day 0 15:23	1092	Day 2	回復
[redacted]	DVI	生殖系および乳房障害	子宮出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	1520	Day 1	回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	2140	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 12:03	Day 0 20:40	3767	Day 9	回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 12:03	Day 0 20:40	5750	Day 10	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:01	Day 0 9:25	295	Day 2	回復
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	動脈損傷	重度	重篤	否定できる	Day 0 8:01	Day 0 9:25	384	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	代謝および栄養障害	脱水	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 11:35	Day 0 23:35	1705	Day 2	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 11:35	Day 0 23:35	1941	Day 3	回復
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	術後イレウス	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 11:35	Day 0 23:35	1945	Day 4	回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 11:35	Day 0 23:35	2285	Day 2	回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 11:35	Day 0 23:35	3702	Day 7	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:43	Day 0 15:03	387	Day 2	回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:02	Day 0 10:41	82	Day 4	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:02	Day 0 10:41	739	Day 2	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:47	Day 0 19:12	4338	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:47	Day 0 19:12	5178	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:58	Day 0 10:18	2782	Day 5	未回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:44	Day 0 15:40	1369	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	眼障害	光視症	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:44	Day 0 15:40	1380	Day 1	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:44	Day 0 15:40	1505	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:58	Day 0 12:14	526	Day 5	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:59	Day 0 14:24	1134	Day 2	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 07:59	Day 0 14:24	1326	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:59	Day 0 14:24	5476	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:02	Day 0 15:56	244	Day 5	未回復

MedDRA/J Ver 21.0

表 2.7.4.8-13 分娩後の母体に発現した有害事象一覧（000262 試験）

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	4766	Day 8	回復中
[redacted]	プラセボ	傷害、中毒および処置合併症	会陰損傷	重度	重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	5062	Day 8	回復中
[redacted]	プラセボ	生殖系および乳房障害	子宮弛緩	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	5063	Day 4	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	5063	Day 8	回復中
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	6330	Day 8	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:45	Day 0 18:15	1785	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 21:00	1228	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 21:00	6360	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:40	Day 0 20:40	2749	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:40	Day 0 20:40	6380	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	会陰損傷	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 18:38	266	Day 4	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 18:38	266	Day 4	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 15:25	2465	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 15:25	3815	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 21:15	5610	Day 7	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:20	Day 0 21:20	1000	Day 5	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:50	Day 0 22:00	751	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 20:20	700	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 20:20	940	Day 5	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 21:00	2380	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	無気肺	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:10	Day 0 15:00	816	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:10	Day 0 15:00	1110	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:10	Day 0 15:00	1155	Day 3	回復
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:10	Day 0 20:10	5990	Day 5	回復中
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:10	Day 0 20:10	6410	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:40	Day 0 12:30	390	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:55	Day 0 19:05	1735	Day 5	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:40	Day 0 20:50	730	Day 6	回復中

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:40	Day 0 20:50	2171	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:03	Day 0 22:00	2088	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:03	Day 0 22:00	2115	Day 5	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:38	Day 0 20:35	1066	Day 5	回復中
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:38	Day 0 20:35	2181	Day 5	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:46	Day 0 20:40	1340	Day 5	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:07	Day 0 22:15	2505	Day 2	回復
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:07	Day 0 22:15	4945	Day 8	回復中
[redacted]	DVI	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	4280	Day 4	回復
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	5465	Day 9	未回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	9335	Day 9	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 13:04	2911	Day 3	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 13:04	3536	Day 7	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 13:04	4150	Day 7	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	2780	Day 4	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	5970	Day 9	未回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	1162	Day 6	回復
[redacted]	プラセボ	血管障害	低血圧	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	1514	Day 2	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	1540	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	2136	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	腎および尿路障害	排尿困難	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	3120	Day 6	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 11:30	1845	Day 6	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 11:30	2190	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 11:30	2643	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 11:30	3630	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:03	1407	Day 2	回復
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	下痢	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:03	1677	Day 8	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:03	7437	Day 8	回復中

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	1261	Day 2	回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	2183	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 14:00	274	Day 0	回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 14:00	2040	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 14:00	2502	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 11:05	1885	Day 5	回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 11:05	6535	Day 5	未回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	1131	Day 6	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	1680	Day 3	回復
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 020:00	3598	Day 6	回復
[redacted]	プラセボ	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	6000	Day 6	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 10:05	128	Day 5	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 10:05	835	Day 5	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:12	Day 0 19:12	4334	Day 8	回復
[redacted]	プラセボ	生殖系および乳房障害	乳頭障害	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:12	Day 0 19:12	6048	Day 7	回復
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:12	Day 0 19:12	6048	Day 8	回復
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:12	Day 0 19:12	10368	Day 8	未回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:30	Day 0 22:30	7704	Day 6	未回復
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:15	Day 0 22:15	7695	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:30	Day 0 22:30	2204	Day 7	未回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:30	Day 0 22:30	2970	Day 7	未回復
[redacted]	プラセボ	生殖系および乳房障害	子宮出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:59	Day 0 21:59	1028	Day 1	回復
[redacted]	プラセボ	血管障害	血腫	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:59	Day 0 21:59	1116	Day 1	回復
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:59	Day 0 21:59	2156	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	生殖系および乳房障害	子宮出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 11:19	Day 0 23:19	876	Day 1	回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 11:19	Day 0 23:19	1481	Day 7	未回復
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	術後創合併症	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 11:19	Day 0 23:19	8681	Day 7	未回復
[redacted]	プラセボ	生殖系および乳房障害	子宮出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:05	Day 0 22:05	2569	Day 2	回復
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:05	Day 0 22:05	2995	Day 8	未回復

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	プラセボ	生殖系および乳房障害	子宮出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:25	Day 0 22:25	2460	Day 2	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	子癇前症	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:25	Day 0 22:25	6580	Day 8	未回復
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:10	Day 0 22:05	7873	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	生殖系および乳房障害	子宮出血	軽度	非重篤	否定できない	Day 0 10:15	Day 0 16:40	264	Day 1	回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:15	Day 0 16:40	6200	Day 5	未回復
[redacted]	DVI	生殖系および乳房障害	子宮出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:48	Day 0 21:48	1202	Day 1	回復
[redacted]	DVI	生殖系および乳房障害	Uterine 血腫	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:48	Day 0 21:48	1541	Day 2	回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:48	Day 0 21:48	7712	Day 6	未回復
[redacted]	プラセボ	生殖系および乳房障害	子宮出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 11:00	Day 0 23:00	2517	Day 2	回復
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 11:00	Day 0 23:00	9237	Day 8	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	妊娠高血圧	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:50	Day 0 20:30	6640	Day 5	未回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:56	Day 0 22:05	1159	Day 1	回復
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:56	Day 0 22:05	4435	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	血管障害	高血圧	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:13	Day 0 22:13	976	Day 1	回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:13	Day 0 22:13	1547	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	感染症および寄生虫症	子宮感染	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:13	Day 0 22:13	2651	Day 4	回復
[redacted]	DVI	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:13	Day 0 22:13	7727	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:13	Day 0 22:13	7727	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:25	Day 0 14:20	8190	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:03	Day 0 21:58	1562	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:03	Day 0 21:58	5882	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:35	Day 0 20:40	543	Day 8	未回復
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	創合併症	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:35	Day 0 20:40	725	Day 8	未回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:35	Day 0 20:40	2106	Day 8	未回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	1121	Day 2	回復
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	便秘	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	1650	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	傷害、中毒および処置合併症	創合併症	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	1650	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	2070	Day 6	回復中

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:35	Day 0 20:35	1261	Day 2	回復
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:35	Day 0 20:35	1645	Day 6	未回復
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:35	Day 0 20:35	2065	Day 6	未回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:37	Day 0 20:37	1151	Day 2	回復
[redacted]	プラセボ	傷害、中毒および処置合併症	創合併症	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:37	Day 0 20:37	1590	Day 5	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 14:50	1172	Day 2	回復
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	創合併症	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 14:50	1560	Day 8	回復中
[redacted]	DVI	眼障害	結膜浮腫	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 14:50	1990	Day 3	回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 14:50	2410	Day 8	回復中
[redacted]	DVI	神経系障害	頭痛	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 14:50	6940	Day 6	回復
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:40	Day 0 21:45	1575	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:40	Day 0 21:45	1726	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:40	Day 0 21:45	2070	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:43	Day 0 15:15	481	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:43	Day 0 15:15	1065	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:39	Day 0 21:40	1444	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:35	Day 0 18:40	287	Day 1	回復
[redacted]	DVI	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:35	Day 0 18:40	5240	Day 5	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:44	Day 0 14:35	1729	Day 6	未回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:48	Day 0 20:48	4147	Day 3	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:48	Day 0 20:48	4148	Day 11	未回復
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:48	Day 0 20:48	5078	Day 11	未回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 21:23	1322	Day 1	回復
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 21:23	3569	Day 6	未回復
[redacted]	プラセボ	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 21:23	7777	Day 6	未回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 21:00	5608	Day 6	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 21:00	5609	Day 9	未回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:18	Day 0 21:30	1165	Day 5	回復

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:18	Day 0 21:30	3551	Day 5	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:35	Day 0 21:35	325	Day 7	回復中
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:26	Day 0 20:26	2813	Day 10	回復中
[redacted]	DVI	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:26	Day 0 20:26	10294	Day 10	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 21:15	900	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	149	Day 6	回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	643	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	1174	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	会陰損傷	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:10	Day 0 16:15	86	Day 0	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:10	Day 0 16:15	1010	Day 5	回復
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	会陰損傷	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:56	Day 0 19:59	1625	Day 1	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:56	Day 0 19:59	2167	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	胃腸障害	痔核	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:56	Day 0 19:59	7021	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:48	Day 0 20:00	2760	Day 6	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	8830	Day 11	回復
[redacted]	プラセボ	腎および尿路障害	尿閉	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	9313	Day 9	回復
[redacted]	プラセボ	生殖系および乳房障害	子宮血腫	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	15215	Day 11	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:54	Day 0 20:00	305	Day 14	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:54	Day 0 20:00	4560	Day 14	回復中
[redacted]	DVI	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:54	Day 0 20:00	5740	Day 10	回復
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	処置後血腫	中等度	重篤	否定できる	Day 0 7:54	Day 0 20:00	8085	Day 14	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:45	Day 0 19:53	1612	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:45	Day 0 19:53	3957	Day 4	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:56	Day 0 19:34	1526	Day 9	回復中
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:56	Day 0 19:34	1706	Day 4	回復
[redacted]	DVI	皮膚および皮下組織障害	接触皮膚炎	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:56	Day 0 19:34	6026	Day 8	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	2518	Day 2	回復
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	2760	Day 7	未回復

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	プラセボ	感染症および寄生虫症	膀胱炎	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	9452	Day 7	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 11:13	Day 0 17:18	2003	Day 4	回復
[redacted]	DVI	心臓障害	動悸	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 11:13	Day 0 17:18	4232	Day 5	回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 11:13	Day 0 17:18	4422	Day 9	回復中
[redacted]	DVI	神経系障害	頭痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 11:13	Day 0 17:18	11982	Day 9	回復
[redacted]	プラセボ	傷害、中毒および処置合併症	会陰損傷	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:10	Day 0 20:10	1086	Day 1	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:10	Day 0 20:10	1389	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:04	846	Day 6	回復
[redacted]	プラセボ	神経系障害	頭痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:04	6008	Day 5	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 16:55	1140	Day 5	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:50	Day 0 17:10	1570	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 15:10	755	Day 1	回復
[redacted]	プラセボ	傷害、中毒および処置合併症	動脈損傷	重度	重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 15:10	1030	Day 20	回復中
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 15:10	1250	Day 20	回復中
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	下痢	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 15:10	3410	Day 10	回復
[redacted]	プラセボ	感染症および寄生虫症	術後創感染	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 15:10	5420	Day 19	回復
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	嘔吐	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:50	Day 0 21:50	8050	Day 6	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	子宮収縮異常	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:50	Day 0 21:50	8110	Day 6	回復
[redacted]	プラセボ	傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:50	Day 0 21:50	8750	Day 13	回復中
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:50	Day 0 21:50	9130	Day 13	回復中
[redacted]	プラセボ	一般・全身障害および投与部位の状態	炎症	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:50	Day 0 21:50	9130	Day 13	回復
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	消化不良	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:50	Day 0 21:50	10830	Day 13	回復中
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:50	Day 0 21:50	16870	Day 13	回復中
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:03	Day 0 18:15	3585	Day 9	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:20	Day 0 14:37	4132	Day 10	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	分娩後出血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:03	Day 0 21:03	1092	Day 1	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:03	Day 0 21:03	1617	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:03	Day 0 21:03	1977	Day 6	回復中

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 14:16	1185	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	便秘	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 14:16	3974	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	臨床検査	血圧上昇	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 14:16	8444	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:25	Day 0 18:28	1300	Day 7	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:31	Day 0 20:16	3044	Day 10	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:35	Day 0 20:22	2545	Day 8	回復中
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 20:45	944	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	生殖系および乳房障害	外陰膣腫脹	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	1200	Day 5	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	2120	Day 4	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	1410	Day 5	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:20	Day 0 18:25	345	Day 4	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 7:00	Day 0 12:27	638	Day 1	回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:00	Day 0 12:27	2589	Day 5	未回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	後陣痛	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:00	Day 0 19:00	4620	Day 8	未回復
[redacted]	プラセボ	血液およびリンパ系障害	貧血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:00	Day 0 19:00	6620	Day 5	未回復

MedDRA/J Ver 21.0

表 2.7.4.8-14 新生児に発現した有害事象一覧（000261 試験）

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児仮死	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 12:30	Day 1 0:30	8359	Day 6	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	重篤	否定できる	Day 0 14:30	Day 0 20:00	6350	Day 12	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	6570	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	重篤	否定できる	Day 0 8:40	Day 0 14:40	5420	Day 4	未回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:49	Day 0 19:55	1235	Day 1	回復
[redacted]	DVI	代謝および栄養障害	低血糖	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:47	Day 0 20:45	18915	Day 14	回復
[redacted]	DVI	感染症および寄生虫症	感染	中等度	重篤	否定できる	Day 0 8:47	Day 0 20:45	18915	Day 19	回復中
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児呼吸不全	中等度	重篤	否定できる	Day 0 8:47	Day 0 20:45	19872	Day 19	回復中
[redacted]	DVI	臨床検査	尿量減少	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:47	Day 0 20:45	21925	Day 19	回復
[redacted]	DVI	皮膚および皮下組織障害	湿疹	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:50	Day 0 20:50	26110	Day 19	未回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	吐血	軽度	重篤	否定できる	Day 0 8:50	Day 0 20:50	26650	Day 19	未回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:57	Day 0 17:50	40	Day 4	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	中等度	重篤	否定できる	Day 0 8:57	Day 0 17:50	4690	Day 5	未回復
[redacted]	DVI	皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:58	Day 0 21:00	1620	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	先天性、家族性および遺伝性障害	停留精巣	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 20:25	8855	Day 7	未回復
[redacted]	DVI	代謝および栄養障害	低血糖	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:02	Day 0 15:00	1625	Day 4	回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	消化管運動低下	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:02	Day 0 15:00	2400	Day 4	回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児呼吸障害	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:59	Day 0 10:27	1863	Day 1	回復
[redacted]	DVI	精神障害	選択的摂食障害	中等度	重篤	否定できる	Day 0 8:59	Day 0 10:27	1894	Day 5	未回復
[redacted]	DVI	血管障害	循環虚脱	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:59	Day 0 10:27	1915	Day 1	回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	消化管運動低下	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:59	Day 0 10:27	3573	Day 3	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	中等度	重篤	否定できる	Day 0 9:03	Day 0 14:50	1990	Day 5	未回復
[redacted]	DVI	臨床検査	酸素飽和度低下	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:04	Day 0 16:03	35	Day 0	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	中等度	重篤	否定できる	Day 0 8:05	Day 0 20:05	8875	Day 7	未回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	嘔吐	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:03	Day 0 20:05	235	Day 3	回復
[redacted]	DVI	代謝および栄養障害	新生児低血糖症	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:03	Day 0 20:05	235	Day 4	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	低出生体重児	中等度	重篤	否定できる	Day 0 8:03	Day 0 20:05	560	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	中等度	重篤	否定できる	Day 0 8:03	Day 0 20:05	3115	Day 6	未回復

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:47	Day 0 15:36	3384	Day 4	回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	嘔吐	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 11:00	Day 0 23:00	4380	Day 4	回復
[redacted]	DVI	代謝および栄養障害	低血糖	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 11:00	Day 0 23:00	4380	Day 6	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児体重増加不良	軽度	重篤	否定できる	Day 0 11:00	Day 0 23:00	9428	Day 10	回復中
[redacted]	DVI	代謝および栄養障害	低血糖	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:22	Day 0 22:22	1538	Day 6	回復
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	角膜損傷	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:22	Day 0 22:22	2592	Day 7	回復中
[redacted]	DVI	代謝および栄養障害	低血糖	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:30	Day 0 22:30	90	Day 4	回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児呼吸不全	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:30	Day 0 22:30	90	Day 4	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	重篤	否定できる	Day 0 9:40	Day 0 21:40	6370	Day 5	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:45	Day 0 18:35	4645	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児呼吸窮迫症候群	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 22:15	1470	Day 2	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	6605	Day 6	回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児一過性頻呼吸	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 12:03	Day 0 20:40	2660	Day 7	回復
[redacted]	DVI	代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 12:03	Day 0 20:40	2670	Day 4	回復
[redacted]	DVI	感染症および寄生虫症	全身性感染	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 12:03	Day 0 20:40	2703	Day 7	回復
[redacted]	DVI	腎および尿路障害	排尿困難	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 12:03	Day 0 20:40	4078	Day 3	回復

MedDRA/J Ver 21.0

表 2.7.4.8-15 新生児に発現した有害事象一覧（000262 試験）

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	プラセボ	神経系障害	顔面不全麻痺	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	5063	Day 4	回復
[redacted]	プラセボ	呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児一過性頻呼吸	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	5063	Day 5	回復
[redacted]	プラセボ	傷害、中毒および処置合併症	皮膚損傷	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	5063	Day 8	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	重篤	否定できる	Day 0 9:45	Day 0 18:15	6824	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 21:00	6562	Day 5	回復中
[redacted]	DVI	傷害、中毒および処置合併症	皮膚擦過傷	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 10:00	Day 0 18:38	266	Day 4	回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児一過性頻呼吸	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:10	Day 0 15:00	722	Day 2	回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:55	Day 0 19:05	295	Day 1	回復
[redacted]	プラセボ	呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児一過性頻呼吸	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:38	Day 0 20:35	832	Day 1	回復
[redacted]	DVI	先天性、家族性および遺伝性障害	陰嚢水瘤	軽度	重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	8885	Day 9	未回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 20:00	3120	Day 4	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	中等度	重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 11:30	5070	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	中等度	重篤	否定できる	Day 0 8:00	Day 0 10:05	6595	Day 5	未回復
[redacted]	プラセボ	呼吸器、胸郭および縦隔障害	気胸	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 10:15	Day 0 22:15	105	Day 6	回復中
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:15	Day 0 22:15	1939	Day 2	回復
[redacted]	プラセボ	腎および尿路障害	排尿困難	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:15	Day 0 22:15	2412	Day 2	回復
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:30	Day 0 22:30	3762	Day 3	回復
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	重篤	否定できる	Day 0 10:30	Day 0 22:30	7710	Day 7	回復
[redacted]	プラセボ	感染症および寄生虫症	新生児感染	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:10	Day 0 22:05	480	Day 3	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:15	Day 0 22:15	4425	Day 7	回復中
[redacted]	プラセボ	胃腸障害	便秘	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:17	Day 0 22:17	5203	Day 4	回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 10:37	Day 0 12:07	367	Day 0	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	中等度	重篤	否定できる	Day 0 8:37	Day 0 20:37	4523	Day 6	未回復
[redacted]	DVI	胃腸障害	腹部膨満	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 14:50	550	Day 6	回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児仮死	重度	重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 14:50	1172	Day 8	回復中
[redacted]	DVI	心臓障害	心筋虚血	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 14:50	1990	Day 4	回復
[redacted]	DVI	皮膚および皮下組織障害	皮膚びらん	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 14:50	1990	Day 8	未回復

被験者番号	投与群	器官別大分類	基本語	重症度	重篤性	治験薬との因果関係	治験薬適用日時	治験薬抜去日時	治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）	転帰日	転帰
[redacted]	プラセボ	先天性、家族性および遺伝性障害	陰嚢水瘤	軽度	重篤	否定できる	Day 0 9:40	Day 0 21:45	2231	Day 6	回復中
[redacted]	DVI	代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	軽度	非重篤	否定できない	Day 0 9:43	Day 0 15:15	18	Day 0	回復
[redacted]	DVI	生殖系および乳房障害	外陰膣腫脹	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:35	Day 0 18:40	5373	Day 5	未回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	乳児無呼吸	軽度	重篤	否定できる	Day 0 8:44	Day 0 14:35	2535	Day 6	未回復
[redacted]	プラセボ	先天性、家族性および遺伝性障害	四肢奇形	重度	重篤	否定できる	Day 0 9:15	Day 0 21:23	1327	Day 1	回復（後遺症なし）
[redacted]	DVI	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	重篤	否定できる	Day 0 9:35	Day 0 21:35	145	Day 7	未回復
[redacted]	DVI	血液およびリンパ系障害	白血球増加症	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:26	Day 0 20:26	3658	Day 7	回復
[redacted]	DVI	眼障害	眼脂	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:26	Day 0 20:26	8854	Day 10	回復
[redacted]	DVI	臨床検査	酸素飽和度低下	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:30	Day 0 21:30	149	Day 1	回復
[redacted]	プラセボ	肝胆道系障害	新生児高ビリルビン血症	軽度	重篤	否定できる	Day 0 7:55	Day 0 19:55	15275	Day 11	未回復
[redacted]	DVI	感染症および寄生虫症	新生児感染	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:54	Day 0 20:00	125	Day 5	回復
[redacted]	DVI	臨床検査	酸素飽和度低下	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 7:54	Day 0 20:00	125	Day 5	回復
[redacted]	DVI	代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 7:54	Day 0 20:00	126	Day 1	回復
[redacted]	DVI	臨床検査	尿量減少	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:54	Day 0 20:00	1425	Day 4	回復
[redacted]	DVI	肝胆道系障害	新生児高ビリルビン血症	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 7:54	Day 0 20:00	4020	Day 4	回復
[redacted]	DVI	一般・全身障害および投与部位の状態	炎症	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:03	Day 0 18:15	2535	Day 8	回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児一過性頻呼吸	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:10	Day 0 11:37	307	Day 2	回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 8:35	Day 0 20:22	6518	Day 8	回復中
[redacted]	プラセボ	呼吸器、胸郭および縦隔障害	新生児一過性頻呼吸	軽度	非重篤	否定できる	Day 0 9:00	Day 0 20:45	948	Day 2	回復
[redacted]	DVI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	気胸	中等度	重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	1014	Day 2	回復
[redacted]	DVI	代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 8:30	Day 0 20:30	1024	Day 1	回復
[redacted]	プラセボ	外科および内科処置	感染予防	軽度	重篤	否定できる	Day 0 7:00	Day 0 19:00	4486	Day 8	未回復
[redacted]	プラセボ	妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	中等度	非重篤	否定できる	Day 0 7:00	Day 0 19:00	8940	Day 8	未回復

MedDRA/J Ver 21.0

2.7.4.9 参考文献

(1) 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.

(2) 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.

(3) 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.

2.7.5 参考文献

1 「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の参考文献

該当なし

2 「2.7.2 臨床薬理の概要」の参考文献

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

(8) Komaba J, Matsuda D, Shibakawa K, Nakade S, Hashimoto Y, Miyata Y, Ogawa M. Development and validation of an on-line two-dimensional reversed-phase liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ and 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin $F_{2\alpha}$ levels in human plasma. Biomed Chromatogr. 2009 Mar;23(3):315-23.

3 「2.7.3 臨床的有効性の概要」の参考文献

(1) 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.

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

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

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

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

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

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

4 「2.7.4 臨床的安全性の概要」の参考文献

(1) 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.

(2) 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.

(3) 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.