2.7.6 個々の試験のまとめ

略号・用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または定義	
APT	All Patients Treat	全例解析対象
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
DHA-S	Dehydroepiandrosterone Sulfate	デヒドロエピアンドロステロンサルフェイト
DVI	Controlled-release Dinoprostone Vaginal Insert	ジノプロストン膣内留置用製剤
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウィルス
ITT	Intent 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	ICH 国際医薬用語集
MVI	Misoprostol Vaginal Insert	ミソプロストール膣内留置用製剤
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
PT	Preferred Term	基本語
SD	Standard Deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TESS	Treatment Emergent Sings and Symptoms	治療により発現した徴候及び症候

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

臨床試験一覧表

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

臨床試験一覧表（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

臨床試験一覧表（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

臨床試験一覧表（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 の反復適用又は、DVI 取り出し後オキシトシン投与[g]	27	24	16-40 歳 妊娠週数≥ 38 週 BS≤ 6	－	5.3.5.1-8
参考 海外	101-100[e]	安全性	非盲検	DVI 1.1 mm ネットなし PGE_2 5 mg 又は 10 mg ウィテップゾール PGE_2膣ペッサリーPGE_2 2.5 mg 又は 5 mg	195	分娩第I期まで	妊娠週数≥ 38 週 BS 4-8	－	5.3.5.1-9
参考 海外	101-100[e] 小児調査	安全性	レトロスペクティブ	－	31	－	101－100 試験の出生児	－ 小児の追跡調査	5.3.5.1-10
参考 海外	101-003 非盲検相	有効性	非盲検	DVI 0.8 mm ネットなし	67	12	≥18 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS 5-6	治療成功率[b] 陣痛発来、分娩までの時間 オキシトシンの必要性 安全性	5.3.5.2-2
参考 海外	101-105	有効性 安全性	非盲検	DVI 0.8 mm ネットなし	6	8	18-40 歳 妊娠週数≥ 38 週 BS≤ 4	陣痛発来及び分娩までの時間 BS の増加 オキシトシンの必要性 安全性	5.3.5.2-3
参考 海外	101-113	有効性	非盲検	DVI 0.8 mm ネットなし	67	12	≥ 18 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 4	治療成功率[b] 陣痛発来、分娩までの時間 オキシトシンの必要性 帝王切開の必要性 安全性	5.3.5.2-4
参考 海外	101-101[e]	安全性	非盲検	DVI 1.1 mm ネットなし	33	8	16-40 歳 妊娠週数≥ 37 週 BS≤ 4	－	5.3.5.2-5

臨床試験一覧表（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	101-104[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
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：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：[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。

目次

1. 国内第Ⅰ相試験［000228 試験：評価資料 5.3.3.1-1］
2. 国内第Ⅲ相試験［000261 試験：評価資料 5.3.5.2-1］
3. 国内第Ⅲ相試験［000262 試験：評価資料 5.3.5.1-1］
4. 海外第Ⅱ相試験［101-201 試験：参考資料 5.3.4.2-1］
5. 海外第Ⅱ相試験［101-601 試験：参考資料 5.5.3.4.2-2］
6. 海外第Ⅱ相試験［101-701 試験：参考資料 5.3.4.2-3］
7. 海外第Ⅱb 相試験［PRO-001 試験：参考資料 5.3.4.2-4］
8. 海外臨床薬理試験［L004ZPI/0001 試験：参考資料 5.3.4.2-5］
9. 国内臨床薬理試験［63-PG-CP-01 試験：参考資料 5.3.4.2-6］
10. 国内臨床薬理試験［63-PG-CP-02 試験：参考資料 5.3.4.2-7］
11. 海外第Ⅲ相試験［MISO-OBS-004 試験：参考資料 5.3.5.1-2］
12. 海外第Ⅲ相試験［MISO-OBS-303 試験：参考資料 5.3.5.1-3］
13. 海外第Ⅲ相試験［101-003 試験：参考資料 5.3.5.1-4］
14. 海外第Ⅲ相試験［101-103 試験：参考資料 5.3.5.1-5］
15. 海外第Ⅲ相試験［101-801 試験：参考資料 5.3.5.1-6］
16. 海外第Ⅲ／Ⅳ相試験［PRO-002/003/004/005 試験：参考資料 5.3.5.1-7］
17. 海外第Ⅱ相試験［101-109 試験：参考資料 5.3.5.1-8］
18. 海外前期第Ⅱ相試験［101-100 試験：参考資料 5.3.5.1-9］
19. 海外前期第Ⅱ相試験［101-100 試験児の追跡調査：参考資料 5.3.5.1-10］
20. 海外第Ⅲ相試験［101-003 試験非盲検相：参考資料 5.3.5.2-2］
21. 海外前期第Ⅱ相試験［101-105 試験：参考資料 5.3.5.2-3］
22. 海外第Ⅲ相試験［101-113 試験：参考資料 5.3.5.2-4］
23. 海外第Ⅱ相試験［101-101 試験：参考資料 5.3.5.2-5］
24. 海外第Ⅰ相試験［101-104 試験：参考資料 5.3.5.2-6］
25. 海外第Ⅱ相試験［101-401 試験：参考資料 5.3.5.2-7］
26. 海外第Ⅱ相試験［101-501 試験：参考資料 5.3.5.2-8］
27. 海外第Ⅲ相試験［101-550 試験：参考資料 5.3.5.2-9］
28. 海外前期第Ⅱ相試験［101-107 試験：参考資料 5.3.5.4-1］
29. 海外第Ⅳ相試験［FE 999901 CS01 試験：参考資料 5.3.5.4-2］
30. 海外第Ⅳ相市販後調査［UK/89/PRO-01 試験：参考資料 5.3.6-1］
31. 海外第Ⅳ相市販後調査［PRO-95-001 試験：参考資料 5.3.6-2］

目次

1 国内第 I 相試験［000228試験：評価資料5.3.3.1-1］.....13
1.1 試験方法.....13
1.2 結果の要約.....18
1.2.1 被験者の内訳.....18
1.2.2 解析したデータセット.....18
1.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....18
1.2.4 薬物動態の結果.....20
1.2.5 安全性の結果.....36
1.2.6 結論.....37
2 参考文献.....37

表の目次

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要.....13
表 2.7.6.1-2 試験スケジュール.....17
表 2.7.6.1-3 被験者の内訳.....18
表 2.7.6.1-4 解析対象集団.....18
表 2.7.6.1-5 人口統計学的データ（安全性解析対象集団）.....19
表 2.7.6.1-6 ベースラインのバイタルサイン（安全性解析対象集団）.....20
表 2.7.6.1-7 血漿中 PGE_2 濃度の経時的推移（PP）.....21
表 2.7.6.1-8 血漿中 PGE_m 濃度の経時的推移（PP）.....25
表 2.7.6.1-9 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）.....29
表 2.7.6.1-10 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）.....33

図の目次

図 2.7.6.1-1 試験デザイン.....16
図 2.7.6.1-2 平均血漿中 PGE_2 濃度：適用前観察期間（PP）.....23
図 2.7.6.1-3 平均血漿中 PGE_2 濃度：適用期間及び適用後観察期間（PP）.....23
図 2.7.6.1-4 平均血漿中 PGE_2 濃度：適用後観察期間 0～60 分（Day 2）（PP）.....24
図 2.7.6.1-5 平均血漿中 PGE_m 濃度：適用前観察期間（PP）.....27
図 2.7.6.1-6 平均血漿中 PGE_m 濃度：適用期間及び適用後観察期間（PP）.....27
図 2.7.6.1-7 平均血漿中 PGE_m 濃度：適用後観察期間 0～60 分（Day 2）（PP）.....28
図 2.7.6.1-8 PGE_2 ベースライン値で補正した AUC_{inf}（平均値±SD）（PP）.....30
図 2.7.6.1-9 PGE_2 ベースライン値で補正した AUC_{0-t}（平均値±SD）（PP）.....30
図 2.7.6.1-10 PGE_2 ベースライン値で補正した C_{max}（平均値±SD）（PP）.....31
図 2.7.6.1-11 PGE_2 ベースライン値で補正した t_{max}（平均値±SD）（PP）.....31
図 2.7.6.1-12 PGE_2 ベースライン値で補正した $t_{1/2}$（平均値±SD）（PP）.....32

図 2.7.6.1-13 PGE_mベースライン値で補正した AUC_{inf}（平均値±SD）（PP）.....34
図 2.7.6.1-14 PGE_mベースライン値で補正した AUC_{0-t}（平均値±SD）（PP）.....34
図 2.7.6.1-15 PGE_mベースライン値で補正した C_{max}（平均値±SD）（PP）.....35
図 2.7.6.1-16 PGE_mベースライン値で補正した t_{max}（平均値±SD）（PP）.....35
図 2.7.6.1-17 PGE_mベースライン値で補正した $t_{1/2}$（平均値±SD）（PP）.....36

1　国内第 I 相試験［000228 試験：評価資料 5.3.3.1-1］

標題：閉経前の健康な日本人及び非日本人女性を対象としたジノプロストン腟内留置用製剤（DVI）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

1.1　試験方法

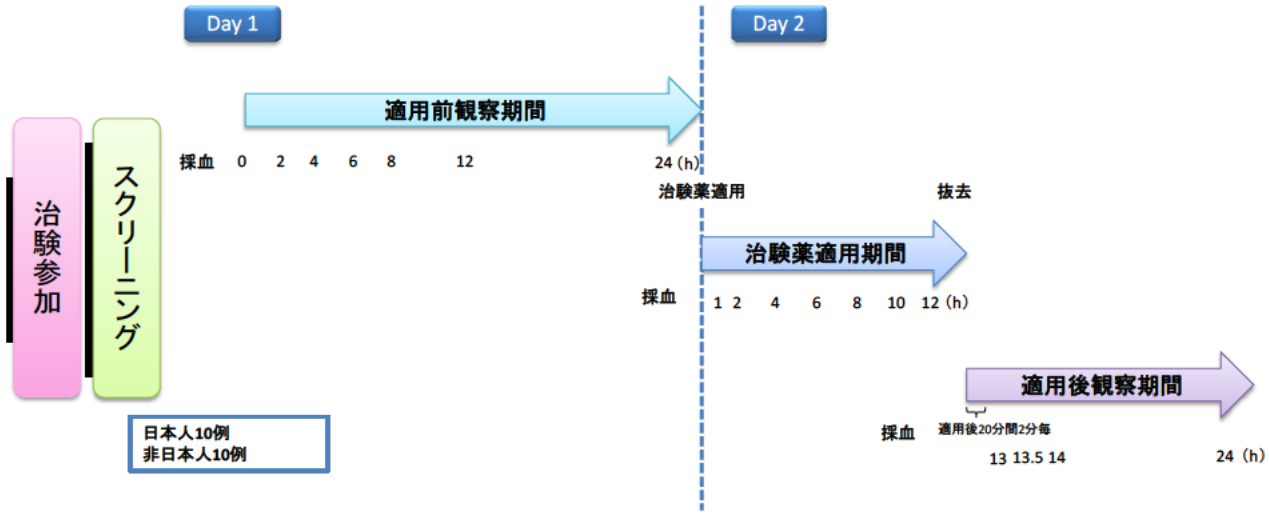
試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • 非妊婦、健康な閉経前の日本人及び非日本人女性にジノプロストン腟内留置用製剤（以下、本剤）を 12 時間適用した場合の薬物動態プロファイルを評価する 副次目的 • 非妊婦、健康な閉経前の日本人及び非日本人女性に本剤を 12 時間適用した場合の安全性を評価する
開発のフェーズ	第 I 相
試験デザイン	単施設、非盲検試験 本試験は、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に実施した。試験デザインを図 2.7.6.1-1 に示した。 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 に内因性の血漿中プロスタグランジン E_2（PGE_2）及び PGE_2 代謝物（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。
対象	(1) 選択基準 1) 非妊婦、健康で閉経前かつ授乳をしていない女性 2) 試験参加時の年齢が 20～40 歳の女性 3) 過去 180 日間にわたり 3 日以上の変動のない、25～35 日の規則的な月経周期かつ月経間に不正出血がない女性

項目	内容
	4) 月経周期が 28 日の女性では、登録日（Day 1）時点で前回の月経発来日から 18～23 日目である、ただし、月経周期が 28 日よりも長い又は短い女性は周期に応じて該当する日を変更する（例：35 日周期の場合は前回の月経発来日から 25～30 日目、25 日周期の場合は前回の月経発来日から 15～20 日目とする） 5) 治験期間中及び治験参加終了 30 日後まで信頼できる避妊方法（例：コンドームと殺精子剤の併用、ペッサリーと殺精子剤の併用、経口避妊薬、子宮内避妊器具、卵管結紮術、及び精管結紮術等）での避妊が可能な女性 6) スクリーニング時の肥満指数（BMI）が≥18.5 かつ<30 kg/m^2 の女性 7) HIV、HBsAg、HCV 検査、及び妊娠検査が陰性の女性 8) 喫煙者においては実施医療機関に滞在中の喫煙を 1 日 10 本未満に制限が可能な女性 9) 登録 48 時間前から試験完了まで禁酒が可能な女性 10) 治験薬適用中に以下のことを実施しないことに同意が可能な女性： 入浴及び激しい運動 11) 登録 3 日前から治験完了まで性行為を行わないことに同意が可能な女性 12) 全ての試験関連手順の前に文書による同意が可能な女性 (2) 除外基準 1) 帝王切開を含む子宮に対する手術歴がある女性 2) 卵巣摘出の女性 3) 子宮摘出の女性 4) 喘息又は緑内障の既往がある女性、ただし、成人になってから再発していない幼少時の喘息の既往は除く 5) 経口避妊薬を除く、アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）及びその他の処方薬、市販薬、又は漢方薬等を、薬物動態測定のための初回採血の前の 2 週間又はその薬剤の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い期間内に服用した女性 6) 月経過多症又は子宮出血を含む、月経周期不順の女性 7) 子宮内膜症又は下部生殖器系感染症等の明らかな婦人科疾患がある女性 8) Day 1 の 0 時間時の腟内 pH が≥5.6 である女性 9) ジノプロストン、他のプロスタグランジン（PG）、又は本剤の構成成分に対するアレルギーの既往又は疑いがある女性 10) 薬物乱用と診断された女性 11) 貧血（ヘモグロビン濃度<12 g/dL）の女性 12) 治験開始前 90 日以内に未承認薬の治験に参加した女性 13) 治験責任（分担）医師が治験に参加することが適当でないと判断した女性
併用禁止薬	有害事象の治療が必要な場合を除いて、すべての併用薬の使用を禁止した。
被験者数	目標被験者数：20 例 被験者数の設定根拠：

項目	内容
	本試験では被験者数の算出は実施しなかった。開発の本段階においては、健康成人の被験者数（すなわち、日本人及び非日本人の数）は、化合物の全般的な安全性、忍容性及び薬物動態についての情報集積に十分であると考えられた。
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg
用法・用量	治験薬を後腟円蓋の子宮頸部付近まで横方向に適用した。被験者には適用後 30 分間、臥位を保たせた。
投与期間	最長 12 時間
評価項目	(1) 薬物動態（主要評価項目） • 適用後 24 時間における血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度 • 薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{inf}、AUC_{0-t}） (2) 安全性（副次評価項目） • 有害事象、有害事象の頻度及び重症度 • バイタルサイン測定（血圧、心拍数、体温）、血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査の結果のベースラインからの変動
評価スケジュール	表 2.7.6.1-2 参照
統計手法	(1) 薬物動態 薬物動態解析については、治験薬を投与したすべての被験者から得られるデータを用いて個別のデータ及び要約データを示した。仮説検定は実施しなかった。 適用前観察期間及び適用開始後 24 時間の全薬物動態プロファイルを示した。薬物動態プロファイルには、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{inf}、及び AUC_{0-t} を含めた。 (2) 安全性 治験薬を投与したすべての被験者から得られるデータを安全性評価に含めることとした。安全性に関する統計解析は実施しないこととした。
実施医療機関	日本、1 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月



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

図 2.7.6.1-1　試験デザイン

表 2.7.6.1-2　試験スケジュール

Visit	治験参加	スクリーニング（Day 1 の前 30 日以内）	Day 1							Day 2											
			適用前観察期間〔採血開始からの時間（時）〕							適用期間〔適用からの時間（時）〕								適用後観察期間（フォローアップ）				
																		取り出しからの時間	適用からの時間（時）			
			0	2	4	6	8	12	24[b]	0[b]	1	2	4	6	8	10	12	2–20 分 (2 分ごと)	13	13.5	14	24[d]
同意取得	X																					
選択・除外基準		X	X[a]																			
身体検査		X																				X[f]
被験者背景		X	X[a]																			
病歴・手術歴		X																				
腟内診			X[a]						X													X[f]
バイタルサイン		X	X[a]						X								X					X[f]
血液学的検査、血液生化学検査、及びウイルス学的検査		X																				X[f]
尿検査		X																				X[f]
妊娠検査（血液又は尿）		X	X[a]																			X[f]
治験薬適用及び抜去										X	治験薬適用中						X[c]					
腟内 pH			X[a]																			
薬物動態（PGE_2 及び PGE_m）検体の採血			X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X (10 回)	X	X	X	X
有害事象及び併用薬		X	継続[e]																			

a：薬物動態検体の採血前に実施することとした。b：Day 1 の 24 時間時点と Day 2 の 0 時間は同じ時点。c：薬物動態検体の採血後に治験薬を取り出した。d：治験終了時検査又は早期中止。e：被験者の最終 Visit 後、治験責任（分担）医師等が重篤な有害事象又は治験薬と合理的な因果関係があると判断された有害事象について、回復するか又は被験者の医学的状態が安定するまで追跡することとした。f：薬物動態検体の採血後に実施することととした。
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 5-1］から引用

1.2 結果の要約

1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-3 に示した。

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。

表 2.7.6.1-3 被験者の内訳

	日本人 N (%)	非日本人 N (%)	計 N (%)
ITT 解析対象集団	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)
PP 解析対象集団	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)
安全性解析対象集団	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)
試験完了	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)
試験中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 7-1］から引用

1.2.2 解析したデータセット

解析対象集団を表 2.7.6.1-4 に示した。

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、ITT、PP 及び安全性解析対象集団のいずれも 20 例となった。

表 2.7.6.1-4 解析対象集団

	日本人 N (%)	非日本人 N (%)	計 N (%)
ITT 解析対象集団	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)
PP 解析対象集団	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)
安全性解析対象集団	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)

［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 7-2］から引用

1.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示した。

本試験は日本人女性 10 例、非日本人（白人）女性 10 例の計 20 例で構成され、安全性解析対象集団 20 例の平均年齢は 30.2 歳、平均 BMI は 22.6 kg/m^2、平均月経周期は 28.3 日であった。非日本人の 1 例のみ出産回数が 2 回であり、その他の被験者は出産経験が無かった。膣内 pH の範囲は 3.6～5.3 であり、日本人 5 例、非日本人 4 例で膣内 pH は 3.6 であった。バイタルサインは全ての被験者で正常であった。

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投与群間で特記すべき差は認められなかった。

表 2.7.6.1-5　人口統計学的データ（安全性解析対象集団）

	日本人 N (%)	非日本人 N (%)	計 N (%)
年齢 (歳)			
n	10	10	20
Mean (SD)	29.5 (3.7)	30.9 (3.1)	30.2 (3.4)
Median	30.5	31.0	31.0
Min ; Max	22.0;33.0	26.0;36.0	22.0;36.0
身長 (m)			
n	10	10	20
Mean (SD)	1.58 (0.07)	1.66 (0.07)	1.62 (0.08)
Median	1.61	1.67	1.62
Min ; Max	1.50;1.67	1.56;1.76	1.50;1.76
体重 (kg)			
n	10	10	20
Mean (SD)	54.9 (6.6)	63.8 (8.3)	59.3 (8.6)
Median	56.1	62.6	60.9
Min ; Max	43.5;63.2	46.5;74.3	43.5;74.3
BMI (kg/m^2)			
n	10	10	20
Mean (SD)	21.9 (2.1)	23.2 (3.1)	22.6 (2.7)
Median	22.4	23.0	22.6
Min ; Max	19.3;25.5	19.2;29.9	19.2;29.9
月経周期 (日)			
n	10	10	20
Mean (SD)	28.6 (1.3)	28.0 (0.5)	28.3 (1.0)
Median	28.0	28.0	28.0
Min ; Max	27.0;31.0	27.0;29.0	27.0;31.0
人種, n(%)			
n	10	10	20
アジア人	10 (100.0)	0	10 (50.0)
白人	0	10 (100.0)	10 (50.0)
民族, n(%)			
n	10	10	20
Not Hispanicor Latino	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)
出産回数, n(%)			
n	10	10	20
0	10 (100.0)	9 (90.0)	19 (95.0)
2	0	1 (10.0)	1 (5.0)
膣内 pH, n(%)			
n	10	10	20
3.6	5 (50.0)	4 (40.0)	9 (45.0)
4.1	0	1 (10.0)	1 (5.0)
4.4	0	3 (30.0)	3 (15.0)
4.7	2 (20.0)	0	2 (10.0)
5	2 (20.0)	0	2 (10.0)
5.3	1 (10.0)	2 (20.0)	3 (15.0)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 7-3］から引用

表 2.7.6.1-6　ベースラインのバイタルサイン（安全性解析対象集団）

	日本人 N (%)	非日本人 N (%)	計 N (%)
収縮期血圧 (mmHg)			
n	10	10	20
Mean(SD)	100.6 (6.5)	108.1 (12.1)	104.4 (10.2)
Median	101.0	107.0	105.0
Min;Max	92.0;110.0	89.0;130.0	89.0;130.0
拡張期血圧 (mmHg)			
n	10	10	20
Mean(SD)	66.6 (4.4)	69.2 (8.2)	67.9 (6.6)
Median	66.5	67.5	67.0
Min;Max	60.0;74.0	55.0;83.0	55.0;83.0
脈拍 (beats/min)			
n	10	10	20
Mean(SD)	75.6 (7.5)	81.5 (7.8)	78.6 (8.0)
Median	78.0	83.5	80.0
Min;Max	61.0;83.0	67.0;92.0	61.0;92.0
体温 (C°)			
n	10	10	20
Mean(SD)	36.8 (0.2)	36.8 (0.3)	36.8 (0.3)
Median	36.8	36.9	36.9
Min;Max	36.4;37.2	36.2;37.2	36.2;37.2
評価, n(%)			
n	10	10	20
正常	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)

N：被験者数、n：パラメータを有する被験者数、SD：標準偏差
%：安全性解析対象集団での被験者の割合
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Table 7-4］から引用

1.2.4　薬物動態の結果

1.2.4.1　血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGE_m 濃度

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 2.7.6.1-7、図 2.7.6.1-2～図 2.7.6.1-4 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。

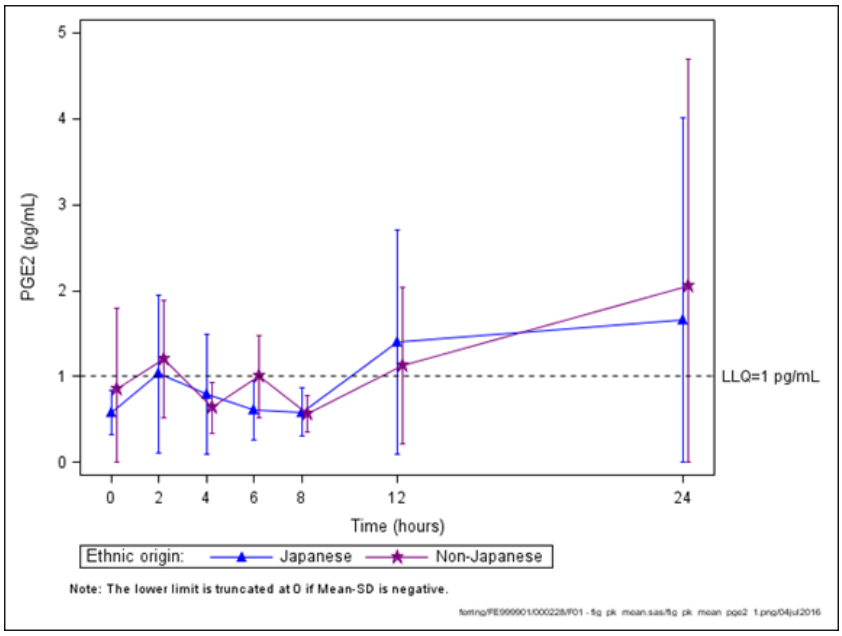
表 2.7.6.1-7　血漿中 PGE_2 濃度の経時的推移（PP）

	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 2.7.6.1-7　血漿中 PGE2 濃度の経時的推移（PP）（続き）

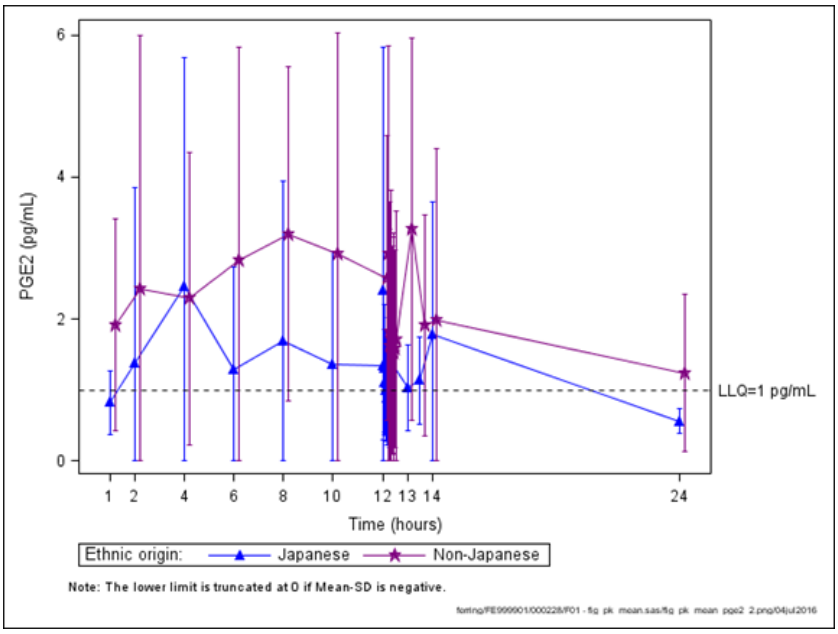
	日本人 N=10	非日本人 N=10	計 N=20
Day 2 適用後観察期間/追跡 (2 min)			
Mean (SD)	2.4 (3.4)	2.9 (2.9)	2.7 (3.1)
Min ; Max	0.5; 11.6	0.5;8.6	0.5; 11.6
Day 2 適用後観察期間/追跡 (4 min)			
Mean (SD)	1.3 (0.9)	1.8 (1.8)	1.6 (1.4)
Min ; Max	0.5;2.8	0.5;5.8	0.5;5.8
Day 2 適用後観察期間/追跡 (6 min)			
Mean (SD)	1.1 (0.7)	1.6 (1.7)	1.4 (1.3)
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



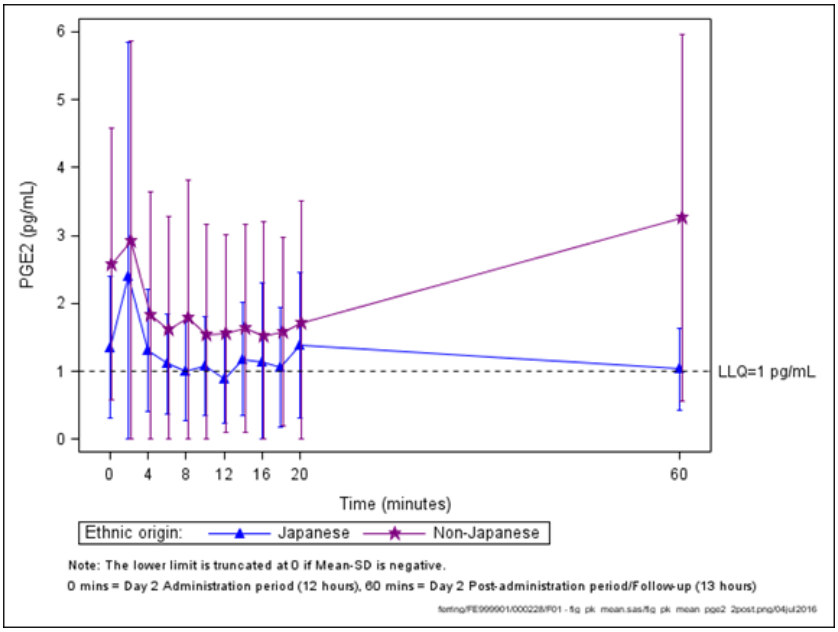
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-1］から引用

図 2.7.6.1-2　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 2.7.6.1-3　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 2.7.6.1-4　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 2.7.6.1-8、図 2.7.6.1-5～図 2.7.6.1-7 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。

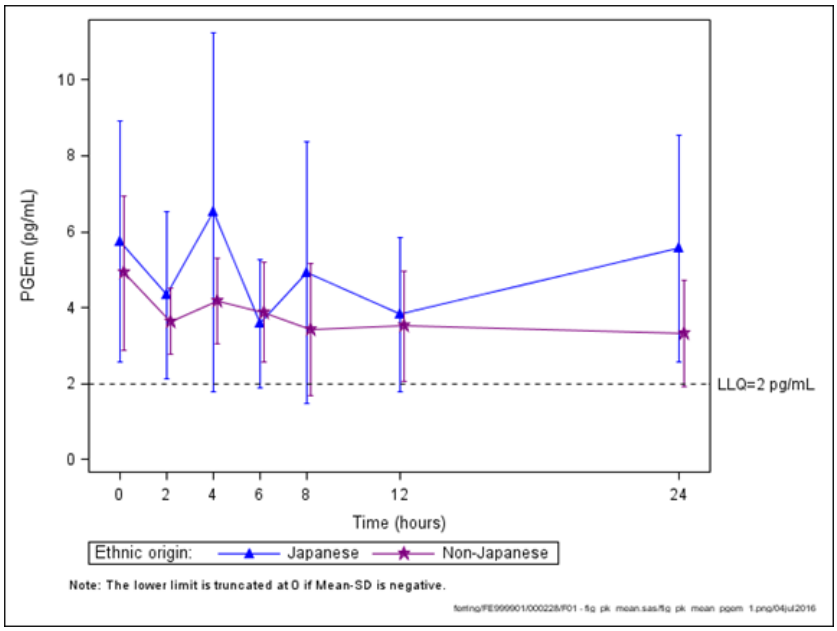
表 2.7.6.1-8　血漿中 PGE_m 濃度の経時的推移（PP）

	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 2.7.6.1-8　血漿中 PGEm 濃度の経時的推移（PP）（続き）

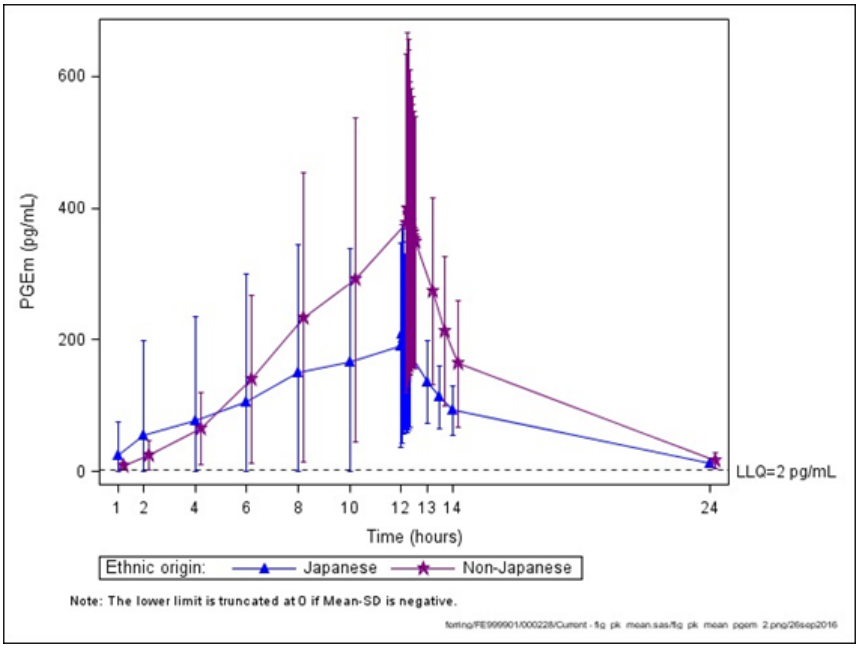
	日本人 N=10	非日本人 N=10	計 N=20
Day 2 適用後観察期間/追跡 (2 min)			
Mean (SD)	209.4 (165.8)	398.9 (267.8)	304.1 (237.6)
Min ; Max	97.9;620.2	113.8;938.3	97.9;938.3
Day 2 適用後観察期間/追跡 (4 min)			
Mean (SD)	213.3 (156.4)	398.0 (259.1)	305.6 (228.8)
Min ; Max	103.5;583.8	121.8;920.2	103.5;920.2
Day 2 適用後観察期間/追跡 (6 min)			
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



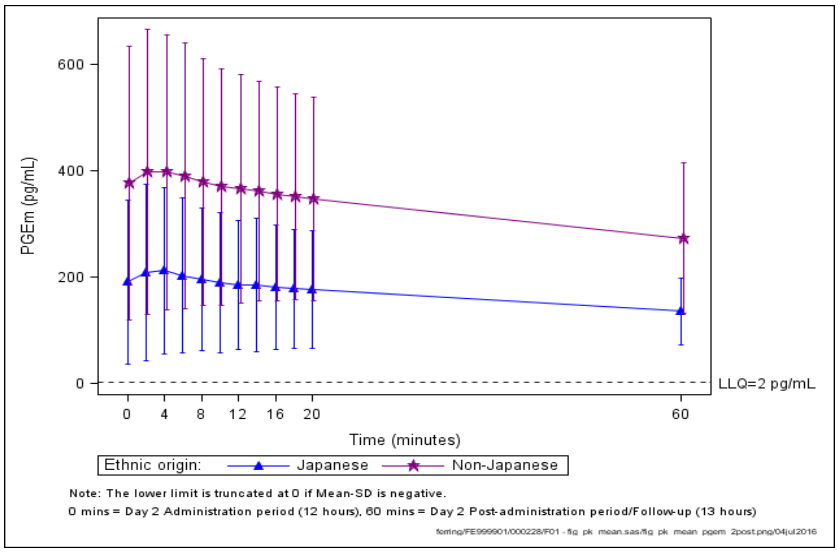
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-4］から引用

図 2.7.6.1-5　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 2.7.6.1-6　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 2.7.6.1-7　平均血漿中 PGE_m 濃度：適用後観察期間 0～60 分（Day 2）（PP）

1.2.4.2　薬物動態

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 2.7.6.1-9、図 2.7.6.1-8～図 2.7.6.1-12 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}（幾何平均値）は日本人群で 32.0 h·pg/mL〔CV%：72.9、95%CI（2.0,508.4）〕、非日本人群で 50.6 h·pg/mL〔CV%：135.6、95%CI（1.4,1810.7）〕、AUC_{inf}（算術平均値±SD）はそれぞれ 43.8±31.9 h·pg/mL 及び 103.1±139.8 h·pg/mL であった。

$AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は日本人群で 5.8 h·pg/mL〔CV%：130.4、95%CI（1.3,26.2）〕、非日本人群で 27.0 h·pg/mL〔CV%：72.9、95%CI（13.7,53.1）〕、$AUC_{0\text{-}t}$（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 であった。

C_{max}（幾何平均値）は日本人群で 2.6 pg/mL〔CV%：93.8、95%CI（1.4,4.8）〕、非日本人群で 5.0 pg/mL〔CV%：53.7、95%CI（2.7,9.5）〕、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 であった。

t_{max}（算術平均値±SD）は日本人群で 9.8±5.2 時間〔95%CI（6.0,13.6）〕、非日本人群で 7.7±4.4 時間〔95%CI（4.6,10.9）〕、$t_{1/2}$（算術平均値±SD）はそれぞれ 8.3±13.0 時間〔95%CI（–24.1,40.7）〕及び 12.8±19.7 時間〔95%CI（-36.1,61.7）〕であった。

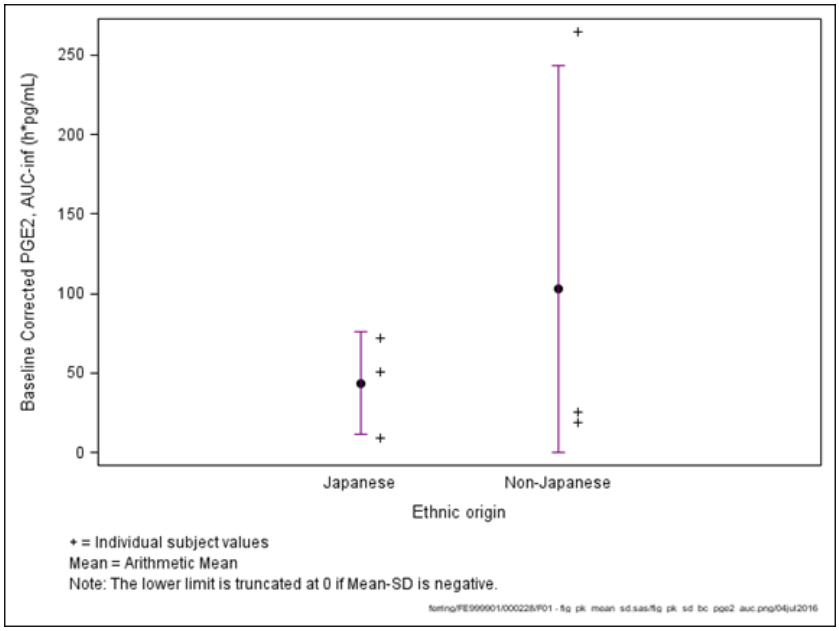
日本人群の AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} 及び $t_{1/2}$ は、非日本人群と比べて低く、t_{max} は高かったが、両群間の差は臨床的に意義のある差ではなかった。$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} 及び t_{max} の平均値±SD の分布は両群間でオーバーラップしており、日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示された。AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ の平均値±SD の分布は両群間でオーバーラップしていたが、評価可能であった被験者が少なかったため、日本人及び非日本人の AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ 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。

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 2.7.6.1-9　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）

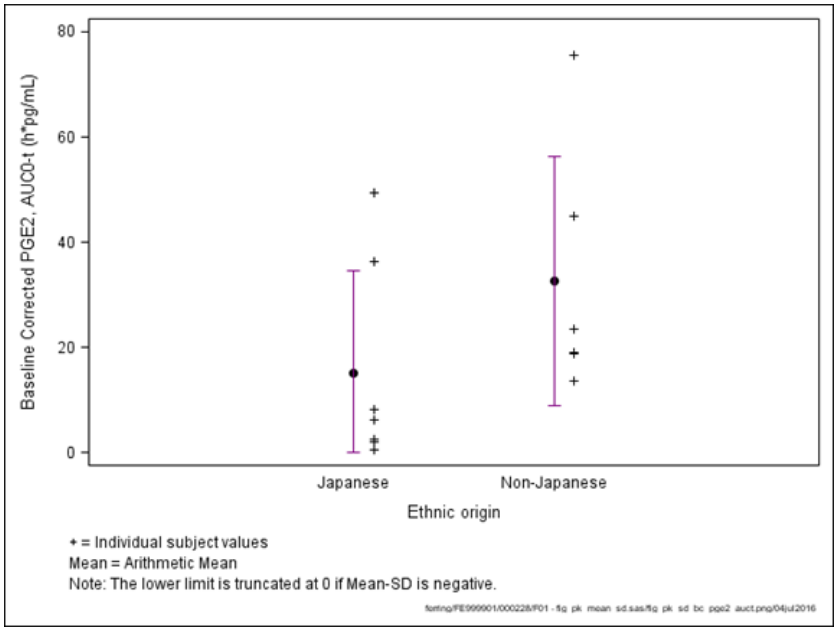
	日本人 N=10	非日本人 N=10	計 N=20
AUC_{inf} (h·pg/mL)			
n	3	3	6
Mean (SD)	43.8 (31.9)	103.1 (139.8)	73.5 (96.3)
Median	50.8	25.8	38.3
Geo Mean (CV%)	32.0 (72.9)	50.6 (135.6)	40.2 (131.1)
Min ; Max	9.0 ; 71.7	19.0 ; 264.5	9.0 ; 264.5
95% CI[a]	(2.0 , 508.4)	(1.4 , 1810.7)	(11.7 , 138.6)
AUC_{0-t} (h·pg/mL)			
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 解析対象集団の被験者数、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



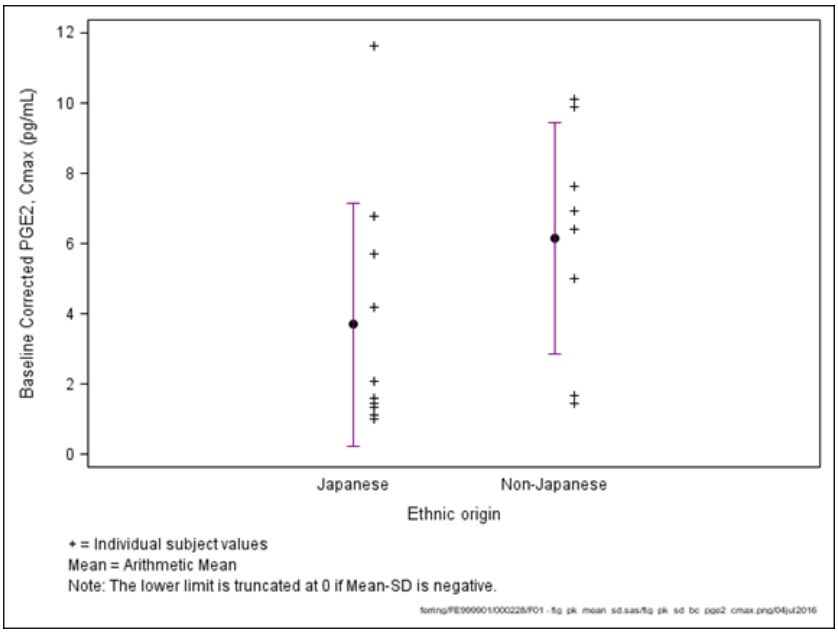
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-7］から引用

図 2.7.6.1-8　PGE_2 ベースライン値で補正した AUC_{inf}（平均値±SD）（PP）



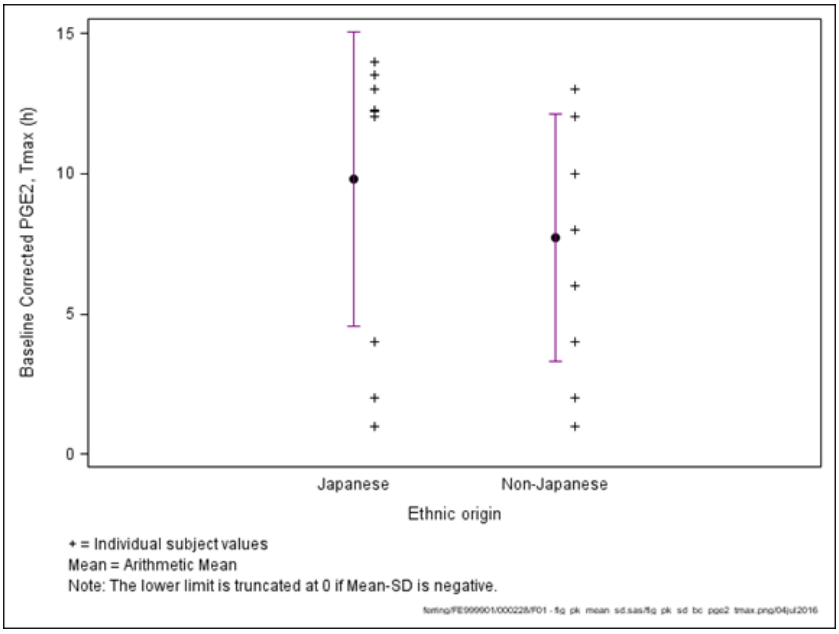
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-8］から引用

図 2.7.6.1-9　PGE_2 ベースライン値で補正した AUC_{0-t}（平均値±SD）（PP）



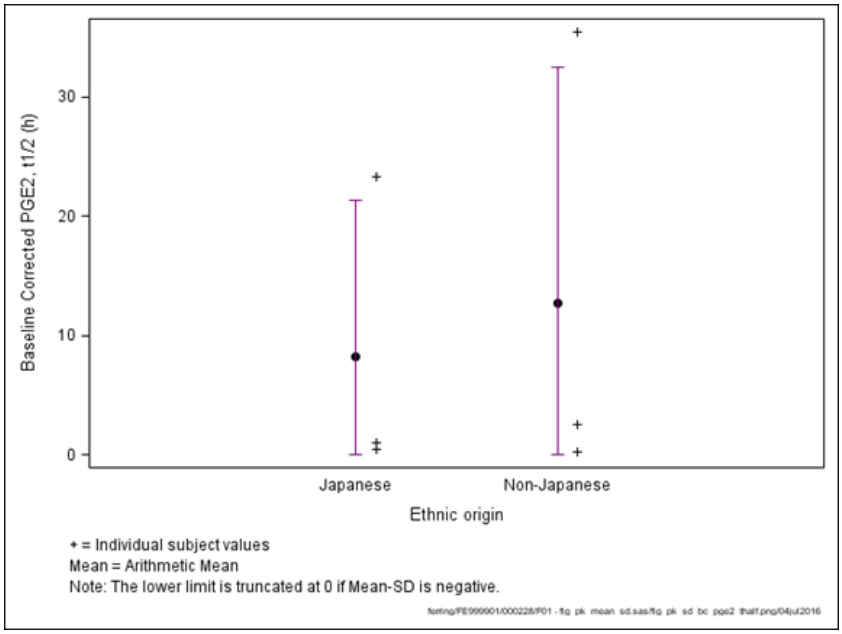
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-9］から引用

図 2.7.6.1-10 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 2.7.6.1-11 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 2.7.6.1-12 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 2.7.6.1-10、図 2.7.6.1-13～図 2.7.6.1-17 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}（幾何平均値）は日本人群で 1532.6 h·pg/mL〔CV%：104.9、95%CI（944.4,2487.3）〕、非日本人群で 2777.0 h·pg/mL〔CV%：62.7、95%CI（1752.8,4399.8）〕、AUC_{inf}（算術平均値±SD）はそれぞれ 2020.4±2118.9 h·pg/mL 及び 3332.0±2089.7 h·pg/mL であった。

$AUC_{0\text{-}t}$（幾何平均値）は日本人群で 1375.6 h·pg/mL〔CV%：113.7、95%CI（820.9,2305.1）〕、非日本人群で 2700.5 h·pg/mL〔CV%：64.2、95%CI（1685.6,4326.3）〕、$AUC_{0\text{-}t}$（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 であった。

C_{max}（幾何平均値）は日本人群で 177.1 pg/mL〔CV%：84.0、95%CI（113.1,277.2）〕、非日本人群で 341.6 pg/mL〔CV%：64.4、95%CI（214.2,544.7）〕、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 であった。

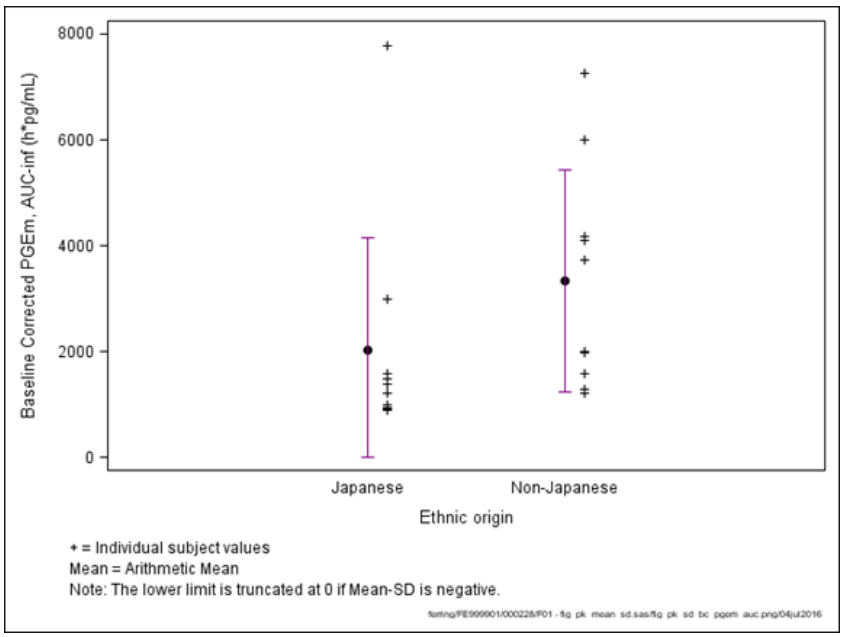
t_{max}（算術平均値±SD）は日本人群で 11.7±1.3 時間〔95%CI（10.7,12.6）〕、非日本人群で 12.1±0.1 時間〔95%CI（12.0,12.2）〕、$t_{1/2}$（算術平均値±SD）はそれぞれ 2.9±1.1 時間〔95%CI（2.2,3.7）〕及び 2.8±1.0 時間〔95%CI（2.2,3.5）〕であった。

日本人群の AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}t}$、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}、$AUC_{0\text{-}t}$、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}、$AUC_{0\text{-}t}$、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 2.7.6.1-10 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）

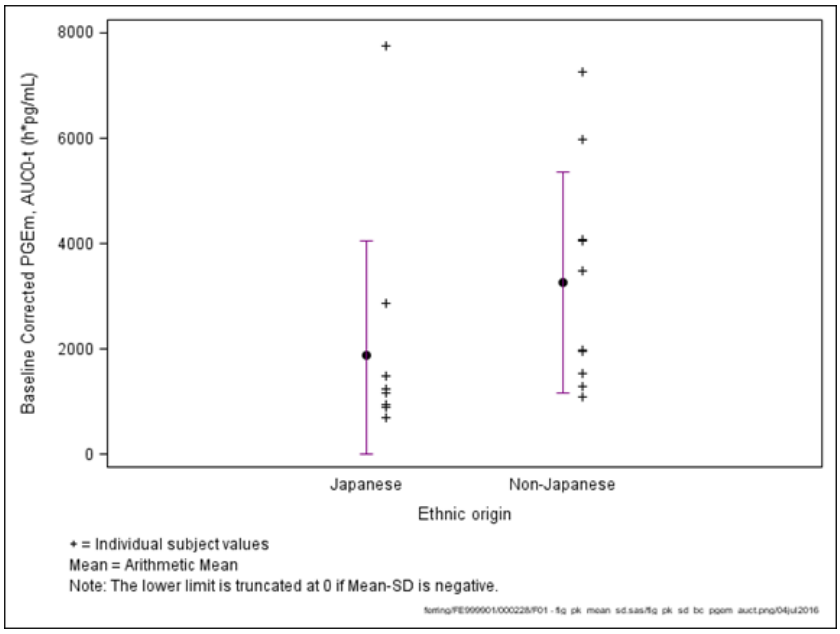
	日本人 N=10	非日本人 N=10	計 N=20
AUC_{inf} (h·pg/mL)			
n	10	10	20
Mean (SD)	2020.4 (2118.9)	3332.0 (2089.7)	2676.2 (2155.9)
Median	1295.6	2865.3	1582.9
Geo Mean (CV%)	1532.6 (104.9)	2777.0 (62.7)	2063.0 (80.6)
Min ; Max	901.7 ; 7785.9	1214.8 ; 7262.2	901.7 ; 7785.9
95% CI[a]	(944.4 , 2487.3)	(1752.8 , 4399.8)	(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 解析対象集団の被験者数、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



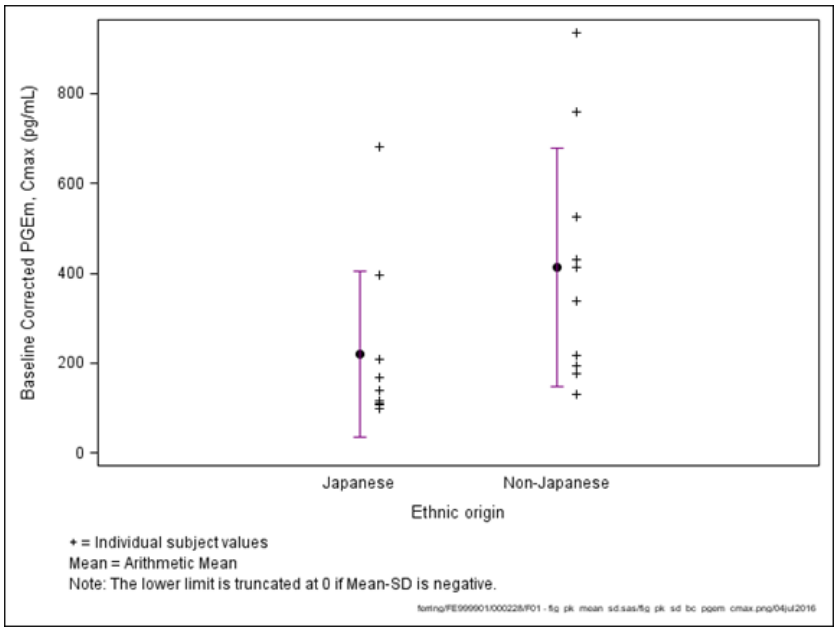
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-12］から引用

図 2.7.6.1-13 PGE_m ベースライン値で補正した AUC_{inf} （平均値±SD）（PP）



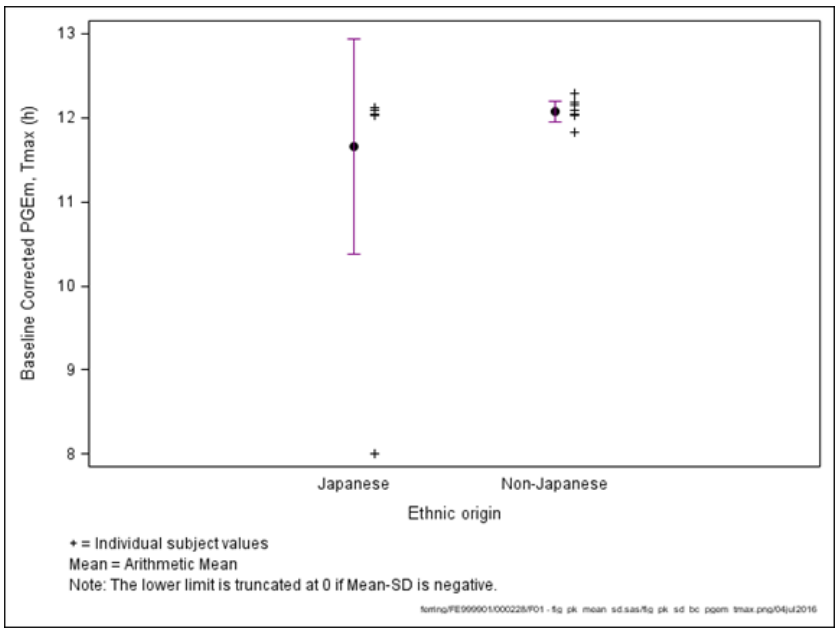
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-13］から引用

図 2.7.6.1-14 PGE_m ベースライン値で補正した AUC_{0-t}（平均値±SD）（PP）



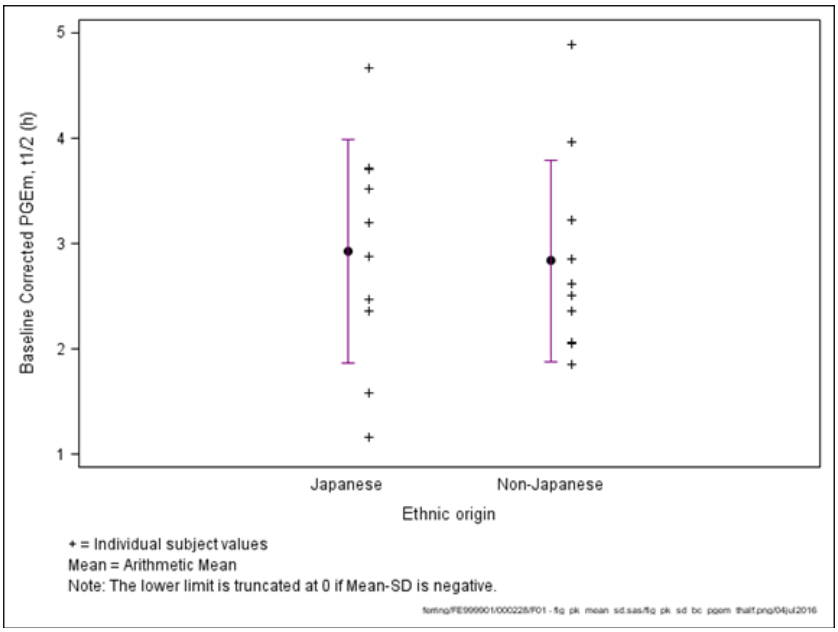
［000228 試験：添付資料 5.3.3.1-1 Figure 9-14］から引用

図 2.7.6.1-15 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 2.7.6.1-16 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 2.7.6.1-17 PGE_m ベースライン値で補正した $t_{1/2}$（平均値±SD）（PP）

1.2.5 安全性の結果

1.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

日本人 10 例、非日本人 10 例の計 20 例に対し、治験薬を 1 回適用した。適用を中止した被験者はなく、各被験者の適用時間は 12 時間であった。全 20 例を安全性解析対象集団とした。

1.2.5.2 有害事象

本試験で、有害事象は認められなかった。

1.2.5.3 副作用

本試験で、副作用は認められなかった。

1.2.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験で、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

1.2.5.5 臨床検査、バイタルサイン、身体的所見

本試験で、臨床検査値、バイタルサイン及び身体的所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

1.2.6 結論

非妊婦で健康な閉経前の日本人及び非日本人女性にジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）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}、AUC_{0-t}、C_{max} 及び $t_{1/2}$ は 、非日本人群と比べて低く、t_{max} は高かったが、両群間の差は臨床的に意義のある差ではなかった。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。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。

日本人群の PGE_m のベースライン値で補正した AUC_{inf}、AUC_{0-t}、及び C_{max} は、非日本人群と比べて低かったが、意味のある差ではなかった。両群間の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は同程度であった。AUC_{inf}、AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値±SD の分布は両群間でオーバーラップしており、本剤適用時の日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示された。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。

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。

本試験で日本人群及び非日本人群のいずれにも有害事象は発現せず、臨床検査、バイタルサイン及び身体的所見に臨床的に重要な変化は認められなかったことから、本剤の忍容性は良好であった。

以上より、非妊婦で健康な閉経前の日本人及び非日本人の女性にジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）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なかった。

2 参考文献

該当なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

2 国内第Ⅲ相試験［000261試験：評価資料5.3.5.2-1］.....40
2.1 試験方法.....40
2.2 結果の要約.....49
2.2.1 被験者の内訳.....49
2.2.2 解析したデータセット.....49
2.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....49
2.2.4 有効性の結果.....55
2.2.5 薬物動態の結果.....63
2.2.6 安全性の結果.....64
2.2.7 結論.....83
2.3 付録（重篤な有害事象の叙述）.....85
2.4 付録（因果関係の評価）.....103
2.4.1 適用期間.....103
2.4.2 治験薬抜去後分娩前期間.....108
2.4.3 分娩後期間.....134
2.4.4 新生児期間.....176
2.5 参考文献.....193

表の目次

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要.....40
表 2.7.6.2-2 試験スケジュール.....48
表 2.7.6.2-3 被験者の内訳.....49
表 2.7.6.2-4 人口統計学的データ（FAS）.....51
表 2.7.6.2-5 ベースラインのバイタルサイン（FAS）.....52
表 2.7.6.2-6 産科学的状態（FAS）.....53
表 2.7.6.2-7 ベースラインの BS 評価：連続変数（FAS）.....54
表 2.7.6.2-8 ベースラインの BS 評価：カテゴリカル変数.....55
表 2.7.6.2-9 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）.....56
表 2.7.6.2-10 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：試験完了例）.....56
表 2.7.6.2-11 副次評価項目の解析（FAS）.....56
表 2.7.6.2-12 副次評価項目の要約（FAS）.....57
表 2.7.6.2-13 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）.....58
表 2.7.6.2-14 初回入院期間中の各イベントまでの時間（FAS）.....59

表 2.7.6.2-15 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）.....63
表 2.7.6.2-16 治験薬の適用時間（安全性解析対象集団）.....64
表 2.7.6.2-17 有害事象の概要：適用期間（安全性解析対象集団）.....65
表 2.7.6.2-18 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）.....66
表 2.7.6.2-19 有害事象の概要：分娩後期間（安全性解析対象集団）.....66
表 2.7.6.2-20 有害事象の概要：新生児（安全性解析対象集団）.....67
表 2.7.6.2-21 全ての有害事象の概要：試験期間（安全性解析対象集団）.....67
表 2.7.6.2-22 有害事象の発現率：適用期間（安全性解析対象集団）.....68
表 2.7.6.2-23 有害事象の発現率：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）.....69
表 2.7.6.2-24 有害事象の発現率：分娩後期間（安全性解析対象集団）.....70
表 2.7.6.2-25 有害事象の発現率：新生児（安全性解析対象集団）.....72
表 2.7.6.2-26 発現率 5%以上の有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）.....73
表 2.7.6.2-27 副作用の発現率：適用期間（安全性解析対象集団）.....74
表 2.7.6.2-28 副作用の発現率：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）.....74
表 2.7.6.2-29 副作用：全試験期間（安全性解析対象集団）.....75
表 2.7.6.2-30 重篤な有害事象の発現率：全試験期間（安全性解析対象集団）.....77
表 2.7.6.2-31 重篤な有害事象の発現率：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）.....78
表 2.7.6.2-32 重篤な有害事象の要約：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）.....78
表 2.7.6.2-33 重篤な有害事象の発現率：分娩後期間（安全性解析対象集団）.....78
表 2.7.6.2-34 重篤な有害事象の要約：分娩後期間（安全性解析対象集団）.....79
表 2.7.6.2-35 重篤な有害事象の発現率：新生児（安全性解析対象集団）.....79
表 2.7.6.2-36 重篤な有害事象の要約：新生児（安全性解析対象集団）.....80
表 2.7.6.2-37 注目すべき有害事象の発現率：胎児機能不全心拍パターン（安全性解析対象集団）.....80
表 2.7.6.2-38 アプガースコア（安全性解析対象集団）.....81
表 2.7.6.2-39 臍帯動脈の pH 評価（安全性解析対象集団）.....82
表 2.7.6.2-40 NICU への入室率（FAS）.....82

図の目次

図 2.7.6.2-1 試験デザイン.....47
図 2.7.6.2-2 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）.....60
図 2.7.6.2-3 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）.....60
図 2.7.6.2-4 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）.....61
図 2.7.6.2-5 初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式までの時間 （Kaplan-Meier 解析）（FAS）.....61

2　国内第Ⅲ相試験［000261 試験：評価資料 5.3.5.2-1］

標題：子宮頸管熟化が必要な妊娠末期（妊娠 37 週以上 41 週未満）の妊婦を対象としたジノプロストン膣内留置用製剤（DVI）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多施設非盲検第Ⅲ相試験

2.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • 適用後 12 時間以内の子宮頸管熟化成功〔ビショップスコア（BS）が 7 点以上又は経膣分娩〕におけるジノプロストン膣内留置用製剤（以下、本剤）の有効性を検証する 副次目的 以下の事項に関して本剤の有効性と安全性を検証する。 • 初産婦及び経産婦における子宮頸管熟化成功の割合 • 経膣分娩に至った被験者の割合 • ベースラインから BS が 3 点以上増加した被験者の割合 • 帝王切開による出産の割合 • 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とその処置時間 • 陣痛発来時に BS が 7 点以上であった被験者の割合。陣痛発来は、子宮頸管の熟化の有無にかかわらず、60 分間にわたり規則的で明らかな痛みを伴う 10 分周期の子宮収縮がある場合と定義 • 適用からアクティブな分娩開始までの時間。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 • 適用から経膣分娩、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 • 分娩前、分娩後及び新生児の安全性 探索的目的 • サブグループにおける血漿中プロスタグランジン E_2（PGE_2）及びプロスタグランジン E_2 代謝物（PGE_m）濃度の変化を検討する。
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	多施設、非盲検試験

項目	内容
	本試験は、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）の妊婦を対象に実施した。試験デザインを図 2.7.6.2-1 に示した。 被験者は治験薬を最長 12 時間適用され、胎児娩出後から退院するまで安全性についての経過観察を受けた。 スクリーニング（V1）及び／又はベースライン（V2）で、同意書に署名した被験者の適格性を評価し、患者背景、身体測定、産科学的状態、出産歴、病歴及び手術歴、母体の身体的所見、婦人科検査、BS 評価、臨床検査値、分娩監視装置（CTG）モニタリング並びにバイタルサインを規定の時点で評価した。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）。適格性確認の一環として、治験薬挿入前に少なくとも 20 分間 CTG モニタリングを実施し、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した。試験期間（同意取得時点から治験終了又は早期中止まで）を通じて有害事象、併用薬及び併用療法を観察した。 全ての選択基準を満たし、かつ、どの除外基準にも抵触しない被験者を本試験に登録した。登録後、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、最長 12 時間まで留置した。各被験者につき 1 つの治験薬を適用した。被験者は、治験薬挿入後少なくとも 30 分間は臥位で安静にすることとした。また、治験薬が脱落した場合、再挿入はしないこととした。 治療期間中（V3）は CTG モニタリングを継続して実施した。バイタルサインは適用後 12 時間にわたり、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 時間の治療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。血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度測定のための血液検体は適用後 6 時間時点、若しくは 6 時間以内に治験薬を抜去した場合は抜去時に採取した。この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。 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した。同様に、器械的子宮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含む）を記録した。胎児娩出時（V4）には、アプガースコア 1 分値及び 5 分値（胎児娩出後 1 分及び 5 分）、新生児の身体的所見及び臍帯動脈血の評価と記録を行った。出産データ（胎児娩出日時、分娩様式及び新生児の体重を含む）も記録した。また、該当する場合には、新生児集中治療室（NICU）への入退室データ（NICU への入退室日時及びその理由）を記録した。 胎児娩出後 48 時間（V5）に、母体の身体所見及びバイタルサインを評価した。

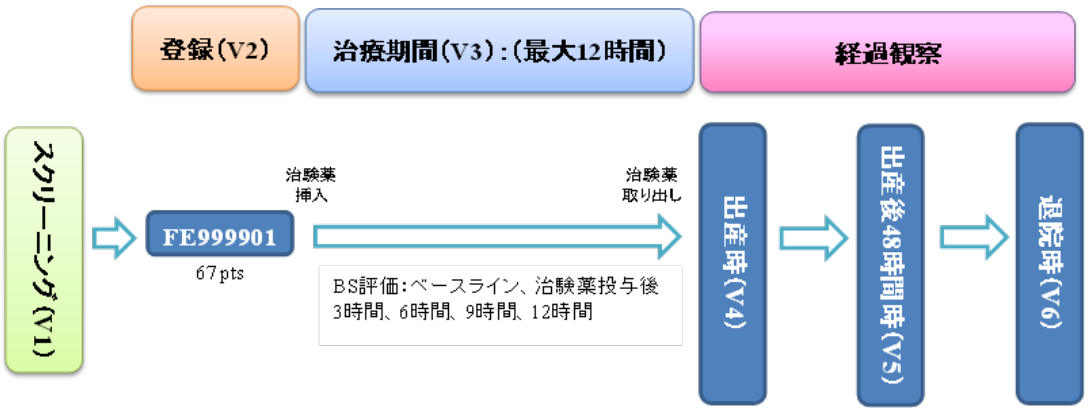
項目	内容
	退院時（治験終了（V6））には、婦人科検査（膣内診）、母体及び新生児の身体所見、バイタルサイン、及び臨床検査値を評価した。また、該当する場合は、NICU への入退室データを記録した。
対象	(1) 選択基準 1) ベースライン時に妊娠末期（妊娠 37 週 0 日以上 41 週 0 日未満）の妊婦 2) スクリーニング時の年齢が 20 歳以上の妊婦 3) 分娩誘発が必要な妊婦 4) 単胎頭位児 5) ベースライン時の BS が 4 点以下の妊婦 6) 出産歴が 3 回以下の妊婦（出産歴は妊娠 22 週 0 日以上の単胎又は多胎児の出産又は死産とする） 7) 本臨床試験の参加について文書により同意している妊婦 (2) 除外基準 1) 陣痛が既に開始している妊婦 2) 子宮並びに子宮頸管に瘢痕（過去に帝王切開や子宮頸管の円錐切除をした場合の瘢痕を含む）がある妊婦 3) 子宮異常（例：双角子宮）である妊婦 4) 治験薬の挿入 7 日前までに、オキシトシン、子宮頸管熟化剤、分娩誘発剤（器械的子宮頸管熟化処置を含む）又は子宮収縮抑制薬を使用した妊婦。ただし、妊娠高血圧腎症あるいは妊娠高血圧の治療を目的とした硫酸マグネシウムの使用は除く 5) 下記の状態／症状を認める妊婦 • 収縮期血圧が >160 mmHg 又は拡張期血圧が >110 mmHg • 血小板が <100,000/μL • 肝機能検査値の上昇（正常値上限の 2 倍以上） • 重篤かつ持続的な右上腹部痛／心窩部痛を有する • 進行性の腎機能不全 • クレアチニンが >1.1 mg/dL • 他の腎疾患がなく、クレアチニン値が基準値上限の 2 倍 • 肺水腫 • 新規発症の脳や視覚障害 6) 児頭骨盤不適合又は胎位異常の疑い又は診断である妊婦 7) 胎児に先天性異常があると診断された妊婦。ただし、多指症は除く 8) 子宮内胎児発育遅延の疑い又は診断〔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〕である妊婦

項目	内容
	9) ベースライン時に胎児の障害となる徴候が認められた妊婦〔例：胎児機能不全（本妊娠期間中に認められたものを含む）、羊水混濁、臍帯動脈のドプラ波形異常〕 10) ベースライン時に非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を使用した妊婦 11) 治験薬適用の 48 時間以上前に破水した妊婦 12) 臨床的絨毛膜羊膜炎の疑いがある妊婦 13) 骨盤内炎症性疾患を有する妊婦。ただし、適切な前治療が行われている場合は除く 14) ベースライン時に発熱（腋窩温が 38.0℃以上）を認める妊婦 15) 経腟分娩が禁忌となる妊婦（例：前置胎盤又は 24 週 0 日以降の未診断の不正性器出血） 16) ジノプロストン、その他のプロスタグランジン剤、又は治験薬添加物の過敏症の既往又はその疑いがある妊婦 17) 緊急を要する分娩の必要がある妊婦 18) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦 19) 治験実施計画書の遵守が困難な妊婦 20) 治験責任（分担）医師が、本治験への参加が適切ではないと判断したその他の疾患を有する妊婦 21) 本治験の開始前 90 日以内に他の臨床試験に参加した妊婦
併用禁止薬	以下の薬剤及び療法は適用後 12 時間は使用しないこととした。ただし、治験責任医師等が治験薬抜去時又は規定の時点での BS が 7 点以上と確認した場合、又は臨床的に以下の薬剤／/療法の使用が必要と判断した場合、使用可能とした。 • 子宮収縮薬（例：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$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） • 器械的子宮頸管熟化 治験責任医師等が上述の薬剤／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 分間待つこととし、薬剤／療法の用量や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。 • 子宮収縮抑制薬の投与及び羊水補充療法は適用中は実施しないこととした。子宮収縮抑制薬投与前又は羊水補充療法実施前に治験薬は抜去し、これらの処置は治験薬抜去直後に実施可能とした。 • 硫酸マグネシウムは妊娠高血圧腎症あるいは妊娠高血圧の治療の場合のみ使用可能とした。 • 人工破膜は子宮口の全開大まで実施しないこととした。人工破膜を実施する際は治験薬を抜去した。
被験者数	目標被験者数：67 例

項目	内容
	被験者数の設定根拠： Miso-Obs-303 試験の結果に基づき、主要評価項目の成功率（つまり、妊娠週数 41 週未満の妊婦に対して本剤を膣に挿入後 12 時間時点で子宮頸管が熟化した被験者の割合）は 0.43（95% CI （0.39； 0.47））と推定した。さらに、複数の Key Opinion Leader の臨床医及び社内医学専門家との協議結果に基づき、妊娠週数 41 週未満の妊婦に対してプラセボを 12 時間適用した場合の子宮頸管熟化成功率は 0.20 になると考えた。主要評価項目の成功率を p で表し、両側正確検定を使用した場合、60 例の被験者が本剤で治療を受けると、対立仮説 H_1: p=0.39 に対して、有意水準 5%（α）、検出力 90%（1-β）で帰無仮説 H_0: p=0.20 を検定することができる。脱落率を 10%と想定すると、本試験には合計 67 例の被験者が必要である。
治験薬	ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg
用法・用量	治験薬を後膣円蓋の子宮頸部間近まで横方向に適用した。被験者には適用後 30 分間、臥位を保たせた。
投与期間	最長 12 時間
評価項目	(1) 主要評価項目： 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。子宮頸管熟化成功は、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定義する。 (2) 副次評価項目： • 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膣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 • 治験薬抜去後から胎児娩出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 • 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 • 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膣分娩、帝王切開及びあらゆる分娩様式での分娩までの時間 • 分娩前、分娩後及び新生児の有害事象の種類、頻度、重篤度

項目	内容
	• 陣痛発来から治験薬抜去までの分娩前の有害事象の種類、頻度、重篤度 • ベースラインからのバイタルサイン（血圧、心拍数、体温）、血液学的検査、生化学的検査及び尿検査項目の変化 • 出産後 5 分時におけるアプガースコアが <7 点の新生児の割合 • 胎児娩出時に採取した臍帯動脈血の pH • 24 時間以上 NICU で治療を受けた新生児の割合 なお、以下の有効性副次評価項目について適用後 3、6、9 及び 12 週時点の被験者の割合について探索的に評価した。 • 子宮頸管熟化成功した被験者の割合 • 子宮頸管熟化成功した初産婦の割合 • 子宮頸管熟化成功した経産婦の割合 • 経腟分娩の被験者の割合 • BS が 3 点以上増加した被験者の割合 (3) 探索的評価項目 • 適用前後の血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度の変化
評価スケジュール	表 2.7.6.2-2 参照
統計手法	(1) 有効性 全ての有効性評価項目の統計解析には、両側 95%信頼区間（CI）を使用した。有効性解析は最大の解析対象集団（FAS）に基づいて行った。 1) 主要評価項目 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た。なお、子宮頸管熟化成功は、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を成功と定義している。有効率（つまり、治験薬の腟への挿入後 12 時間以内の子宮頸管熟化成功）を要約し、治験薬の腟への挿入後 12 時間以内の子宮頸管熟化成功の 95%CI を算出した。主要評価項目の感度分析は PP 集団を用いて行った。 2) 副次評価項目 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 • 治験薬抜去後から胎児娩出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

項目	内容
	• 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症例において、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記述的に示した。また、カプラン・マイヤー曲線及びプロットも用いて示した。 • 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分娩までの時間 • 治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者における、器械的頸管熟化処置時間 3) 探索的評価項目 適用前後の血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度の変化を記述統計を用いて示した（被験者数、平均、SD、中央値、最小値及び最大値）。 (2) 安全性 有害事象、バイタルサイン、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び身体的所見により安全性を評価する。全ての安全性及び忍容性評価は安全性解析対象集団を用いて行った。 なお、本試験では本試験では有害事象を以下の期間で評価した。 • 適用前の有害事象：適用前に発現した有害事象 • 適用期間中の有害事象：適用から治験薬抜去後 30 分までに発現した有害事象 • 治験薬抜去後分娩前の有害事象：治験薬抜去後 30 分から胎児娩出までに発現した有害事象 • 分娩後の有害事象：胎児娩出から試験終了時までに発現した有害事象 • 新生児の有害事象：試験終了時までの新生児に発現した有害事象 • 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。
実施医療機関	日本、14 医療機関（ただし、1 医療機関は未実施）
公表文献	なし
試験実施期間	2017 年 2 月～2018 年 2 月



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

図 2.7.6.2-1　試験デザイン

表 2.7.6.2-2　試験スケジュール

Visit	スクリーニング（V1）	ベースライン（V2）[6]	治療期間（V3）[10]（治験薬挿入後の時間）（時間）					胎児娩出時（V4）	胎児娩出後 48 時間（V5）	退院時〔治験終了（V6）〕[12]
			0[6]	3	6	9	12			
許容期間	V2 前 1 日以内	NA	NA	±15 分	±15 分	±15 分	±15 分	NA	–24 時間	NA
同意取得	X									
患者背景	X									
身体測定	X									
産科学的状態	X									
産歴、病歴及び手術歴	X									
適格性確認	X	X[7]								
母体の身体的所見（婦人科検査を除く）	X								X	X
婦人科検査（腟内診及び卵膜の状況）	X	X[7]								X
BS[1]	X	X[7]		X	X	X	X			(X)
臨床検査項目	X									X
胎児評価（CTG モニタリング[2]）	X	X[7]	継続							
バイタルサイン[3]	X	X[7]	1 時間ごと (±15 min)						X	X
PGE_2 及び PGE_m 測定の検体採取[4]		X[8]			X[9]					
登録		X								
治験薬挿入及び抜去			継続							
分娩データ及び出産データ[5]			継続							
臍帯動脈血採取								X		
アプガースコア 1 分値及び 5 分値								X		
新生児の身体的所見								X[11]		X
有害事象	（同意取得後から）継続									
NICU 入退室データ								X		X
前治療薬及び前治療法並びに併用薬及び併用療法	継続									

1: 各 BS 評価時に治験薬を正確な位置（後腟円蓋）に微調整した。適用後 12 時間以内に治験薬を抜去したとしても、適用後 12 時間又は胎児娩出のいずれか早い時点まで測定を続けることとした
2: 治験薬挿入前に少なくとも 20 分間 CTG モニタリングを実施し、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した。治療期間中（V3）は継続的にモニタリングを行った
3: バイタルサインは適用後 12 時間は毎時間測定した
4: これらの血液検体の採取は限られた被験者でのみ行った
5: 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、破水の日時及び方法）。出産データ（胎児娩出日時、分娩様式、新生児の体重）
6: V2 と V3 の 0 時間は同じ時間を示した
7: 登録前に実施した
8: 少なくとも治験薬挿入 60 分前に血液検体を採取した
9: 適用後 12 時間以内に治験薬を取り出す場合は、治験薬抜去後 15 分以内に、血液検体を採取した
10: 治療期間中に陣痛発来した場合又は／及び適用後 12 時間以内に治験薬を抜去した場合は、陣痛発来後又は／及び治験薬抜去後 15 分以内に BS 及びバイタルサインを評価した
11: 新生児の身体所見（ベースライン）は実施医療機関の運用に従い胎児娩出後に実施した
12: 治験中止時検査は、治験終了時に速やかに実施した。また、治療期間中（V3）に早期中止する場合は、BS も評価した
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 5-1］から引用

2.2 結果の要約

2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した。

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。

表 2.7.6.2-3 被験者の内訳

	DVI (N=68) N (%)
スクリーニング	78
スクリーニング脱落	10
登録	68 (100.0)
全例解析対象（ITT）	68 (100.0)
FAS	68 (100.0)
治験実施計画書に適合した対象集団（PP）	68 (100.0)
安全性解析対象集団	68 (100.0)
試験完了	67 (98.5)
試験中止	1 (1.5)
中止理由	
同意撤回	1 (1.5)

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

2.2.2 解析したデータセット

同意文書に署名した 68 例を ITT 解析対象集団とし、全例が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ため 68 例を FAS に採用し、これらの被験者に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ため PP 解析対象集団も 68 例となった。また、全例が同意説明文書に署名し、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。

2.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-4～表 2.7.6.2-8 に示した。

本試験は日本人女性 68 例で構成され、FAS 68 例の平均年齢は 33.0 歳（範囲：20～44 歳）、平均肥満指数（BMI）は 27.12 kg/m^2 であった。

初産婦は 67.6%（46/68 例）、経産婦は 32.4%（22/68 例）、経産婦の出産回数は 18 例が 1 回、4 例が 2 回であった。推定在胎期間は 273.6 日（範囲：261～286 日）であった。最も多かった分娩誘発の理由は、妊娠の継続が母体の危険を招くおそれがある場合（42.6%）であり、次いで妊娠糖尿病（14.7%）であった。その他に 10%以上の被験者で見られた分娩誘発の理由は、妊娠高血圧（13.2%）、前期破水（10.3%）であった。ベースラインの BS の平均値は 2.3 点（範囲：0～4 点）であった。

本試験に組み入れられた被験者は、子宮頸管熟化が医学的適応により必要な被験者であった。

既往歴を有する被験者は 83.8%（57/68 例）であり、最も多かった既往歴は妊娠糖尿病（23.5%）であり、次いで便秘（17.6%）、妊娠高血圧（11.8%）であった。その他に 5%以上の被験者で見られた既往歴は、貧血（13.2%）、鉄欠乏性貧血（8.8%）、子宮平滑筋腫（8.8%）、レンサ球菌検査陽性（7.4%）、季節性アレルギー（5.9%）及び子宮頸管ポリープ（5.9%）であった［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1］。

適用中に併用薬を使用した被験者は 64.7%（44/68 例）であり、最も高頻度に使用された併用薬は便秘薬（20.6%）であった。適用中に併用療法を使用した被験者は 17.6%（12/68 例）であり、最も高頻度に使用された併用療法は硬膜外麻酔（10.3%）であった。

治験薬抜去後から分娩前までに併用薬を使用した被験者は 94.1%（64/68 例）であり、最も高頻度に使用された併用薬は抗菌薬（58.8%）であった。治験薬抜去後から分娩前までに併用療法を使用した被験者は 77.9%（53/68 例）であり、最も高頻度に使用された併用療法は硬膜外麻酔（30.9%）であった。帝王切開となった被験者は 8.8%（6/68 例）であった。

分娩後に併用薬を使用した被験者は 98.5%（67/68 例）であり、最も高頻度に使用された併用薬は下垂体・視床下部ホルモンと類似体（83.8%）、次いで抗炎症薬及び抗リウマチ薬（76.5%）であった。分娩後に併用療法を使用した被験者は 52.9%（36/68 例）であり、最も高頻度に使用された併用療法は弾性ストッキング及び硬膜外麻酔（各 17.6%）であった。

併用薬を使用した新生児は 100.0%（68/68 例）であり、最も高頻度に使用された併用薬は抗出血薬（100.0%）、次いで眼科薬（85.3%）であった。併用療法を使用した新生児は 26.5%（18/68 例）であり、最も高頻度に使用された併用療法は酸素補充（13.2%）であった。

表 2.7.6.2-4　人口統計学的データ（FAS）

	DVI (N=68)
年齢 (歳)	
N	68
Mean (SD)	33.0 (5.52)
Median	33.0
Min;max	20;44
民族, N (%)	
Not Hispanic or Latino	68 (100.0)
人種, N (%)	
Asian	68 (100.0)
身長 (m)	
N	68
Mean (SD)	1.585 (0.0536)
Median	1.575
Min;max	1.46;1.72
体重 (kg)	
N	68
Mean (SD)	68.0 (11.83)
Median	66.8
Min;max	48;108
BMI (kg/m^2)	
N	68
Mean (SD)	27.12 (4.934)
Median	25.70
Min;max	20.3;44.2
BMI 区分, N (%)	
<25	29 (42.6)
≥25 - 30	24 (35.3)
≥30 - 35	11 (16.2)
≥35	4 (5.9)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 7-3］から引用
（Clinical Trial Report Erratum によって修正）［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Erratum Table 7-3］から引用

表 2.7.6.2-5　ベースラインのバイタルサイン（FAS）

	DVI (N=68)
収縮期血圧 (mmHg)	
N	68
Mean (SD)	115.7 (12.47)
Median	114.5
Min;max	96;148
拡張期血圧 (mmHg)	
N	68
Mean (SD)	73.3 (10.84)
Median	72.0
Min;max	53;107
脈拍 (beats/min)	
N	68
Mean (SD)	76.8 (10.94)
Median	76.0
Min;max	58;129
体温 (°C)	
N	68
Mean (SD)	36.5 (0.36)
Median	36.5
Min;max	36;37
バイタルサインの総合評価, N (%)	
正常	64 (94.1)
異常	4 (5.9)

N：被験者数、SD：標準偏差
%：被験者の割合
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 7-4］から引用

表 2.7.6.2-6　産科学的状態（FAS）

	DVI (N=68)
出産回数, N (%)	
0	46 (67.6)
1	18 (26.5)
2	4 (5.9)
出産歴, N (%)	
初産婦	46 (67.6)
経産婦	22 (32.4)
分娩誘発の主な理由, N (%)	
妊娠糖尿病	10 (14.7)
妊娠高血圧	9 (13.2)
巨大児	6 (8.8)
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)
過期産予防	4 (5.9)
妊娠中の顕性糖尿病	1 (1.5)
前期破水	7 (10.3)
墜落分娩予防	2 (2.9)
推定在胎期間 (日)	
N	68
Mean (SD)	273.6 (7.32)
Median (P25;P75)	273.0 (267.0;279.5)
Min;max	261;286
初回入院期間の卵膜の状態, N (%)	
治験薬適用前に破膜	8 (11.8)
治験薬適用後に破膜	57 (83.8)
人工破膜	19 (33.3)
自然破膜	38 (66.7)
欠測 [a]	3 (4.4)

N：被験者数、SD：標準偏差
%：被験者の割合
a：初回入院期間中に出産しなかった被験者又は破水前に帝王切開で出産に至った被験者
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 7-5］から引用
（Clinical Trial Report Erratum によって修正）［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Erratum Table 7-5］から引用

表 2.7.6.2-7　ベースラインの BS 評価：連続変数（FAS）

	DVI (N=68)
合計スコア	
N	68
Mean (SD)	2.3 (1.31)
Median (P25;P75)	3.0 (1.0;3.0)
Min;max	0;4
子宮口開大度(cm)	
N	68
Mean (SD)	0.7 (0.47)
Median (P25;P75)	1.0 (0.0;1.0)
Min;max	0;1
展退度(%)	
N	68
Mean (SD)	0.5 (0.50)
Median (P25;P75)	0.0 (0.0;1.0)
Min;max	0;1
児頭降下度	
N	68
Mean (SD)	0.4 (0.48)
Median (P25;P75)	0.0 (0.0;1.0)
Min;max	0;1
口唇の硬度	
N	68
Mean (SD)	0.7 (0.48)
Median (P25;P75)	1.0 (0.0;1.0)
Min;max	0;1
子宮口の位置	
N	68
Mean (SD)	0.2 (0.38)
Median (P25;P75)	0.0 (0.0;0.0)
Min;max	0;1

N：被験者数、SD：標準偏差
%：被験者の割合
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 7-6］から引用

表 2.7.6.2-8　ベースラインの BS 評価：カテゴリカル変数

	DVI (N=68)
合計スコア, N (%)	
0	7 (10.3)
1	14 (20.6)
2	11 (16.2)
3	21 (30.9)
4	15 (22.1)
区分, N (%)	
0 - 2	32 (47.1)
3 - 4	36 (52.9)
子宮口開大度(cm), N (%)	
0	21 (30.9)
1-2	47 (69.1)
展退度(%), N (%)	
0-30	37 (54.4)
40-50	31 (45.6)
児頭降下度, N (%)	
-3	44 (64.7)
-2	24 (35.3)
口唇の硬度, N (%)	
硬	23 (33.8)
中	45 (66.2)
計	68 (100.0)
子宮口の位置, N (%)	
後	56 (82.4)
中	12 (17.6)
計	68 (100.0)

N：被験者数、SD：標準偏差
%：被験者の割合
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 7-7］から引用
（Clinical Trial Report Erratum によって修正）［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Erratum Table 7-7］から引用

2.2.4　有効性の結果

2.2.4.1　主要評価項目

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）を表 2.7.6.2-9 に示した。

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。適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者は 68 例中 39 例であり、その割合は 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。

表 2.7.6.2-9　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）

治験薬	N	被験者の割合 (95% CI)
DVI	68	57.4 (45.5,69.2)

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

試験を完了した被験者 67 例の感度分析の結果、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 58.2%〔95%CI（46.3,70.1）〕であり、FAS と同様の結果が得られ、主要評価項目の頑健性が示された（表 2.7.6.2-10）。

表 2.7.6.2-10 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：試験完了例）

投与群	N	被験者の割合 (95% CI)
DVI	67	58.2 (46.3,70.1)

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）
N：被験者数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-2］から引用

2.2.4.2　副次評価項目

副次評価項目の解析結果及び要約をそれぞれ表 2.7.6.2-11 及び表 2.7.6.2-12 に示した。

表 2.7.6.2-11 副次評価項目の解析（FAS）

副次評価項目	投与群	N	被験者の調整割合 (95% CI)
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 [a]	DVI	46	50.0 (35.2,64.8)
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 [a]	DVI	22	72.7 (52.1,93.3)
適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合 [a]	DVI	68	26.5 (15.8,37.2)
初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者の割合 [b]	DVI	68	88.2 (80.4,96.1)
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 [a]	DVI	68	79.4 (69.5,89.3)
初回入院期間中に帝王切開を行った被験者の割合 [b]	DVI	68	7.4 (1.0,13.7)
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 [b]	DVI	68	63.2 (51.5,75.0)
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 [b]	DVI	68	16.2 (7.2,25.2)
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 [c]	DVI	11	13.4 (8.8,18.0)
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 [b]	DVI	48	33.3 (19.8,46.9)

a：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）
b：割合と正規近似に基づく 95%CI
c：平均と正規近似に基づく 95%CI
N：被験者数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-3］から引用

表 2.7.6.2-12 副次評価項目の要約（FAS）

副次評価項目	DVI (N=68)
適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦, N (%)	
No	23 (50.0)
Yes	23 (50.0)
合計	46 (100.0)
適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した経産婦, N (%)	
No	6 (27.3)
Yes	16 (72.7)
合計	22 (100.0)
適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者, N (%)	
No	50 (73.5)
Yes	18 (26.5)
合計	68 (100.0)
初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者, N (%)	
No	8 (11.8)
Yes	60 (88.2)
合計	68 (100.0)
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, N (%)	
No	14 (20.6)
Yes	54 (79.4)
合計	68 (100.0)
初回入院期間中に帝王切開を行った被験者, N (%)	
No	63 (92.6)
Yes	5 (7.4)
合計	68 (100.0)
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, N (%)	
No	25 (36.8)
Yes	43 (63.2)
合計	68 (100.0)
治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者, N (%)	
No	57 (83.8)
Yes	11 (16.2)
合計	68 (100.0)
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, N (%)	
No	32 (66.7)
Yes	16 (33.3)
合計	48 (100.0)

N：被験者数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-4］から引用
（Clinical Trial Report Erratum によって修正）［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Erratum Table 9-4］から引用

1. 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 時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦は 46 例中 23 例、経産婦は 22 例中 16 例であり、その割合はそれぞれ 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割合は、初産婦と比べて経産婦で高かった。

2. 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 時間以内に経腟分娩に至った被験者は 68 例中 18 例、初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者は 68 例中 60 例であり、その割合はそれぞれ 26.5%〔95%CI（15.8,37.2）〕及び 88.2%〔95%CI（80.4,96.1）〕であった。

3. 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

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は 68 例中 54 例であり、その割合は 79.4%〔95%CI（69.5,89.3）〕であった。

4. 初回入院期間中に帝王切開を行った被験者の割合

初回入院期間中に帝王切開を行った被験者は 68 例中 5 例であり、その割合は 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。また、試験期間を通して、帝王切開となった被験者は 8.8%（6/68 例）であった。初回入院期間中に帝王切開を行った 5 例以外の 1 例の帝王切開の理由は、分娩過程停止であり、治験薬との因果関係は否定された。

5. 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とその投与量

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は 68 例中 43 例であり、その割合は 63.2%〔95%CI（51.5,75.0）〕であった。

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 2.7.6.2-13 に示した。オキシトシンは 42 例に使用され、投与量は 5.47 U〔95%CI（4.09,6.85）〕、PGE_2 は 3 例に使用され、投与量は 1.33 mg〔95%CI（0.00,3.23）〕、$PGF_{2\alpha}$ は 7 例に使用され、投与量は 5.94 mg〔95%CI（4.62,7.26）〕であった。

表 2.7.6.2-13 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）

子宮収縮薬	N	平均 (95% CI)
オキシトシン (U)	42	5.47 (4.09,6.85)
PGE_2 (mg)	3	1.33 (0.00,3.23)
$PGF_{2\alpha}$ (mg)	7	5.94 (4.62,7.26)

平均と正規近似に基づく 95%CI
N：被験者数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 9-5］から引用

6. 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

治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者は 68 例中 11 例であり、その割合は 16.2%〔95%CI（7.2,25.2）〕であった。

7. 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

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は 13.4 時間〔95%CI（8.8,18.0）〕であった。

8. 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

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。

9. 副次評価項目のイベントまでの時間

初回入院期間中の以下の各イベントまでの時間を表 2.7.6.2-14 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までの時間
- 初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間
- 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

表 2.7.6.2-14 初回入院期間中の各イベントまでの時間（FAS）

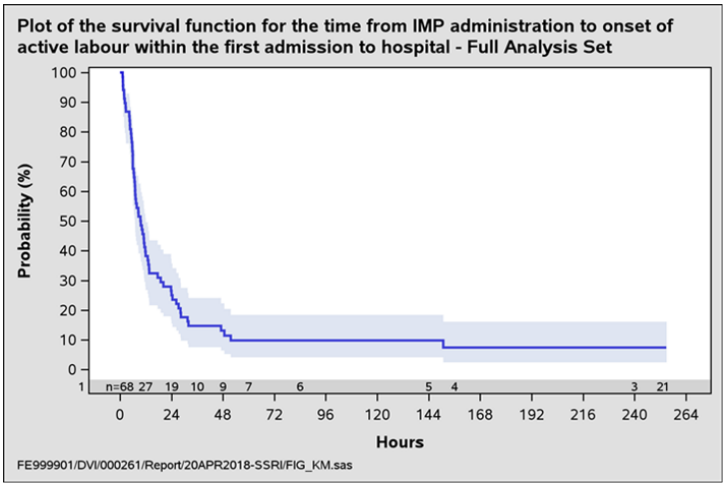
イベント	分位数 (95% CI)
初回入院期間中の適用からアクティブな分娩開始までの時間	
第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)	24.25 (13.25,31.97)
第 2 四分位点 (中央値)	9.65 (6.98,12.00)
第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)	5.76 (4.35,6.60)
初回入院期間中の適用から経腟分娩までの時間	
第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)	35.35 (32.12,53.55)
第 2 四分位点 (中央値)	26.86 (15.87,31.25)
第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)	11.52 (7.65,15.50)
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,)
第 2 四分位点 (中央値)	82.13 (38.13,)
第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)	52.67 (35.80,)
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)
第 2 四分位点 (中央値)	26.86 (15.87,30.75)
第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)	11.52 (7.65,15.50)

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

1. 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アクティブな分娩開始までの時間を図 2.7.6.2-2 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（表 2.7.6.2-14）。



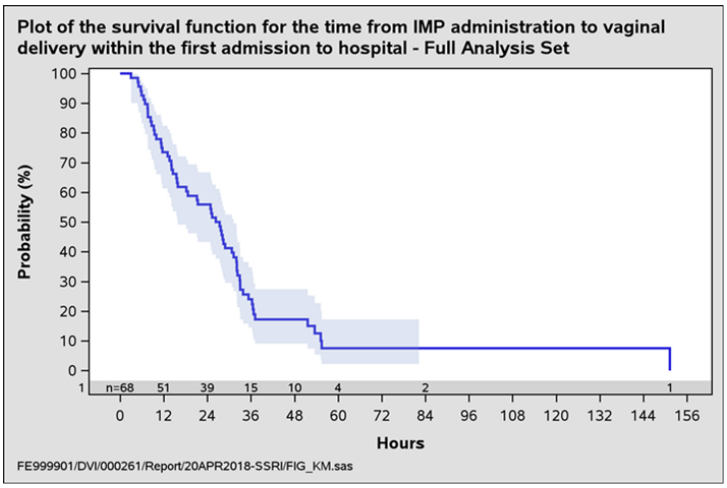
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-1］から引用

図 2.7.6.2-2　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）

2. 初回入院期間中の適用から経腟分娩までの時間

初回入院期間中の適用から経腟分娩までの時間を図 2.7.6.2-3 に示した。

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）〕であった（表 2.7.6.2-14）。

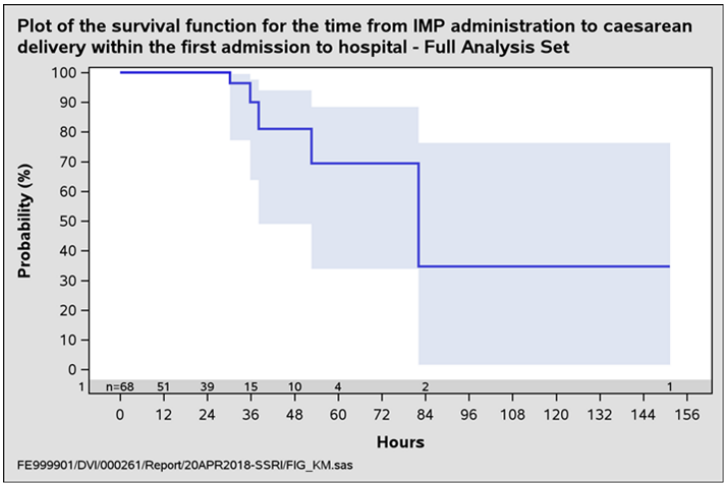


［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-2］から引用

図 2.7.6.2-3　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）

3. 初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間

初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間を図 2.7.6.2-4 に示した。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（表 2.7.6.2-14）。初回入院期間中に帝王切開を実施した被験者は 5 例であり、いずれも治験薬抜去後に帝王切開を実施しており、治験薬抜去後から帝王切開までの時間は、それぞれ 300.97、28.22、23.72、44.05 及び 18.25 時間であった。

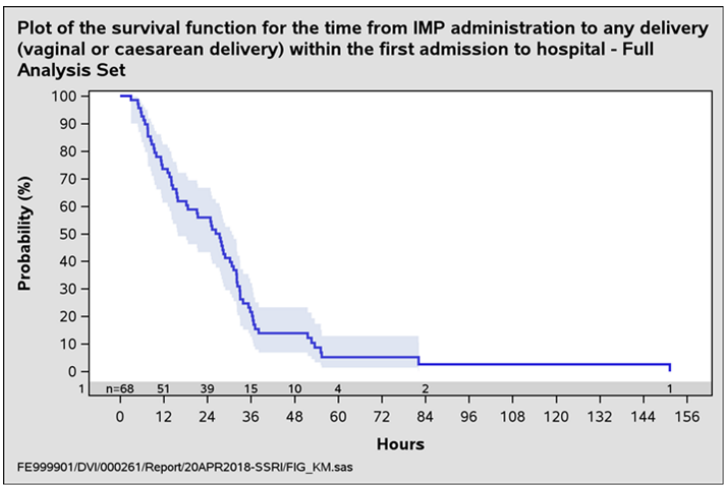


［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Figure 9-3］から引用

図 2.7.6.2-4　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）

4. 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

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を図 2.7.6.2-5 に示した。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（表 2.7.6.2-14）。



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

図 2.7.6.2-5　初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）

2.2.4.3 探索的有効性評価項目

以下の評価項目について適用後 3、6、9 及び 12 週時点の被験者の割合について探索的に評価した。

- 子宮頸管熟化成功した被験者の割合
- 子宮頸管熟化成功した初産婦の割合
- 子宮頸管熟化成功した経産婦の割合
- 経腟分娩の被験者の割合
- BS が 3 点以上増加した被験者の割合

1. 適用後 3、6、9 及び 12 週時点に子宮頸管熟化成功した被験者の割合

適用後 3、6、9 及び 12 週時点に子宮頸管熟化成功した被験者の割合は、それぞれ 13.2%〔95%CI（5.0,21.5）〕、33.8%〔95%CI（22.5,45.2）〕、45.6%〔95%CI（33.9,57.2）〕及び 57.4%〔95%CI（45.5,69.2）〕と経時的に増加した。

同様に、試験を完了した被験者 67 例においてもそれぞれ 13.4%〔95%CI（5.1,21.8）〕、34.3%〔95%CI（22.8,45.8）〕、46.3%〔95%CI（34.5,58.1）〕及び 58.2%〔95%CI（46.3,70.1）〕と経時的に増加した。

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

適用後 3、6、9 及び 12 週時点に子宮頸管熟化成功した初産婦の割合は、それぞれ 6.5%〔95%CI（0.0,13.9）〕、26.1%〔95%CI（13.0,39.1）〕、37.0%〔95%CI（22.9,51.0）〕及び 50.0%〔95%CI（35.2,64.8）〕と経時的に増加した。

3. 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

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、それぞれ 27.3%〔95%CI（6.7,47.9）〕、50.0%〔95%CI（26.9,73.1）〕、63.6%〔95%CI（41.4,85.9）〕及び 72.7%〔95%CI（52.1,93.3）〕と経時的に増加した。

4. 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

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、それぞれ 1.5%〔95%CI（0.0,4.4）〕、10.3%〔95%CI（2.9,17.7）〕、22.1%〔95%CI（12.0,32.1）〕及び 26.5%〔95%CI（15.8,37.2）〕と経時的に増加した。

5. 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

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、それぞれ 23.5%〔95%CI（13.2,33.9）〕、47.1%〔95%CI（34.9,59.2）〕、70.6%〔95%CI（59.4,81.7）〕及び 79.4%〔95%CI（69.5,89.3）〕と経時的に増加した。

2.2.5 薬物動態の結果

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 2.7.6.2-15 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ており、本剤の経膣投与により 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。

表 2.7.6.2-15 適用後 6 時間の血漿中 PGE_2 及び PGE_m 濃度のベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

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

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

2.2.6 安全性の結果

2.2.6.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

安全性解析対象集団における適用時間を表 2.7.6.2-16 に示した。

日本人女性 68 例に対し、治験薬を 1 回適用した。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。

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が発現したため適用後 3 時間 11 分に、別の 1 例は重度の胎児心拍数異常が発現したため適用後 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。

表 2.7.6.2-16 治験薬の適用時間（安全性解析対象集団）

	DVI (N=68)
適用時間 (h)	
N	68
Mean (SD)	8.33 (3.732)
Median	8.81
Min;max	1.4;12.3
適用時間 (min)	
N	68
Mean (SD)	499.85 (223.902)
Median	528.50
Min;max	81.0;735.0
適用時間区分, N (%)	
≤195 min (≤ 3.25 h)	10 (14.7)
>195～375 min (> 3.25～6.25 h)	12 (17.6)
>375～555 min (> 6.25～9.25 h)	14 (20.6)
>555～735 min (> 9.25～12.25 h)	32 (47.1)
合計	68 (100.0)

N：被験者数
%：被験者の割合
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 8-1, Table 8-2］から引用
（Clinical Trial Report Erratum によって Table 8-2 を修正）［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Erratum Table 8-2］から引用

2.2.6.2 有害事象の概要

本試験では有害事象を以下の期間で評価した。

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

1. 適用期間の有害事象の概要

適用期間の有害事象の概要を表 2.7.6.2-17 に示した。

適用期間の有害事象の発現率は 11.8%（8/68 例）、副作用は 4.4%（3/68 例）、重度の有害事象は 1.5%（1/68 例）であった。死亡を含む重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、1 例に悪心及び発熱、1 例に胎児頻脈、1 例に胎児心拍数異常がそれぞれ発現した。そのうち、治験薬抜去に至った事象は、適用後 3 時間 11 分に発現した中等度の胎児頻脈、適用後 1 時間 24 分に発現した重度の胎児心拍数異常であったが、どちらの事象も抜去後 5 分以内に消失した。

表 2.7.6.2-17 有害事象の概要：適用期間（安全性解析対象集団）

	N	DVI (N=68) (%)	E
有害事象	8	(11.8)	10
副作用	3	(4.4)	4
因果関係のない有害事象	5	(7.4)	6
死亡	0		
軽度の有害事象	5	(7.4)	6
中等度の有害事象	2	(2.9)	3
重度の有害事象	1	(1.5)	1
重篤な有害事象	0		
試験中止に至った有害事象	0		

N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-1］から引用

2. 治験薬抜去後分娩前期間の有害事象

治験薬抜去後分娩前期間の有害事象の概要を表 2.7.6.2-18 に示した。

治験薬抜去後分娩前期間の有害事象の発現率は 47.1%（32/68 例）、副作用は 4.4%（3/68 例）、重度の有害事象は 7.4%（5/68 例）、重篤な有害事象は 10.3%（7/68 例）であった。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。最も高頻度に発現した有害事象は遷延分娩であり、発現率は 13.2%（9/68 例）であった。

副作用は、胎児機能不全心拍パターン、発熱、血圧上昇が各 1 例に発現した。重篤な有害事象は、分娩過程停止が 4 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 例に発現したがいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2-18 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）

	N	DVI (N=68) (%)	E
有害事象	32	(47.1)	48
副作用	3	(4.4)	3
因果関係のない有害事象	31	(45.6)	45
死亡	0		
軽度の有害事象	22	(32.4)	29
中等度の有害事象	11	(16.2)	12
重度の有害事象	5	(7.4)	7
重篤な有害事象	7	(10.3)	8
試験中止に至った有害事象	0		

N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-2］から引用

3. 分娩後期間の有害事象の概要

分娩後期間の有害事象の概要を表 2.7.6.2-19 に示した。

分娩後期間の有害事象の発現率は 85.3%（58/68 例）、重度の有害事象は 5.9%（4/68 例）、重篤な有害事象は 7.4%（5/68 例）であった。死亡、副作用及び中止に至った有害事象は認められなかった。最も高頻度に発現した有害事象は後陣痛であり、発現率は 63.2%（43/68 例）であった。

重篤な有害事象は、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 例に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2-19 有害事象の概要：分娩後期間（安全性解析対象集団）

	N	DVI (N=68) (%)	E
有害事象	58	(85.3)	112
副作用	0		
因果関係のない有害事象	58	(85.3)	112
死亡	0		
軽度の有害事象	56	(82.4)	93
中等度の有害事象	10	(14.7)	14
重度の有害事象	4	(5.9)	5
重篤な有害事象	5	(7.4)	5
試験中止に至った有害事象	0		

N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-3］から引用

4. 新生児の有害事象の概要

新生児の有害事象の概要を表 2.7.6.2-20 に示した。

新生児の有害事象の発現率は 36.8%（25/68 例）、重篤な有害事象は 17.6%（12/68 例）であった。死亡、重度の有害事象、副作用及び中止に至った有害事象は認められなかった。最も高頻度に発現した有害事象は新生児黄疸であり、発現率は 16.2%（11/68 例）であった。

重篤な有害事象は、新生児黄疸が 8 例、吐血、感染、低出生体重児、新生児体重増加不良、選択的摂食障害が各 1 例に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2-20 有害事象の概要：新生児（安全性解析対象集団）

	DVI (N=68)		
	N	(%)	E
有害事象	25	(36.8)	44
副作用	0		
因果関係のない有害事象	25	(36.8)	44
死亡	0		
軽度の有害事象	22	(32.4)	32
中等度の有害事象	7	(10.3)	12
重度の有害事象	0		
重篤な有害事象	12	(17.6)	14
試験中止に至った有害事象	0		

N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-4］から引用
（Clinical Trial Report Erratum によって修正）［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Erratum Table 10-4］から引用

5. 全ての有害事象の概要

全ての有害事象の概要を表 2.7.6.2-21 に示した。

試験期間を通じて、有害事象の発現率は 95.6%（65/68 例）、発現件数は 214 件であった。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。

表 2.7.6.2-21 全ての有害事象の概要：試験期間（安全性解析対象集団）

	DVI (N=68)		
	N	(%)	E
有害事象	65	(95.6)	214
副作用	6	(8.8)	7
因果関係のない有害事象	65	(95.6)	207
死亡	0		
軽度の有害事象	63	(92.6)	160
中等度の有害事象	24	(35.3)	41
重度の有害事象	8	(11.8)	13
重篤な有害事象	20	(29.4)	27
試験中止に至った有害事象	0		

N：被験者数

%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-5］から引用
（Clinical Trial Report Erratum によって修正）［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Erratum Table 10-5］から引用

2.2.6.3 有害事象

1. 適用期間の有害事象

適用期間の有害事象を表 2.7.6.2-22 に示した。

適用期間に最も発現率の高かった有害事象は、器官別大分類（SOC）別では「胃腸障害」及び「臨床検査」各 4.4%（3/68 例）、基本語（PT）別では、悪心及び血圧上昇で各 2.9%（2/68 例）であった。

発現した有害事象の重症度は 10 例中 9 例が軽度又は中等度であり、重度の有害事象は、初産婦（ベースラインの BS≥3）1 例に発現した胎児心拍数異常であり、本事象は 5 分間持続し、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.2-22 有害事象の発現率：適用期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	N	DVI (N=68) (%)	E
有害事象	8	(11.8)	10
心臓障害	2	(2.9)	2
上室性期外収縮	1	(1.5)	1
胎児頻脈	1	(1.5)	1
胃腸障害	3	(4.4)	3
悪心	2	(2.9)	2
嘔吐	1	(1.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.5)	1
発熱	1	(1.5)	1
感染症および寄生虫症	1	(1.5)	1
羊膜腔感染	1	(1.5)	1
臨床検査	3	(4.4)	3
血圧上昇	2	(2.9)	2
胎児心拍数異常	1	(1.5)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-6］から引用

2. 治験薬抜去後分娩前期間の有害事象

治験薬抜去後分娩前期間の有害事象を表 2.7.6.2-23 に示した。

治験薬抜去後分娩前期間に最も発現率の高かった有害事象は、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）であり、その他に発現率 5%以上であった有害事象は胎児機能不全心拍パターン 7.4%（5/68 例）、分娩過程停止 7.4%（5/68 例）、発熱 5.9%（4/68 例）であった。

発現した有害事象の重症度は、32 例中 27 例で軽度又は中等度であった。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 例に発現した。

表 2.7.6.2-23 有害事象の発現率：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=68) N	(%)	E
有害事象	32	(47.1)	48
血液およびリンパ系障害	1	(1.5)	1
貧血	1	(1.5)	1
心臓障害	7	(10.3)	7
胎児機能不全心拍パターン	5	(7.4)	5
胎児一過性徐脈異常	2	(2.9)	2
胃腸障害	1	(1.5)	1
嘔吐	1	(1.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(5.9)	4
発熱	4	(5.9)	4
感染症および寄生虫症	3	(4.4)	4
子宮内感染	2	(2.9)	2
羊膜腔感染	1	(1.5)	1
感染	1	(1.5)	1
臨床検査	3	(4.4)	3
血圧上昇	2	(2.9)	2
胎児心拍数異常	1	(1.5)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	22	(32.4)	26
遷延分娩	9	(13.2)	9
分娩過程停止	5	(7.4)	5
児頭骨盤不均衡	3	(4.4)	3
羊水混濁	3	(4.4)	3
羊水過少	2	(2.9)	2
後陣痛	1	(1.5)	1
分娩誘発不成功	1	(1.5)	1
分娩停止	1	(1.5)	1
肩甲難産	1	(1.5)	1
生殖系および乳房障害	2	(2.9)	2
子宮出血	1	(1.5)	1
外陰部びらん	1	(1.5)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-8］から引用

3. 分娩後期間の有害事象

分娩後期間の有害事象の発現率を表 2.7.6.2-24 に示した。

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。

発現した有害事象の重症度は、58 例中 54 例で軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現率は 5.9%（4/68 例）であり、貧血、動脈損傷、C-反応性蛋白増加、分娩後出血、子宮出血が各 1 例に発現した。

表 2.7.6.2-24 有害事象の発現率：分娩後期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	N	DVI (N=68) (%)	E
有害事象	58	(85.3)	112
血液およびリンパ系障害	19	(27.9)	19
貧血	14	(20.6)	14
鉄欠乏性貧血	4	(5.9)	4
妊娠貧血	1	(1.5)	1
眼障害	1	(1.5)	1
光視症	1	(1.5)	1
胃腸障害	13	(19.1)	15
便秘	7	(10.3)	7
痔核	7	(10.3)	7
肛門脱	1	(1.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.5)	1
発熱	1	(1.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	6	(8.8)	6
会陰損傷	3	(4.4)	3
動脈損傷	1	(1.5)	1
術後イレウス	1	(1.5)	1
処置による疼痛	1	(1.5)	1
臨床検査	1	(1.5)	1
C-反応性蛋白増加	1	(1.5)	1
代謝および栄養障害	1	(1.5)	1
脱水	1	(1.5)	1
神経系障害	2	(2.9)	2
浮動性めまい	1	(1.5)	1
頭痛	1	(1.5)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	48	(70.6)	59
後陣痛	43	(63.2)	43
分娩後出血	13	(19.1)	13
産褥子宮復古不全	2	(2.9)	2
胎盤遺残または卵膜遺残	1	(1.5)	1
生殖系および乳房障害	4	(5.9)	4
子宮出血	4	(5.9)	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.5)	2
呼吸困難	1	(1.5)	1
胸水	1	(1.5)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(1.5)	1
接触皮膚炎	1	(1.5)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-10］から引用

4. 新生児の有害事象

新生児の有害事象の発現率を表 2.7.6.2-25 に示した。

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。

発現した有害事象の重症度は、全て軽度又は中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2-25 有害事象の発現率：新生児（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=68) N	(%)	E
有害事象	25	(36.8)	44
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(1.5)	1
停留精巣	1	(1.5)	1
胃腸障害	5	(7.4)	5
消化管運動低下	2	(2.9)	2
嘔吐	2	(2.9)	2
吐血	1	(1.5)	1
感染症および寄生虫症	2	(2.9)	2
感染	1	(1.5)	1
全身性感染	1	(1.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.5)	1
角膜損傷	1	(1.5)	1
臨床検査	2	(2.9)	2
酸素飽和度低下	1	(1.5)	1
尿量減少	1	(1.5)	1
代謝および栄養障害	7	(10.3)	7
低血糖	5	(7.4)	5
新生児低血糖症	1	(1.5)	1
代謝性アシドーシス	1	(1.5)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	12	(17.6)	13
新生児黄疸	11	(16.2)	11
低出生体重児	1	(1.5)	1
新生児体重増加不良	1	(1.5)	1
精神障害	1	(1.5)	1
選択的摂食障害	1	(1.5)	1
腎および尿路障害	1	(1.5)	1
排尿困難	1	(1.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(11.8)	8
呼吸困難	2	(2.9)	2
新生児呼吸不全	2	(2.9)	2
新生児仮死	1	(1.5)	1
新生児呼吸窮迫症候群	1	(1.5)	1
新生児呼吸障害	1	(1.5)	1
新生児一過性頻呼吸	1	(1.5)	1
皮膚および皮下組織障害	2	(2.9)	2
皮膚乾燥	1	(1.5)	1
湿疹	1	(1.5)	1
血管障害	1	(1.5)	1
循環虚脱	1	(1.5)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数、%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-12］から引用
（Clinical Trial Report Erratum によって修正）［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Erratum Table 10-12］から引用

5. 全ての有害事象

全試験期間で 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.2-26 に示した。

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」86.8%（59/68 例）、PT 別では後陣痛 64.7%（44/68 例）、次いで貧血 22.1%（15/68 例）であった。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 2.7.6.2-26 発現率 5%以上の有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=68) N	(%)	E
有害事象	65	(95.6)	214
血液およびリンパ系障害	20	(29.4)	20
貧血	15	(22.1)	15
鉄欠乏性貧血	4	(5.9)	4
心臓障害	9	(13.2)	9
胎児機能不全心拍パターン	5	(7.4)	5
胃腸障害	20	(29.4)	24
便秘	7	(10.3)	7
痔核	7	(10.3)	7
嘔吐	4	(5.9)	4
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(8.8)	6
発熱	6	(8.8)	6
臨床検査	9	(13.2)	9
血圧上昇	4	(5.9)	4
代謝および栄養障害	8	(11.8)	8
低血糖	5	(7.4)	5
妊娠、産褥および周産期の状態	59	(86.8)	98
後陣痛	44	(64.7)	44
分娩後出血	13	(19.1)	13
新生児黄疸	11	(16.2)	11
遷延分娩	9	(13.2)	9
分娩過程停止	5	(7.4)	5
生殖系および乳房障害	6	(8.8)	6
子宮出血	5	(7.4)	5

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-14］から引用

2.2.6.4 副作用

1. 適用期間の副作用

適用期間の副作用を表 2.7.6.2-27 に示した。

適用期間に発現した副作用の発現率は、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。重症度が重度の有害事象は、初産婦（ベースラインの BS≥3）1 例に発現した胎児心拍数異常のみであり、持続時間は 5 分であった。当該被験者は経膣分娩であった。発現した副作用はいずれも回復した。

表 2.7.6.2-27 副作用の発現率：適用期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	N	DVI (N=68) (%)	E
副作用	3	(4.4)	4
心臓障害	1	(1.5)	1
胎児頻脈	1	(1.5)	1
胃腸障害	1	(1.5)	1
悪心	1	(1.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.5)	1
発熱	1	(1.5)	1
臨床検査	1	(1.5)	1
胎児心拍数異常	1	(1.5)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-16］から引用

2. 治験薬抜去後分娩前期間の副作用

治験薬抜去後分娩前期間の副作用を表 2.7.6.2-28 に示した。

治験薬抜去後分娩前期間に発現した副作用の発現率は、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。重症度が重度の副作用はなかった。初産婦（ベースラインの BS≥3）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。各 1 例に発現した発熱及び血圧上昇は軽度であった。

表 2.7.6.2-28 副作用の発現率：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	N	DVI (N=68) (%)	E
副作用	3	(4.4)	3
心臓障害	1	(1.5)	1
胎児機能不全心拍パターン	1	(1.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.5)	1
発熱	1	(1.5)	1
臨床検査	1	(1.5)	1
血圧上昇	1	(1.5)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合

E：副作用件数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-17］から引用

3. 分娩後期間の副作用

分娩後期間に副作用は認められなかった。

4. 新生児の副作用

新生児に副作用は認められなかった。

5. 全ての副作用

全試験期間で発現した副作用の発現率は、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。

表 2.7.6.2-29 副作用：全試験期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=68) N	(%)	E
副作用	6	(8.8)	7
心臓障害	2	(2.9)	2
胎児機能不全心拍パターン	1	(1.5)	1
胎児頻脈	1	(1.5)	1
胃腸障害	1	(1.5)	1
悪心	1	(1.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(2.9)	2
発熱	2	(2.9)	2
臨床検査	2	(2.9)	2
血圧上昇	1	(1.5)	1
胎児心拍数異常	1	(1.5)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-18］から引用

2.2.6.5　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

2. その他の重篤な有害事象

全試験期間の重篤な有害事象を表 2.7.6.2-30 を示した。

試験期間を通して、重篤な有害事象の発現率は 29.4%（20/68 例）であった。20 例に 27 件の重篤な有害事象が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。また、適用期間に重篤な有害事象は発現しなかった。

また、期間別の重篤な有害事象及びその要約を表 2.7.6.2-31～表 2.7.6.2-36 に示した。

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

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

新生児に発現した重篤な有害事象の発現率は、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、認められなかった。

2 例以上に認められた重篤な有害事象は、治験薬抜去後分娩前期間の 4 例に認められた分娩過程停止、新生児 8 例に認められた新生児黄疸であった。

表 2.7.6.2-30 重篤な有害事象の発現率：全試験期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=68) N	(%)	E
重篤な有害事象	20	(29.4)	27
血液およびリンパ系障害	2	(2.9)	2
貧血	1	(1.5)	1
妊娠貧血	1	(1.5)	1
胃腸障害	1	(1.5)	1
吐血	1	(1.5)	1
感染症および寄生虫症	2	(2.9)	2
感染	1	(1.5)	1
子宮内感染	1	(1.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.5)	1
動脈損傷	1	(1.5)	1
臨床検査	2	(2.9)	2
C-反応性蛋白増加	1	(1.5)	1
胎児心拍数異常	1	(1.5)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	15	(22.1)	17
新生児黄疸	8	(11.8)	8
分娩過程停止	4	(5.9)	4
分娩誘発不成功	1	(1.5)	1
低出生体重児	1	(1.5)	1
新生児体重増加不良	1	(1.5)	1
分娩後出血	1	(1.5)	1
肩甲難産	1	(1.5)	1
精神障害	1	(1.5)	1
選択的摂食障害	1	(1.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.5)	1
新生児呼吸不全	1	(1.5)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-19］から引用

表 2.7.6.2-31 重篤な有害事象の発現率：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=68) N	(%)	E
重篤な有害事象	7	(10.3)	8
感染症および寄生虫症	1	(1.5)	1
子宮内感染	1	(1.5)	1
臨床検査	1	(1.5)	1
胎児心拍数異常	1	(1.5)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	6	(8.8)	6
分娩過程停止	4	(5.9)	4
分娩誘発不成功	1	(1.5)	1
肩甲難産	1	(1.5)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-20］から引用

表 2.7.6.2-32 重篤な有害事象の要約：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）

被験者番号	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
[redacted]	3[redacted]	0	≤2	肩甲難産	0.000	重度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	3[redacted]	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]	3[redacted]	0	≤2	分娩過程停止	7.000	軽度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	3[redacted]	0	≤2	分娩過程停止	111.00	軽度	変更なし	否定できる	回復
[redacted]	3[redacted]	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]	4[redacted]	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]	2[redacted]	0	≥3	分娩過程停止	86.000	軽度	変更なし	否定できる	回復

MedDRA/J Ver 21.0
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-21］から引用

表 2.7.6.2-33 重篤な有害事象の発現率：分娩後期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=68) N	(%)	E
重篤な有害事象	5	(7.4)	5
血液およびリンパ系障害	2	(2.9)	2
貧血	1	(1.5)	1
妊娠貧血	1	(1.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.5)	1
動脈損傷	1	(1.5)	1
臨床検査	1	(1.5)	1
C-反応性蛋白増加	1	(1.5)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(1.5)	1
分娩後出血	1	(1.5)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数

［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-22］から引用

表 2.7.6.2-34 重篤な有害事象の要約：分娩後期間（安全性解析対象集団）

被験者番号	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
[redacted]	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]	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]	3[redacted]	0	≤2	貧血	10080	中等度	変更なし	否定できる	回復中
[redacted]	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]	4[redacted]	0	≥3	動脈損傷	8640.0	重度	変更なし	否定できる	回復中

MedDRA/J Ver 21.0
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-23］から引用

表 2.7.6.2-35 重篤な有害事象の発現率：新生児（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	N	DVI (N=68) (%)	E
重篤な有害事象	12	(17.6)	14
胃腸障害	1	(1.5)	1
吐血	1	(1.5)	1
感染症および寄生虫症	1	(1.5)	1
感染	1	(1.5)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	9	(13.2)	10
新生児黄疸	8	(11.8)	8
低出生体重児	1	(1.5)	1
新生児体重増加不良	1	(1.5)	1
精神障害	1	(1.5)	1
選択的摂食障害	1	(1.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.5)	1
新生児呼吸不全	1	(1.5)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-24］から引用
（Clinical Trial Report Erratum によって修正）［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Erratum Table 10-24］から引用

表 2.7.6.2-36 重篤な有害事象の要約：新生児（安全性解析対象集団）

被験者番号	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
[redacted]	0	1	≥3	新生児黄疸	0.000	軽度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	0	0	≤2	新生児黄疸	10080	軽度	NA	否定できる	回復中
[redacted]	0	0	≤2	新生児黄疸	0.000	軽度	NA	否定できる	回復中
[redacted]	0	0	≤2	吐血	0.000	軽度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	0	0	≤2	感染	7200.0	中等度	NA	否定できる	回復中
	0			新生児呼吸不全	7200.0	中等度	NA	否定できる	回復中
[redacted]	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]	0	0	≤2	新生児黄疸	0.000	中等度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	0	0	≤2	新生児黄疸	4320.0	中等度	NA	否定できる	未回復
	0			低出生体重児	7200.0	中等度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	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]	0	0	≥3	新生児黄疸	0.000	軽度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	0	0	≥3	新生児黄疸	1440.0	中等度	NA	否定できる	未回復
[redacted]	0	0	≥3	新生児黄疸	4320.0	中等度	NA	否定できる	未回復

MedDRA/J Ver 21.0
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-25］から引用

3. 他の重要な有害事象

1. 中止に至った有害事象

試験期間を通して、試験中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬の適用中止に至った事象は 2 例に認められ、1 例は中等度の胎児頻脈が発現したため適用後 3 時間 11 分に、別の 1 例は重度の胎児心拍数異常が発現したため適用後 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. 注目すべき有害事象

本試験では、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（MedDRA PT）を注目すべき有害事象として評価した。

試験期間を通して、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の発現率を表 2.7.6.2-37 に示した。胎児機能不全心拍パターンは、治験薬抜去後分娩前期間に認められ、その発現率は 7.4%（5/68 例）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は初産婦（ベースラインの BS≥3）1 例に認められた。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、回復が認められた。また、帝王切開に至った事象は認められなかった。

表 2.7.6.2-37 注目すべき有害事象の発現率：胎児機能不全心拍パターン（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=68) N	(%)	E
注目すべき有害事象	5	(7.4)	5
心臓障害	5	(7.4)	5
胎児機能不全心拍パターン	5	(7.4)	5

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
%：注目すべき有害事象を発現した被験者の割合

E：注目すべき有害事象件数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-26］から引用

2.2.6.6 臨床検査、バイタルサイン、身体的所見

1. 臨床検査

血液学的検査では、22 例にベースラインからの臨床的に重要な異常変動が認められた。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 22.1%（15/68 例）、鉄欠乏性貧血 5.9%（4/68 例）、妊娠貧血 1.5%（1/68 例）、羊膜腔感染 2.9%（2/68 例）、子宮内感染 2.9%（2/68 例）、感染及び全身性感染各 1.5%（1/68 例）が報告された。そのうち、4 件は重度と判定されたが、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。その他の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目について、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。

2. バイタルサイン

バイタルサインに関連した有害事象として、適用期間に血圧上昇 2.9%（2/68 例）、発熱 1.5%（1/68 例）が報告された。2 例に発現した血圧上昇は治験薬との因果関係は否定された。一方、1 例に発現した発熱は治験薬との因果関係は否定されなかったが、本事象の重症度は軽度であり、治験薬抜去後に回復した。また、治験薬抜去後分娩前期間に血圧上昇 2.9%（2/68 例）が報告された。1 例に発現した血圧上昇は治験薬との因果関係は否定されなかったが、本事象の重症度は軽度であり、回復が見られた。分娩後期間のバイタルサインに臨床的に重要な異常変動は見られず、関連した有害事象は認められなかった。

3. アプガースコア

アプガースコアの要約統計量を表 2.7.6.2-38 に示した。

新生児 68 例のアプガースコア 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。

表 2.7.6.2-38 アプガースコア（安全性解析対象集団）

	DVI (N=68)
アプガースコア 1 分値	
N	68
Mean (SD)	8.3 (0.99)
Median	8.0
Min;max	2;10
アプガースコア 5 分値	
N	68
Mean (SD)	9.1 (0.53)
Median	9.0
Min;max	7;10

N：新生児数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-27］から引用

4. 臍帯動脈の pH 評価

臍帯動脈の pH 評価を表 2.7.6.2-39 に示した。

新生児 68 例の臍帯動脈の 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。また、当該新生児には、治験薬との因果関係が否定されない新生児呼吸窮迫症候群が報告されたが、重症度は軽度であり、処置なしで回復した。

表 2.7.6.2-39 臍帯動脈の pH 評価（安全性解析対象集団）

	DVI (N=68)
pH	
N	68
Mean (SD)	7.3110 (0.05907)
Median	7.3120
Min;max	7.094;7.446
≥ 7.2	67 (98.5)
<7.2 ≥7.1	0
<7.1 ≥7.0	1 (1.5)
<7.0	0

N：新生児数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-28］から引用

5. NICU への入室率

NICU への入室率を表 2.7.6.2-40 に示した。

NICU への入室率は 11.8%（8/68 例）、24 時間以上の NICU への入室率は 8.8%（6/68 例）であった。

表 2.7.6.2-40 NICU への入室率（FAS）

	DVI (N=68)
NICU への入室率, N (%)	
Yes	8 (11.8)
No	60 (88.2)
合計	68 (100.0)
24 時間以上の NICU への入室率, N (%)	
Yes	6 (8.8)
No	62 (91.2)
合計	68 (100.0)

N：新生児数
［000261 試験：添付資料 5.3.5.2-1 Table 10-29］から引用

2.2.7 結論

子宮頸管熟化が必要な妊娠末期（妊娠 37 週以上 41 週未満）の妊婦を対象としたジノプロストン膣内留置用製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した。

本試験の有効性評価では、子宮頸管熟化成功を適用後 12 時間以内に BS が 7 点以上又は経膣分娩のいずれかに至った場合と定義した。適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者は 68 例中 39 例であり、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は 46 例中 23 例、経産婦は 22 例中 16 例であり、その割合はそれぞれ 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。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、予測されているものであった。

過去の多くの臨床試験で、子宮頸管熟化成功の指標とされている適用後 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 時間以内に経膣分娩に至った被験者、初回入院期間中に経膣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。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。

また、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、本剤の経膣投与により 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。

有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の結果から、主要評価項目で示された本剤の有効性が頑健であることが示された。

安全性評価では、試験期間を通して、被験者、胎児及び新生児に死亡は認められなかった。また、治験薬と因果関係が否定できない重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。試験期間中に発現した有害事象のほとんどの重症度が軽度又は中等度（201/214 件）であった。

適用期間の有害事象の発現率は 11.8%（8/68 例）、副作用の発現率は 4.4%（3/68 例）、重度の有害事象は 1.5%（1/68 例）であった。副作用は、悪心及び発熱が 1 例に、胎児頻脈、胎児心拍数異常が各 1 例に発現した。そのうち、治験薬の抜去に至った事象は、中等度の胎児頻脈及び重度の胎児心拍数異常であり、それぞれ適用後 3 時間 11 分及び適用後 1 時間 24 分に抜去した。いずれの事象も抜去後 5 分以内に消失した。

本試験では、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（MedDRA PT）を注目すべき有害事象として評価した。試験期間を通して、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は、治験薬抜去後分娩前期間に認められ、その発現率は 7.4%（5/68 例）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は 1 例に認められた。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。

分娩後期間に発現率が最も高かった有害事象は、後陣痛 63.2%（43/68 例）であった。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（107/112 件）であり、重度の有害事象の発現率は 5.9%（4/68 例）であり、貧血が 2 例、動脈損傷、C-反応性蛋白増加、分娩後出血、子宮出血が各 1 例に発現した。

血液学的検査では、22 例にベースラインからの臨床的に重要な異常変動が認められ、試験期間を通して、貧血をはじめとした血液学的検査に関連した有害事象が認められたが、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り、その他の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目については、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。

新生児で最も発現率の高かった有害事象は、新生児黄疸 16.2%（11/68 例）であった。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。発現した有害事象の重症度は、全て軽度又は中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。また新生児 68 例のアプガースコア 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。

以上より、子宮頸管熟化が必要な妊娠末期（妊娠 37 週以上 41 週未満）の妊婦に対し、ジノプロストン膣内留置用製剤の 12 時間の経膣投与により、これまでの海外試験と比べ、高い子宮頸管熟化成功率が得られ、また、本試験で得られた安全性プロファイルから妊婦、胎児及び新生児に対する忍容性は良好であった。医学的適応により子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の日本人女性に対するジノプロストン膣内留置用製剤の有効性及び安全性が示された。

2.3 付録（重篤な有害事象の叙述）

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：妊娠貧血
- 重篤な有害事象の発現時期：分娩後期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：6[redacted].2 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：4320.0
- 適用期間（時間）：2 時間 40 分
- 分娩誘発の理由：妊娠の継続が母体の危険を招くおそれがある
- 併用薬：ロキソプロフェンナトリウム、酸化マグネシウム、タケプロン、クエン酸第一鉄ナトリウム、フォリアミン、メチコバール
- 経過：

Day0	10:20 治験薬適用 13:00 治験薬抜去
Day1	21:41 経腟分娩により出産、アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点
Day4	Hb 7.8 g/dL であった。
Day6	退院予定であったが、Hb 低下（6.9 g/dL）を認めたため退院が延期となった。 クエン酸第一鉄ナトリウム、フォリアミン錠、メチコバール錠の投与開始した。
Day7	Hb（7.6 g/dL）と退院延期の判断をした時点より回復を認めたため退院となった。
Day13	Hb（9.2 g/dL）、ヘマトクリット（30.3%）であり、本事象について軽快と判断した。 貧血の改善のため併用薬は継続中。
Day32	Hb11.6 g/dL へ改善し、治療終了にて回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：2.7[redacted] kg

- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：0.0
- 適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：妊娠の継続が母体の危険を招くおそれがある
- 併用薬：ケイツー、エコリシン、フェロミア、マグミット、ラキソベロン、ロキソプロフェンナトリウム
- 経過：

Day0	09:40 治験薬適用
	21:40 治験薬抜去
Day1	17:41 経腟分娩により出産。被験者、児ともに身体的所見問題なし。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 8 点
Day5	被験者の児の総ビリルビン 16.5 mg/dL のため入院延長。夕方、総ビリルビン 13.6 mg/dL に低下。ビリルビン排泄のためグリセリン浣腸実施。
Day6	被験者の児の総ビリルビンは 13.8 mg/dL、光線基準よりも下回っていたため、回復にて退院。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止、C-反応性蛋白増加
- 重篤な有害事象の発現時期：分娩過程停止；治験薬抜去後分娩前期間、C-反応性蛋白増加；分娩後期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：9[redacted].6 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：分娩過程停止；軽度、C-反応性蛋白増加；重度、重篤度：重篤、因果関係：いずれも否定できる、転帰：分娩過程停止；回復、C-反応性蛋白増加；回復中
- 持続期間（分）：分娩過程停止；7.0、C-反応性蛋白増加；7200.0
- 適用期間（時間）：9 時間 55 分
- 分娩誘発の理由：妊娠糖尿病
- 併用薬：セフメタゾール、ソラセット F、ノボラピッド、VEEN D、ソルデム 3A
- 経過：

Day0	09:01 治験薬適用
	18:56 アクティブな分娩と判断し治験薬を抜去

Day1	23:09 帝王切開術施行。児娩出、アプガースコア 1分値8点、5分値9点 。
Day3	子宮の炎症により CRP 値上昇し抗菌薬を投与した
Day30	CRP 値が基準値内まで低下したため、追跡終了とした。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩後出血
- 重篤な有害事象の発現時期：分娩後期間
- 重篤な有害事象の理由：生命を脅かす事象
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：5[redacted].5 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：803.0
- 適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：墜落分娩予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day0	12:30 治験薬適用、陣痛発来せず
Day1	00:30 治験薬抜去
Day6	19:49 経腟分娩で児の娩出、アプガースコア 1 分値 2 点、5 分値 9 点 分娩後出血を認め、Shock index1.7 であった。 新鮮凍結血漿 2 単位、赤血球 4 単位投与。
Day7	止血を確認した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：肩甲難産
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：生命を脅かす事象
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：5[redacted].5 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：0.0
- 適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：墜落分娩予防

- 併用薬：アトニン、プロスタルモン F、ビクシリン、トミロン
- 経過：

Day0	12:30 治験薬適用、陣痛発来せず。
Day1	00:30 治験薬抜去
Day6	19:49 肩甲難産が認められ、恥骨上部圧迫したが効果なく、会陰切開で効果が見られ経腟分娩で児の娩出、アプガースコア 1 分値 2 点、5 分値 9 点であった。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：2.6[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：0.0
- 適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：妊娠の継続が母体の危険を招くおそれがある
- 併用薬：ケイツー、エコリシン
- 経過：

Day0	08:05 治験薬適用 20:05 治験薬抜去
Day2	経腟分娩で児の娩出、アプガースコア 1 分値 9 点、5 分値 9 点
Day7	新生児黄疸が認められ、総ビリルビン 17.5 mg/dL、ヘマトクリット 63%であった。
Day8	総ビリルビン 14.1 mg/dL、ヘマトクリット 54%となり退院した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.0[redacted] kg

- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復中
- 持続期間（分）：10080.0
- 適用期間（時間）：5 時間 30 分
- 分娩誘発の理由：前期破水
- 併用薬：なし
- 経過：

Day0	14:30 治験薬適用
	20:00 アクティブな分娩開始のため治験薬抜去
Day1	経腟分娩で児の娩出、アプガースコア 1 分値 9 点、5 分値 10 点
Day5	新生児黄疸が認められた。
Day9	総ビリルビン 12.76 mg/dL であった。
Day12	新生児黄疸は回復中と判断され退院した。
Day35	新生児黄疸は回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：選択的摂食障害
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：2.9[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：5760.0
- 適用期間（時間）：1 時間 28 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day0	08:59 治験薬適用
	10:27 アクティブな分娩開始のため治験薬抜去
Day1	17:06 経腟分娩で児の娩出、アプガースコア 1 分値 6 点、5 分値 7 点
	18:01 栄養補給障害が認められ、7.5%ブドウ糖投与。入院期間を延長した。

Day8　　栄養補給障害が回復したため退院した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：2.9[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：4320.0
- 適用期間（時間）：5 時間 47 分
- 分娩誘発の理由：妊娠の継続が母体の危険を招くおそれがある
- 併用薬：なし
- 経過：

Day0　　09:03 治験薬適用
14:50 アクティブな分娩開始のため治験薬抜去

Day1　　12:43 経腟分娩で児の娩出、アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点

Day2　　新生児黄疸が認められた。
光線療法実施のため入院した。
15:30 光線療法開始
19:51 グリセリン浣腸開始

Day6　　06:33 光線療法終了

Day7　　新生児黄疸は回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：貧血
- 重篤な有害事象の発現時期：分娩後期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：7[redacted].4 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復中
- 持続期間（分）：10080.0

- 適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：妊娠高血圧
- 併用薬：なし
- 経過：

Day0	11:00 治験薬適用 23:00 治験薬抜去
Day2	16:33 経腟分娩で児の娩出、アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点
Day3	HGB: 7.7 (g/dL)、WBC: 17.8 (×10³/μL)、PLT: 256(×10³/μL)、HCT: 24.4 (%)、RBC: 3.04 (×10⁶/μL) 貧血を認めフェジン投与開始した。
Day7	退院時診察。 HGB: 7.5、WBC: 9.2、PLT: 392、HCT: 24.5、RBC: 2.91 貧血に伴う症状（歩行時のふらつき、動作時の動悸）を認め、入院期間の延長となった。 フェジン投与継続、退院日は未定。
Day9	HGB:8.5、WBC: 9.1、PLT: 486、HCT: 28.2、RBC: 3.31 貧血は改善し、フェジン中止した。
Day10	退院した。
Day25	HGB: 10.7、WBC: 6.7、PLT: 340、HCT: 35.0、RBC: 4.08 貧血は回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児体重増加不良
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.0[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復中
- 持続期間（分）：4320.0
- 適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：妊娠高血圧
- 併用薬：なし

- 経過：

Day0	11:00 治験薬適用
	23:00 治験薬抜去
Day2	16:33 経腟分娩で児の娩出、アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点
Day4	嘔吐あり、母乳もほとんど飲めず血糖も低いため点滴で補充した。
Day7	退院時診察、体重増加不良を認め退院延期と判断し、入院期間の延長となった。
Day10	体重増加傾向を確認し退院する。
Day39	1 ヵ月健診、良好な体重増加を確認し、本事象は回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.5[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復中
- 持続期間（分）：0.0
- 適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：巨大児
- 併用薬：ケイツー、グルコース、ロメフロン
- 経過：

Day0	09:30 治験薬適用
	21:30 治験薬抜去
Day1	11:50 経腟分娩で児の娩出、アプガースコア 1 分値 9 点、5 分値 9 点
Day5	新生児黄疸が認められ、総ビリルビン 15.44 mg/dL のため、入院期間を延長した。
Day5	総ビリルビン減少し退院した。
Day6	本事象は回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止

- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：8[redacted].3 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：111.0
- 適用期間（時間）：12 時間 5 分
- 分娩誘発の理由：妊娠高血圧
- 併用薬：クエン酸第一鉄ナトリウム
- 経過：

Day0	10:00 治験薬適用
	22:05 治験薬抜去
	23:20 器械的頸管熟化処置開始
Day1	08:00 オキシトシン投与開始
	08:10 ミニメトロ除去
	13:30 陣痛発来
	14:15 人工破膜
	19:57 分娩過程停止
	21:48 帝王切開にて出産、アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児呼吸不全、感染
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.7[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：いずれも中等度、重篤度：重篤、因果関係：いずれも否定できる、転帰：いずれも回復中
- 持続期間（分）：いずれも 7200.0
- 適用期間（時間）：11 時間 58 分
- 分娩誘発の理由：妊娠糖尿病
- 併用薬：なし
- 経過：

Day-1	Day-25 （妊娠 34 週 0 日 ）に胎児の推定体重 2924 g（± 3.5 SD）で巨大児傾向を認め、糖尿病を合併しており、ハイリスク妊婦のため誘発分娩目的にて入院した。
Day0	8:47 治験薬適用 20:45 治験薬抜去
Day1	ラミナリア 6 本→8 本挿入にて頸管拡張を行った。
Day2	子宮口 2 cm、プロスタルモン F 点滴にて誘発するも有効陣痛得られなかった。
Day3	子宮口 3 cm、子宮収縮自覚なし。児頭高く頸管は未熟、骨盤レントゲン撮影 （骨産道は通過可能と判断）の上、一旦退院した。
Day14	1:00 陣痛発来にて入院した。 入院後、血液検査にて CRP11.30、WBC20150 と炎症反応の上昇が認められ、抗生剤投与開始した（ビクシリン 3 g/日、点滴注射）。 その後に破水、発熱 38 ℃まで上昇が認められた。微弱陣痛にてアトニン O 点滴投与開始した。 子宮口全開大後に胎児心拍 80 台まで低下し、その後、体位変換で改善した（回復まで 4 分）。怒責がうまくかからず、児頭が大きいこともあり会陰切開を行い、クリステレル及び吸引分娩を実施した。 15:57 胎児娩出するも、胎便、羊水混濁、卵膜の白濁が認められた。 ≪新生児≫ 児は頸部巻絡 1 回あり、解除後の生後 30 秒後で第 1 啼泣あり。筋緊張良好であったが、呼吸状態悪く、酸素投与、持続的気道陽圧法（CPAP）実施しても改善乏しく挿管した。アプガースコア 1 分値 7 点、5 分値 8 点であった。 16:40 NICU へ入室し、保育器に収容され人工呼吸器装着した。 出生直後に CRP 0.54 と高値であり抗生物質（ビクシリン 360 mg/日、アミカシン 30 mg/日、クロラムフェニコール単回）を投与開始。血糖 36 mg/dL と低血糖が認められ、10%ブドウ糖 3 mL 静注後に持続投与を開始。1 時間後に血糖 52 mg/dL まで上昇、その後は血糖 80～90 mg/dL 台を維持する。
Day15	CRP3.1 まで上昇。呼吸器設定は（Fio2 0.3 から開始→ 0.25）下げるも SpO_2（97～100%）低下なし。血液ガス値も改善されたため、抜管し保育器内酸素 25%で開始した。ミルク 10 mL×8 回で開始した。
Day16	CRP1.5 まで低下。SpO_2 95%程度と低めなことあり、保育器内酸素 25%継続とする。ミルク開始後も消化は良好にてミルク 20 mL×8 回に増量する。
Day17	酸素投与終了。ミルク 30 mL×8 回に増量。

Day18	CRP0.44 であり抗生剤投与は継続。ミルク 40 mL×8 回、経鼻胃チューブ抜去する。
Day20	CRP 0.13 まで低下が認められたため抗生剤投与終了とする。栄養については、自立哺乳とし点滴は終了となった。
Day28	11:00 いずれの事象も回復し、NICU を退室した。退室後も呼吸状態は安定し、CRP 0.05 と炎症反応の上昇がないことを確認した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：低出生体重児、新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：2.1[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：いずれも中等度、重篤度：重篤、因果関係：いずれも否定できる、転帰：いずれも未回復
- 持続期間（分）：低出生体重児；7200.0、新生児黄疸；4320.0
- 適用期間（時間）：12 時間 2 分
- 分娩誘発の理由：妊娠高血圧
- 併用薬：なし
- 経過：

Day0	8:03 治験薬適用 20:05 治験薬抜去
Day1	5:25 経腟分娩で児の娩出、アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点 低出生体重児と診断される。
Day3	新生児黄疸が認められ、総ビリルビン 12.1 mg/dL、ヘマトクリット 61%であった。体重は 2.069 kg であった。 6:30 光線療法開始した。
Day4	18:07 光線療法終了した。
Day6	体重は 2.070 kg であった。
Day7	10:20 光線療法開始した。 総ビリルビン 18 mg/dL、ヘマトクリット 52%であった。
Day8	9:05 光線療法終了した。

Day10	いずれの事象も回復し（体重 2.250 kg、総ビリルビン 9.3 mg/dL、ヘマトクリット 50%）、退院した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.0[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：0.0
- 適用期間（時間）：6 時間
- 分娩誘発の理由：妊娠高血圧
- 併用薬：なし
- 経過：

Day0	08:40 治験薬適用 14:40 アクティブな分娩開始のため治験薬抜去 16:18 経腟分娩で児の娩出、アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点
Day4	新生児黄疸が認められ、総ビリルビン 13.6 mg/dL であり、入院期間延長となった。（11/14：3.0、11/15：3.9、11/16：7.6、11/17：9.7、11/18：12.6）
Day5	総ビリルビン 11.7 mg/dL となり退院した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止、子宮内感染
- 重篤な有害事象の発現時期：いずれも治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長、その他医学的に重要な状態と判断される事象
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：8[redacted].1 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：分娩過程停止；中等度、子宮内感染；重度
  重篤度：重篤、因果関係：いずれも否定できる、転帰：いずれも回復
- 持続期間（分）：分娩過程停止；97.0、子宮内感染；9711.0
- 適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：妊娠糖尿病

- 併用薬：なし
- 経過：

Day0	8:50 治験薬適用
	20:50 治験薬抜去
	妊娠39週0日：治験薬抜去後BS4点
Day1	妊娠 39週1日：オキシトシン投与したが効果がなかったため、一旦退院した。
Day11	妊娠 40週4日：陣痛発来にて入院した。破水確認。
Day12	妊娠 40週5日：自然待機するも分娩進行せず。 WBC 22000 /μL、CRP 11 mg/dLと上昇し、ビクシリン点滴投与した。
Day13	妊娠 40週6日:子宮口 4 cm開大するも児頭下降不良、CRP 15 mg/dLと上昇。
	経腟分娩には時間を要することが懸念され、緊急帝王切開を行うこととなった。
	9:48 帝王切開により出産、アプガースコア 1 分値 9 点、5 分値 9 点
Day14	CRP 13.6 mg/dLと炎症反応高値のため、抗生剤を投与した。
Day16	WBC 8070 /μL、CRP 7.47 mg/dL、白血球数は基準値内であり、抗生剤の投与を終了した。
Day19	WBC 7370 /μL、CRP 1.59 mg/dL、炎症反応は改善し退院した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：吐血
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長、その他医学的に重要な状態と判断される事象
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.2[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：0.0
- 適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：妊娠糖尿病
- 併用薬：オフサロン、ケイツー
- 経過：

Day0	8:50 治験薬適用
	21:05 治験薬抜去
Day13	9:48 帝王切開により出産、アプガースコア1分値9点、5分値9点

Day13	日齢0：帝王切開での出生のため一過性多呼吸のリスクがあるため、NICUに入院となった。
Day14	日齢1：入院後は一過性多呼吸はなく一般新生児室に転棟した。
Day19	日齢6：血性嘔吐があるため、経鼻胃チューブ挿入、胃洗浄し検査のため入院となった。 検査では明らかな炎症所見はなく、レントゲン、エコーでも異常所見は認められなかった。
Day20	日齢7：血性嘔吐は見られず状態は安定しており、本事象は感染症に起因していないと考えられる。
Day21	日齢8：嘔吐なく全身状態良好であり、退院となり、本事象は回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩誘発不成功
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：4[redacted] 歳、体重：5[redacted].4 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：103.0
- 適用期間（時間）：8 時間 37 分
- 分娩誘発の理由：前期破水
- 併用薬：ビクシリン、アトニン O
- 経過：

Day0	12:03 治験薬適用 20:40 治験薬脱落（トイレにて自然脱落）
Day1	09:34 オキシトシンによる分娩誘発を開始した。
Day2	15:00 分娩誘発不成功と判断し帝王切開の実施を決定した。 16:43 帝王切開により出産、アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 8 点、臍帯動脈 pH 7.301

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長

- 人種：Asian、性別：女性、年齢：2[redacted] 歳、体重：10[redacted].8 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：86.0
- 適用期間（時間）：11 時間 58 分
- 分娩誘発の理由：妊娠糖尿病
- 併用薬：ジアゼパム、ロドピン、酸化マグネシウム、カロナール、ピスコルファートナトリウム、イフェクサーSR
- 経過：

Day0	09:10 治験薬適用
	21:08 治験薬抜去
	22:24 吸湿性頚管拡張剤にて器械的頸管熟化処置を実施した。
Day1	08:25 ネオメトロにて器械的頸管熟化処置を実施した。
	09:21 オキシトシン投与により分娩誘発開始した。
	18:46 オキシトシン投与を終了した。
Day2	08:53 ジノプロスト投与により分娩誘発開始した。
	17:56 ジノプロスト投与を終了した。
	19:30 高位破水。
Day3	08:35 オキシトシン投与により分娩誘発を再開始した。
	17:45 オキシトシン投与を終了した。
	17:52 分娩過程停止と判断し、緊急帝王切開を実施することを決定した。
	18:26 帝王切開開始
	19:18 帝王切開により出産、アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点、臍帯動脈 pH 7.335

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：2.6[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：1440.0

- 治験適用期間（時間）：8 時間 53 分
- 分娩誘発の理由：妊娠中の顕性妊娠糖尿病
- 併用薬：ケイツー、グルコース、オフサロン
- 経過：

Day0	08:57 治験薬適用 17:50 アクティブな分娩開始のため治験薬抜去
Day0	18:25 経腟分娩で児の娩出、アプガースコア1分値8点、5分値9点
Day4	新生児黄疸が認められ、総ビリルビン19.0 mg/dLであった。 光線療法を開始した。
Day5	総ビリルビン 13.3 mg/dLと低下したため光線療法は終了した。
Day7	総ビリルビン 14.5 mg/dLと安定しているため追跡調査を完了した。
Day8	小児科へ転棟した。
Day9	経過良好にて退院した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：動脈損傷
- 重篤な有害事象の発現時期：分娩後期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長、その他医学的に重要な状態と判断される事象
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：4[redacted] 歳、体重：6[redacted].6 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復中
- 持続期間（分）：8640.0
- 適用期間（時間）：1 時間 24 分
- 分娩誘発の理由：前期破水
- 併用薬：フェロステック、ノボラピッド、ペルタゾン
- 経過

Day0	08:01 治験薬適用、適用後、直ちに陣痛発来し、緩徐に分娩が進行した。 09:25 遷延一過性徐脈（70 bpm、非重篤）を認め、治験薬抜去した。 09:30 治験薬抜去後に一過性徐脈は認められなかった。 12:54 経腟分娩により出産、アプガースコア 1 分値 8 分、5 分値 9 点、臍帯動脈 pH 7.303

15:49 CT 検査にて右内陰部動脈より出血が認められた。

18:14 画像下治療（IVR）にて止血処置を施行した。

19:54 膣後壁に 12×7 cm 大の血腫が認められ、疼痛が強いためフェンタニルを投与し、疼痛コントロールを開始した。

Day1　フェンタニル投与を終了した。

Day3　右膣壁の膨隆があるが、血腫の縮小認める。

Day5　外陰部の膿腫は認められなかった。

Day6　膣壁血腫は右後壁内に 8.3×4.5×6.5 cm にて残存しているが拡大なく、疼痛及び排便コントロールができているため退院となる。そのため事象の転帰は「軽快」と判断した。

Day28　膣壁血腫の大きさは前回来院時から変化なく、疼痛も生じているため、引き続き経過観察が必要と判断した。

Day29　疼痛自制不可にて再入院。造影 CT にて新たに左大陰唇直下に 5 cm 大の血腫を認める。

Day30　穿刺にて血腫をすべて排液できず、脊髄麻酔下で小切開し、約 200 ml 排液した。

Day38　肛門側の血腫は 5.6×4.8×3.8 cm に縮小し、左大陰唇直下の血腫は消失している。疼痛も軽減しているため退院した。

Day128　MRI 検査で血腫の消失を確認し、回復と判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：胎児心拍数異常
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：7[redacted].1 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：95.0
- 適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：妊娠高血圧
- 併用薬：タミフル、アトニン O
- 経過：

Day0　11:35 治験薬適用

	23:35 治験薬抜去
Day1	09:40 器械的子宮頸管熟化開始
	10:45 オキシトシンによる分娩誘発開始
	16:40 胎児心拍数異常が認められ、帝王切開の実施を決定した。
	17:50 帝王切開により出産、アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点、臍帯動脈 pH7.282
	18:43 状態は回復し、帝王切開を終了した。

2.4 付録（因果関係の評価）

2.4.1 適用期間

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted] 妊娠期間（日）：280

アプガースコア 1 分値：9 5 分値：10 体重（g）： 36[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.38

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：羊膜腔感染

重症度：中等度 重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 09:25:00 治験薬抜去日時：Day0 21:25:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：711

処置：継続 転帰日及び転帰： Day1 回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：血圧上昇及び絨毛膜羊膜炎（PT：羊膜腔感染）が発現した[redacted]は合併症として高血圧を有しており、前期破水により分娩誘発が必要と判断され、本試験に参加した。前期破水は本剤適用約 35 時間 30 分前に確認された。本剤は 12 時間適用され、本剤適用 9 時間時点の BS は 8 点、本剤適用 12 時間後の BS は 11 点であった。本剤適用前の血圧は 124/76 mmHg で、本剤適用 9 時間後までの血圧は大体 120～130/70～80 mmHg 台で推移していた。本剤適用約 9 時間後に 160 mm/92 mmHg を示し、血圧上昇の発現が確認された。絨毛膜羊膜炎は本剤適用約 12 時間後に発現が確認された。血圧上昇に対しては経過観察のみで治療は行われず、本事象は本剤抜去も継続した。本剤抜去約 2 時間後に子宮収縮薬（オキシトシン）の投与が開始され、子宮収縮薬開始約 4 時間後に絨毛膜羊膜炎のため、鉗子分娩により児の娩出に至った（児の体重：36[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：9/10 点、臍帯動脈血 pH：7.38）。血圧上昇について、本被験者は合併症として高血圧を有していること、本剤適用 9 時間後までは血圧の顕著な上昇は認めなかったこと、血圧上昇が発現した時点での BS は 8 点であり分娩が進行していたこと、及び本剤抜去後も本事象が継続していたことから、この事象は分娩の進行に伴って発現したものであると考えられ、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。また、絨毛膜羊膜炎については、本被験者は本剤適用時に前期破水から約 35 時間 30 分経過しており、破水に伴い絨毛膜羊膜炎が発生したと考えられるため、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted] 妊娠期間（日）：280

アプガースコア 1 分値：9 5 分値：10 体重（g）： 36[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.38

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：血圧上昇

重症度：中等度 重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 09:25:00 治験薬抜去日時：Day0 21:25:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：525

処置：継続　　転帰日及び転帰：　　Day1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：血圧上昇及び絨毛膜羊膜炎（PT：羊膜腔感染）が発現した[redacted]は合併症として高血圧を有しており、前期破水により分娩誘発が必要と判断され、本試験に参加した。前期破水は本剤適用約 35 時間 30 分前に確認された。本剤は 12 時間適用され、本剤適用 9 時間時点の BS は 8 点、本剤適用 12 時間後の BS は 11 点であった。本剤適用前の血圧は 124/76 mmHg で、本剤適用 9 時間後までの血圧は大体 120～130/70～80 mmHg 台で推移していた。本剤適用約 9 時間後に 160 mm/92 mmHg を示し、血圧上昇の発現が確認された。絨毛膜羊膜炎は本剤適用約 12 時間後に発現が確認された。血圧上昇に対しては経過観察のみで治療は行われず、本事象は本剤抜去も継続した。本剤抜去約 2 時間後に子宮収縮薬（オキシトシン）の投与が開始され、子宮収縮薬開始約 4 時間後に絨毛膜羊膜炎のため、鉗子分娩により児の娩出に至った（児の体重：3[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：9/10 点、臍帯動脈血 pH：7.38）。血圧上昇について、本被験者は合併症として高血圧を有していること、本剤適用 9 時間後までは血圧の顕著な上昇は認めなかったこと、血圧上昇が発現した時点での BS は 8 点であり分娩が進行していたこと、及び本剤抜去後も本事象が継続していたことから、この事象は分娩の進行に伴って発現したものであると考えられ、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。また、絨毛膜羊膜炎については、本被験者は本剤適用時に前期破水から約 35 時間 30 分経過しており、破水に伴い絨毛膜羊膜炎が発生したと考えられるため、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：262

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　3[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：嘔吐

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0　14:30:00　　治験薬抜去日時：Day0　20:00:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：320

処置：継続　　転帰日及び転帰：　　Day0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：嘔吐が発現した[redacted]は合併症として肺塞栓症、深部静脈血栓症、及び全身性エリマトーデスを有しており、ワーファリン及びプレドニンを服用していた。本剤適用約 5 時間 30 分後にアクティブな分娩によって本剤を抜去した。抜去時の BS は 3 点であった。嘔吐はアクティブな分娩が開始する 10 分前に発現した。ファモチジンが投与され、本事象発現約 4 時間後に回復した。経過観察を続け、本剤適用 12 時間後時点で BS が 13 点となり、分娩第 2 期まで分娩が進行した。本剤抜去約 7 時間 30 分後、胎児機能不全心拍パターンが発現したため、吸引分娩によって、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：3[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：9/10 点、臍帯動脈血 pH：7.29）。消化管に影響を及ぼす可能性のある薬剤を服用していたこと、分娩時の嘔吐は一般的によく見られる事象であり本事象の重症度は軽度であったことから、本事象は母体の素因又は分娩の過程で自然に発現した可能性が高く、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　27[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：上室性期外収縮

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 08:55:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:51:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：50

処置：継続　　転帰日及び転帰：　　Day6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：上室性期外収縮が発現した[redacted]は本剤が約 12 時間適用され、本剤適用 12 時間後時点の BS は 7 点であった。本剤適用前の血圧は 115/69 mmHg で、本剤適用中は 95～126/49～71 mmHg で変動していた。本事象は本剤適用約 1 時間後に発生した。その後、追加処置を実施せず、経過観察を行ったが、分娩が十分に進行せず、遷延分娩と判断され、子宮収縮薬（オキシトシン）の投与が開始された。子宮収縮薬投与開始約 2 時間 30 分後に遷延分娩により吸引分娩が実施され、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：27[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：9/10 点、臍帯動脈血 pH：7.29）。上室性期外収縮は本剤抜去後も継続し、児の娩出後の退院時点で軽快と判断された。期外収縮は狭心症、心筋梗塞、弁膜症等が原因として起こる場合や精神的、肉体的ストレスや睡眠不足などを引き金として発生することもあると言われているが（参考文献：日本不整脈心電学会ページ(1)、本被験者は合併症として狭心症等の心臓疾患は報告されていない。本事象は本剤適用約 1 時間後に発生しているが、本剤除去後も児の娩出・退院まで継続していることから、妊娠や分娩に伴うストレスにより発現した可能性が高く、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：262

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　27[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.38

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：胎児頻脈

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day0 08:42:00　　治験薬抜去日時：Day0 11:53:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：101

処置：中止　　転帰日及び転帰：　　Day0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本剤適用中に発現しており、本剤の企業中核データシートにおいても同様の事象について注意喚起がなされていることから、これらの事象と本剤との因果関係はあると判断された

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：血圧上昇

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 08:58:00　　治験薬抜去日時：Day0 21:00:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：232

処置：継続　　転帰日及び転帰：　　Day0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：血圧上昇が発現した[redacted]は、本剤が 12 時間適用され、本剤適用 12 時間後時点の BS は 4 点であった。本剤適用前の血圧は 115/87 mmHg で、本剤適用約 4 時間は 120～128/78～86 mmHg で変動していた。本剤適用約 4 時間時の血圧が 134/90 mmHg を示したため、血圧上昇と判断された。本事象発現中、血圧は 134～142/82～90 mmHg で変動していた。本事象に対しては経過観察のみで治療は行われず、本剤適用約 10 時間後に 134/85 mmHg を示し、回復と判断された。その後、血圧は本剤抜去まで 122～130/81～82 mmHg で変動していた。翌日、子宮収縮薬（オキシトシン）の使用が開始され、子宮収縮薬使用開始約 5 時間 30 分後に児頭の降下不良と判断され、吸引分娩によって、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：35[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：9/10 点、臍帯動脈血 pH：7.20）。担当 CRA からの情報によると、治験参加の 10 日前の診療録に「血圧 140 台と高めである」との記載があったが（データなし）、治験分担医師等は薬剤を使用しておらず合併症と判断しないことを確認している。本被験者には本剤適用前から血圧が 140 mmHg 台程度に上がる素因があったと考えられること、本剤適用中に本事象は発現し、処置なく回復していることから、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：267

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.38

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：悪心

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day0 07:55:00　　治験薬抜去日時：Day0 19:55:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：125

処置：継続　　転帰日及び転帰：　　Day1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本剤適用中に発現しており、本剤の企業中核データシートにおいても同様の事象について注意喚起がなされていることから、これらの事象と本剤との因果関係はあると判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：267

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：発熱

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day0 07:55:00　治験薬抜去日時：Day0 19:55:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：300

処置：継続　転帰日及び転帰：　Day1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本剤適用中に発現しており、本剤の企業中核データシートにおいても同様の事象について注意喚起がなされていることから、これらの事象と本剤との因果関係はあると判断された

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：261

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　25[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：胎児心拍数異常

重症度：重度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day0 08:01:00　治験薬抜去日時：Day0 09:25:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：84

処置：中止　転帰日及び転帰：　Day0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本剤適用中に発現しており、本剤の企業中核データシートにおいても同様の事象について注意喚起がなされていることから、これらの事象と本剤との因果関係はあると判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：悪心

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 09:02:00　　治験薬抜去日時：Day0 10:41:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：-542

処置：継続　　転帰日及び転帰：　　Day0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：悪心が発現した[redacted]は本剤適用約 1 時間 30 分後に BS が 9 点となり子宮頸管熟化と判断され、抜去された。本剤適用約 1 時間後に無痛分娩のための硬膜外麻酔が開始され、悪心が発現した（悪心の発現時間は不明でありデータにはないが、担当 CRA は治験責任医師に本事象は無痛分娩開始後に発生していること、硬膜外麻酔により悪心はよく見られる事象であることを確認している）。その後、経過観察を行い、本剤抜去約 1 時間 30 分後に経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：32[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：9/9 点、臍帯動脈血 pH：7.25）。硬膜外麻酔後に悪心や嘔吐が認められることはよく知られており、本事象は分娩の進行及び硬膜外麻酔の実施によって発現したものであると考えられ、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

2.4.2　治験薬抜去後分娩前期間

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：2　　5 分値：9　　体重（g）：　38[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA PT）：遷延分娩

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:30　治験薬抜去日時：Day1 0:30

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：8335

転帰日及び転帰：Day6　　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン, $PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：2　　5 分値：9　　体重（g）：　38[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA PT）：肩甲難産

薬剤群：DVI　重症度：重度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:30　治験薬抜去日時：Day1 0:30

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：8359

転帰日及び転帰：Day6　　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：2　　5 分値：9　　体重（g）：　38[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA PT）：貧血

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:30　治験薬抜去日時：Day1 0:30

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：8359

転帰日及び転帰：Day10　　回復中

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：262

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 14:30　治験薬抜去日時：Day0 20:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：446

転帰日及び転帰：Day1　　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児機能不全心拍パターンが発現した[redacted]は本剤適用約 5 時間 30 分後にアクティブな分娩によって本剤を抜去した。抜去時の BS は 3 点であった。その後、経過観察を続け、本剤適用 12 時間後時点で BS が 13 点となり、分娩第 2 期まで分娩が進行した。本剤抜去約 7 時間 30 分後、胎児機能不全心拍パターンが発現したため、吸引分娩によって、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：30[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：9/10 点、臍帯動脈血 pH：7.29）。本剤抜去後、追加処置を行われなかったにもかかわらず、胎児機能不全心拍パターンは発現したが、本被験者は BS が 13 点まで上昇していることから、本事象は分娩の進行に伴って発現したものであると考えられ、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：283

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA PT）：分娩停止

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:00　治験薬抜去日時：Day0 18:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1283

転帰日及び転帰：Day1　　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA PT）：血圧上昇

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day0 9:04　治験薬抜去日時：Day0 17:51

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：64

転帰日及び転帰：Day1　　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：血圧上昇が発現した[redacted]は合併症として妊娠高血圧を有しており、本剤適用前に比べ（148/91 mmHg）、本剤適用直後に BS の上昇が認められないにも関わらず血圧が上昇傾向であったため（153～163/68～104 mmHg）、本事象は本剤抜去 1 時間以上経過後に発現した事象であるが、本剤との因果関係はあると判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA PT）：胎児一過性徐脈異常

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:04　治験薬抜去日時：Day0 17:51

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：73

転帰日及び転帰：Day0　　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児一過性徐脈異常及び児頭骨盤不均衡が発現した[redacted]は本剤適用約 9 時間後に自然破水により本剤を除去した。抜去時の BS は 8 点であった。その後、経過

観察を行い、本剤抜去約 1 時間後に胎児機能不全心拍パターンが発現した。軽度の胎児機能不全心拍パターンであったため、処置なく経過観察が行われ、本剤抜去約 2 時間後に児頭骨盤不均衡と判断され、吸引分娩によって、経腟分娩により児の娩出に至った。（児の体重：28[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/9 点、臍帯動脈血 pH：7.25）。本剤抜去後、追加処置を行われなかったにもかかわらず、胎児一過性徐脈異常は発現及び児頭骨盤不均衡は発現したと診断されたが、本被験者は BS が 8 点まで上昇していること及び自然破水も確認されていることから、これらの事象は分娩の進行に伴って発現したものであると考えられ、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted] 妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：8 5 分値：9 体重（g）： 28[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA PT）：児頭骨盤不均衡

薬剤群：DVI

重症度：中等度 重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:04 治験薬抜去日時：Day0 17:51

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：147

転帰日及び転帰：Day0 回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児一過性徐脈異常及び児頭骨盤不均衡が発現した[redacted]は本剤適用約 9 時間後に自然破水により本剤を除去した。抜去時の BS は 8 点であった。その後、経過観察を行い、本剤抜去約 1 時間後に胎児機能不全心拍パターンが発現した。軽度の胎児機能不全心拍パターンであったため、処置なく経過観察が行われ、本剤抜去約 2 時間後に児頭骨盤不均衡と判断され、吸引分娩によって、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：28[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/9 点、臍帯動脈血 pH：7.25）。本剤抜去後、追加処置を行われなかったにもかかわらず、胎児一過性徐脈異常は発現及び児頭骨盤不均衡と診断されたが、本被験者は BS が 8 点まで上昇していること及び自然破水も確認されていることから、これらの事象は分娩の進行に伴って発現したものであると考えられ、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted] 妊娠期間（日）：279

アプガースコア 1 分値：9 5 分値：10 体重（g）： 28[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT）：遷延分娩

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:52　治験薬抜去日時：Day0 16:10

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：335

転帰日及び転帰：Day0　　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：遷延分娩が発現した[redacted]の本剤適用時間は約 8 時間 30 分であり、抜去後に経過観察を行い、本剤適用 12 時間後時点での BS は 13 点であった。その後も、追加処置を実施せず、経過観察を行ったが、分娩が十分に進行せず、遷延分娩と判断され、子宮収縮薬（オキシトシン）、吸引分娩、及び/又は人工破膜が実施され、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：28[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：9/10 点、臍帯動脈血 pH：7.34）。本被験者では、子宮頸管熟化は成功しており、遷延分娩が発現したのは、母体の要因で十分な子宮収縮が得られなかったためと考えられ、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：279

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT）：発熱

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day0 8:52　治験薬抜去日時：Day0 16:10

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：110

転帰日及び転帰：Day1　　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：発熱について、[redacted]は本剤適用前に比べ（36.9℃）、本剤適用中に体温が上昇傾向であったため（36.4～37.4℃）、本事象は本剤抜去 1 時間以上経過後に発現した事象であるが、本剤との因果関係はあると判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　27[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA PT）：遷延分娩

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:55　治験薬抜去日時：Day0 20:51

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：474

転帰日及び転帰：Day1　　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：遷延分娩が発現した[redacted]の本剤適用時間は約 12 時間であり、抜去後に経過観察を行い、本剤適用 12 時間後時点での BS は 7 点であった。その後も、追加処置を実施せず、経過観察を行ったが、分娩が十分に進行せず、遷延分娩と判断され、子宮収縮薬（オキシトシン）、吸引分娩、及び/又は人工破膜が実施され、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：27[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：9/10 点、臍帯動脈血 pH：7.29）。本被験者では、子宮頸管熟化は成功しており、遷延分娩が発現したのは、母体の要因で十分な子宮収縮が得られなかったためと考えられ、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：281

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.39

有害事象名（MedDRA PT）：発熱

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:45　治験薬抜去日時：Day0 20:50

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1198

転帰日及び転帰：Day2　　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.36

有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:43　治験薬抜去日時：Day0 20:41

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1251

転帰日及び転帰：Day1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：278

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA PT）：胎児一過性徐脈異常

薬剤群：DVI

重症度：中等度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:49　治験薬抜去日時：Day0 19:55

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1120

転帰日及び転帰：Day1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：271

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA PT）：児頭骨盤不均衡

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:57　治験薬抜去日時：Day0 21:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1450

転帰日及び転帰：Day1　　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：7　　5 分値：8　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.22

有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:47　治験薬抜去日時：Day0 20:45

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：19824

転帰日及び転帰：Day14　　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.22

有害事象名（MedDRA PT）：羊膜腔感染

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:47　治験薬抜去日時：Day0 20:45

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：19575

転帰日及び転帰：Day14　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.22

有害事象名（MedDRA PT）：羊水混濁

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:47　治験薬抜去日時：Day0 20:45

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：19455

転帰日及び転帰：Day14　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.22

有害事象名（MedDRA PT）：感染

薬剤群：DVI

重症度：中等度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:47　治験薬抜去日時：Day0 20:45

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：19034

転帰日及び転帰：Day14　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：中等度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:53　治験薬抜去日時：Day0 14:02

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：8825

転帰日及び転帰：Day6　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:50　治験薬抜去日時：Day0 20:50

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：17961

転帰日及び転帰：Day13　　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA PT）：子宮内感染

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:50　治験薬抜去日時：Day0 20:50

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：17081

転帰日及び転帰：Day19　　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA PT）：嘔吐

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:50　治験薬抜去日時：Day0 20:50

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：16750

転帰日及び転帰：Day13　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：272

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA PT）：遷延分娩

薬剤群：DVI

重症度：中等度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:55　治験薬抜去日時：Day0 15:45

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：435

転帰日及び転帰：Day1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：262

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　27[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA PT）：血圧上昇

薬剤群：DVI

重症度：中等度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:42　治験薬抜去日時：Day0 11:53

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1707

転帰日及び転帰：Day2　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT）：児頭骨盤不均衡

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:58　治験薬抜去日時：Day0 21:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1012

転帰日及び転帰：Day1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT）：遷延分娩

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:00　治験薬抜去日時：Day0 20:25

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：2295

転帰日及び転帰：Day2　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT）：発熱

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:00　治験薬抜去日時：Day0 20:25

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1415

転帰日及び転帰：Day3　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT）：羊水混濁

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:00　治験薬抜去日時：Day0 20:25

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：2185

転帰日及び転帰：Day5　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:01　治験薬抜去日時：Day0 18:56

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1686

転帰日及び転帰：Day1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：284

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA PT）：遷延分娩

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:54　治験薬抜去日時：Day0 10:15

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1036

転帰日及び転帰：Day1　　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：遷延分娩が発現した[redacted]の本剤適用時間は約 1 時間 30 分であり、抜去後に経過観察を行い、本剤適用 12 時間後時点での BS は 7 点であった。その後も、追加処置を実施せず、経過観察を行ったが、分娩が十分に進行せず、遷延分娩と判断され、子宮収縮薬（オキシトシン）、吸引分娩、及び/又は人工破膜が実施され、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：29[redacted]g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/9 点、臍帯動脈血 pH：7.29）。本被験者では、子宮頸管熟化は成功しており、遷延分娩が発現したのは、母体の要因で十分な子宮収縮が得られなかったためと考えられ、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：274

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:03　治験薬抜去日時：Day0 14:50

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：625

転帰日及び転帰：Day3　　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：　なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：後陣痛が発現した[redacted]は本剤適用約 6 時間後にアクティブな分娩により本剤を抜去した。抜去時の BS は 4 点であった。経過観察を行い、本剤適用 12 時間後時点で BS は 6 点であった。その後、後陣痛が報告され、鎮痛薬（ロキソプロフェンナトリウム水和物及びアセトアミノフェン）が投与された。子宮収縮薬（オキシトシン）が使用され、分娩が進むが、十分な子宮収縮が得られず、分娩第 2 期遷延と判断され、吸引分娩によって、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：29[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/8 点、臍帯動脈血 pH：7.34）。後陣痛の重症度は軽度であり、一般的に産褥期に認められるものであり、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：274

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT）：遷延分娩

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:03　治験薬抜去日時：Day0 14:50

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1310

転帰日及び転帰：Day1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：270

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　26[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA PT）：外陰部びらん

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:05　治験薬抜去日時：Day0 20:05

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1675

転帰日及び転帰：Day7　　回復中

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていること、本剤抜去時間以上経過後に発現していることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:22　治験薬抜去日時：Day0 22:22

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：2580

転帰日及び転帰：Day2　　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA PT）：子宮出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:22 治験薬抜去日時：Day0 22:22

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1538

転帰日及び転帰：Day2 回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted] 妊娠期間（日）：281

アプガースコア 1 分値：8 5 分値：9 体重（g）： 31[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA PT）：遷延分娩

薬剤群：DVI

重症度：軽度 重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:20 治験薬抜去日時：Day0 13:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：660

転帰日及び転帰：Day1 回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted] 妊娠期間（日）：281

アプガースコア 1 分値：8 5 分値：9 体重（g）： 31[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA PT）：羊水過少

薬剤群：DVI

重症度：軽度 重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:20　治験薬抜去日時：Day0 13:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1741

転帰日及び転帰：Day1　　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：272

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA PT）：羊水過少

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:30　治験薬抜去日時：Day0 16:14

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：64

転帰日及び転帰：Day0　　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：羊水過少が発現した[redacted]は本剤適用約 6 時間後にアクティブな分娩により本剤を抜去した。抜去時の BS は 3 点であった。本剤抜去約 15 分後に BS は 6 点に上昇し、本剤抜去約 30 分後に自然破水が確認された。経過観察を行い、本剤抜去約 1 時間後に羊水過少の発現を確認し、羊水内注入が行われた。その後、本剤抜去約 2 時間後に経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：28[redacted]g、1 分時/5 分時のアプガースコア：9/9 点、臍帯動脈血 pH：7.26）。羊水過少は、自然破水によって引き起こされた事象であり、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：278

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA PT）：遷延分娩

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:45　治験薬抜去日時：Day0 18:35

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1643

転帰日及び転帰：Day1　　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：266

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.21

有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day0 10:00　治験薬抜去日時：Day0 15:20

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：115

転帰日及び転帰：Day1　　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児機能不全心拍パターンについて、[redacted]は本剤適用約 5 時間 30 分後にアクティブな分娩が発来し、本剤を抜去している。抜去時の BS は 8 点であったため、子宮頸管熟化成功と判断され、本剤抜去約 2 時間後に子宮収縮薬（オキシトシン）の投与を開始した。子宮収縮薬投与開始 4 分後に胎児機能不全心拍パターンが発現した。本剤抜去後 1 時間以上経過後に発現した事象であるが、本剤適用中に子宮収縮が発現しており、抜去後も継続していたため、本

剤と本事象との因果関係は否定できないと考えるとの治験分担医師等の見解をモニターが聴取しており、この見解に従い、本事象と本剤との因果関係はあると判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：284

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.27

有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:00　治験薬抜去日時：Day0 22:05

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1312

転帰日及び転帰：Day1　　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：283

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　39[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA PT）：羊水混濁

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:00　治験薬抜去日時：Day0 22:15

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1239

転帰日及び転帰：Day1　　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：265

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　48[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:10　治験薬抜去日時：Day0 21:08

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：4124

転帰日及び転帰：Day3　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：276

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　26[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA PT）：分娩誘発不成功

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:03　治験薬抜去日時：Day0 20:40

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：2540

転帰日及び転帰：Day2　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：276

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　26[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA PT）：子宮内感染

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:03　治験薬抜去日時：Day0 20:40

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：663

転帰日及び転帰：Day10　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：子宮内感染が発現した[redacted]は前期破水により分娩誘発が必要と判断され、本試験に参加した。前期破水は本剤適用約 7 時間前に確認された。本剤適用約 8 時間 30 分後に自然脱落により本剤が抜去された。抜去時の BS は 4 点であった。その後、経過観察を続けるが、本剤適用 12 時間後時点で BS は 4 点であった。本剤抜去約 11 時間後、子宮内感染と判断され、抗生物質（アンピシリンナトリウム）が投与された。その後、子宮収縮薬（オキシトシン）の投与が開始されるものの、分娩が十分に進まず、分娩誘発不成功と判断され、帝王切開により児の娩出に至った（児の体重：26[redacted]g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/8 点、臍帯動脈血 pH：7.30）。子宮内感染は前期破水によって引き起こされた事象であり、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT）：胎児心拍数異常

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 11:35　治験薬抜去日時：Day0 23:35

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1000

転帰日及び転帰：Day1　　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：8　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.36

有害事象名（MedDRA PT）：発熱

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 7:59　治験薬抜去日時：Day0 14:24

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：936

転帰日及び転帰：Day2　　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：発熱が発現した[redacted]は本剤適用約 6 時間 30 分後にアクティブな分娩により本剤を抜去した。抜去時の BS は 9 点であった。経過観察を行い、本剤適用 12 時間後時点で BS は 10 点であった。その後、無痛分娩のため、硬膜外麻酔を開始した。硬膜外麻酔開始約 5 時間後、発熱が確認された。その後、子宮収縮薬（オキシトシン）の投与が開始され、分娩が進むが、十分な子宮収縮が得られず、吸引分娩によって、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：28[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/8 点、臍帯動脈血 pH：7.36）。硬膜外麻酔実施後に発熱が発現していること、本剤適用中に発熱傾向が認められなかったことから、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

2.4.3 分娩後期間

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted] 妊娠期間（日）：280

アプガースコア 1 分値：9 5 分値：10 体重（g）： 36[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度 重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:25:00 治験薬抜去日時：Day0 21:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1415

転帰日及び転帰：Day5 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted] 妊娠期間（日）：280

アプガースコア 1 分値：9 5 分値：10 体重（g）： 36[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度 重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:25:00 治験薬抜去日時：Day0 21:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：4895

転帰日及び転帰：Day5 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted] 妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：2 5 分値：9 体重（g）： 38[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA）：分娩後出血

薬剤群：DVI 重症度：重度 重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:30:00 治験薬抜去日時：Day1 0:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：8359

転帰日及び転帰：Day7　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：2　　5 分値：9　　体重（g）：　38[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:30:00　　治験薬抜去日時：Day1 0:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：8359

転帰日及び転帰：Day10　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：2　　5 分値：9　　体重（g）：　38[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA）：子宮出血

薬剤群：DVI　重症度：重度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:30:00　　治験薬抜去日時：Day1 0:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：8365

転帰日及び転帰：Day7　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：2　　5 分値：9　　体重（g）：　38[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA）：痔核

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:30:00　　治験薬抜去日時：Day1 0:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：12930

転帰日及び転帰：Day10　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：262

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：子宮出血

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 14:30:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：455

転帰日及び転帰：Day1　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：262

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 14:30:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：455

転帰日及び転帰：Day12　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：262

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 14:30:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：2100

転帰日及び転帰：Day12　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：272

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　25[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 13:45:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:13:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：438

転帰日及び転帰：Day4　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:40:00　　治験薬抜去日時：Day0 14:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：99

転帰日及び転帰：Day4　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：283

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:00:00　　治験薬抜去日時：Day0 18:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：3800

転帰日及び転帰：Day5　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：283

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA）：貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:00:00　　治験薬抜去日時：Day0 18:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：5100

転帰日及び転帰：Day5　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:04:00　　治験薬抜去日時：Day0 17:51:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：369

転帰日及び転帰：Day5　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：肛門脱

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:04:00　　治験薬抜去日時：Day0 17:51:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：369

転帰日及び転帰：Day5　　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：鉄欠乏性貧血

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:04:00　　治験薬抜去日時：Day0 17:51:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：369

転帰日及び転帰：Day5　　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　27[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:55:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:51:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：814

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：281

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.39

有害事象名（MedDRA）：子宮出血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:45:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1330

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：281

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.39

有害事象名（MedDRA）：胎盤遺残または卵膜遺残

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:45:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1340

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：281

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.39

有害事象名（MedDRA）：貧血

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:45:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1368

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：281

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.39

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:45:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1539

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.36

有害事象名（MedDRA）：産褥子宮復古不全

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:43:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:41:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1267

転帰日及び転帰：Day1　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.36

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:43:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:41:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1267

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.36

有害事象名（MedDRA）：分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:43:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:41:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1289

転帰日及び転帰：Day2　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.36

有害事象名（MedDRA）：貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:43:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:41:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：2182

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：278

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:49:00　　治験薬抜去日時：Day0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1210

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：278

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：産褥子宮復古不全

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:49:00　　治験薬抜去日時：Day0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1247

転帰日及び転帰：Day2　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：278

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:49:00　　治験薬抜去日時：Day0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：2219

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：278

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:49:00　　治験薬抜去日時：Day0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：3125

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：271

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:57:00　　治験薬抜去日時：Day0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1457

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：7　　5 分値：8　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.22

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:47:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：19873

転帰日及び転帰：Day19　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：7　　5 分値：8　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.22

有害事象名（MedDRA）：貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:47:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：23766

転帰日及び転帰：Day19　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：276

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　26[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:50:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:52:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：220

転帰日及び転帰：Day5　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　38[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：会陰損傷

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:53:00　　治験薬抜去日時：Day0 14:02:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：8828

転帰日及び転帰：Day6　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　38[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:53:00　　治験薬抜去日時：Day0 14:02:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：8829

転帰日及び転帰：Day11　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　38[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:53:00　　治験薬抜去日時：Day0 14:02:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：8830

転帰日及び転帰：Day6　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　38[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:53:00　　治験薬抜去日時：Day0 14:02:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：14170

転帰日及び転帰：Day11　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:50:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：18059

転帰日及び転帰：Day19　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：272

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:55:00　　治験薬抜去日時：Day0 15:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：920

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：272

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA）：貧血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:55:00　　治験薬抜去日時：Day0 15:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：2465

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：262

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　27[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:42:00　　治験薬抜去日時：Day0 11:53:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：3127

転帰日及び転帰：Day5　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：10　　5 分値：10　　体重（g）：　36[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:13:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：612

転帰日及び転帰：Day4　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:58:00　　治験薬抜去日時：Day0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1012

転帰日及び転帰：Day6　　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：痔核

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:58:00　　治験薬抜去日時：Day0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：4500

転帰日及び転帰：Day6　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：貧血

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:58:00　　治験薬抜去日時：Day0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：5940

転帰日及び転帰：Day6　　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：会陰損傷

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：2412

転帰日及び転帰：Day2　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：2412

転帰日及び転帰：Day2　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：2621

転帰日及び転帰：Day7　　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：3010

転帰日及び転帰：Day7　　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：痔核

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：5975

転帰日及び転帰：Day7　　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：267

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:55:00　　治験薬抜去日時：Day0 13:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：35

転帰日及び転帰：Day0　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本被験者は、本剤抜去約 30 分後に経腟分娩で児の娩出に至り、重度の分娩後出血が確認されたが、本事象は処置なく、事象発現後 1 時間以内に回復していることから、通常の分娩で認められる程度の分娩後出血と考え、本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：267

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:55:00　　治験薬抜去日時：Day0 13:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：268

転帰日及び転帰：Day3　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:01:00　　治験薬抜去日時：Day0 18:56:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1744

転帰日及び転帰：Day8　　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA）：Ｃ－反応性蛋白増加

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:01:00　　治験薬抜去日時：Day0 18:56:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：3566

転帰日及び転帰：Day8　　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：284

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:54:00　　治験薬抜去日時：Day0 10:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1601

転帰日及び転帰：Day5　　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：268

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　24[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.27

有害事象名（MedDRA）：分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day0 13:42:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1647

転帰日及び転帰：Day1　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：285

アプガースコア 1 分値：6　　5 分値：7　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:59:00　　治験薬抜去日時：Day0 10:27:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：813

転帰日及び転帰：Day4　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：285

アプガースコア 1 分値：6　　5 分値：7　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:59:00　　治験薬抜去日時：Day0 10:27:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：1844

転帰日及び転帰：Day1　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA）：会陰損傷

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:22:00　治験薬抜去日時：Day0 12:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1802

転帰日及び転帰：　Day6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:22:00　治験薬抜去日時：Day0 12:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2375

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:22:00　　治験薬抜去日時：Day0 12:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3285

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：277

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:01:00　　治験薬抜去日時：Day0 10:33:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1277

転帰日及び転帰：　Day2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：274

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:03:00　　治験薬抜去日時：Day0 14:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1990

転帰日及び転帰：　Day3　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：271

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:59:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:59:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1426

転帰日及び転帰：　　Day5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：270

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　26[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:05:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　3115

転帰日及び転帰：　　Day7　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　　/[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.36

有害事象名（MedDRA）：　　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:05:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　3115

転帰日及び転帰：　　Day5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：261

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　21[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:03:00　治験薬抜去日時：Day0 20:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3115

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 11:00:00　治験薬抜去日時：Day0 23:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1500

転帰日及び転帰：　Day3　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 11:00:00　　治験薬抜去日時：Day0 23:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2940

転帰日及び転帰：　Day10 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：　鉄欠乏性貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:22:00　　治験薬抜去日時：Day0 22:22:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　7298

転帰日及び転帰：　Day7　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：274

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　痔核

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:30:00　　治験薬抜去日時：Day0 22:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1530

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：281

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　妊娠貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:20:00　治験薬抜去日時：Day0 13:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5555

転帰日及び転帰：　Day7　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：272

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　頭痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:50:00　治験薬抜去日時：Day0 21:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1570

転帰日及び転帰：　Day5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：267

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　27[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:40:00　治験薬抜去日時：Day0 21:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　140

転帰日及び転帰：　Day1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：278

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:45:00　治験薬抜去日時：Day0 18:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　325

転帰日及び転帰：　Day1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：278

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:45:00　治験薬抜去日時：Day0 18:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4645

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：266

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.21

有害事象名（MedDRA）：　接触皮膚炎

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:00:00　治験薬抜去日時：Day0 15:20:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3400

転帰日及び転帰：　Day6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：284

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.27

有害事象名（MedDRA）：　発熱

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:00:00　治験薬抜去日時：Day0 22:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1509

転帰日及び転帰：　Day2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：284

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.27

有害事象名（MedDRA）：　浮動性めまい

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:00:00　治験薬抜去日時：Day0 22:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2210

転帰日及び転帰：　Day2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：283

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　39[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:00:00　治験薬抜去日時：Day0 22:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1545

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：283

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　39[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA）：　痔核

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:00:00　治験薬抜去日時：Day0 22:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2985

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：283

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　39[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:00:00　　治験薬抜去日時： Day0 22:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　4425

転帰日及び転帰：　　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：278

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　25[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.42

有害事象名（MedDRA）：　　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:37:00　　治験薬抜去日時：Day0 16:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　169

転帰日及び転帰：　　Day6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：278

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　25[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.42

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:37:00　　治験薬抜去日時：Day0 16:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　272

転帰日及び転帰：　　Day6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：265

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　48[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:10:00　　治験薬抜去日時：Day0 21:08:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　4227

転帰日及び転帰：　　Day10　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：265

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　48[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　　処置による疼痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:10:00　　治験薬抜去日時：Day0 21:08:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　4489

転帰日及び転帰：　　Day10　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：283

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 7:50:00　　治験薬抜去日時：Day0 15:23:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1092

転帰日及び転帰：　Day2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：267

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：　子宮出血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 7:55:00　治験薬抜去日時：Day0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1520

転帰日及び転帰：　Day1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：267

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 7:55:00　治験薬抜去日時：Day0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2140

転帰日及び転帰：　Day6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：276

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　26[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:03:00　治験薬抜去日時：Day0 20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3767

転帰日及び転帰：　Day9　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：276

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　26[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:03:00　治験薬抜去日時：Day0 20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5750

転帰日及び転帰：　Day10　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：261

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　25[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:01:00　治験薬抜去日時：Day0 9:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　295

転帰日及び転帰：　Day2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：261

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　25[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA）：　動脈損傷

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:01:00　治験薬抜去日時：Day0 9:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　384

転帰日及び転帰：　Day6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　脱水

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 11:35:00　治験薬抜去日時：Day0 23:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1705

転帰日及び転帰：　Day2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 11:35:00　　治験薬抜去日時：Day0 23:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1941

転帰日及び転帰：　Day3　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　術後イレウス

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 11:35:00　　治験薬抜去日時：Day0 23:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1945

転帰日及び転帰：　Day4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　呼吸困難

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 11:35:00　　治験薬抜去日時：Day0 23:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2285

転帰日及び転帰：　Day2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　　胸水

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 11:35:00　　治験薬抜去日時：Day0 23:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　3702

転帰日及び転帰：　　Day7　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.36

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 7:43:00　　治験薬抜去日時：Day0 15:03:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　387

転帰日及び転帰：　　Day2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　　痔核

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:02:00　　治験薬抜去日時：Day0 10:41:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　82

転帰日及び転帰：　Day4　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:02:00　治験薬抜去日時：Day0 10:41:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　739

転帰日及び転帰：　Day2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：267

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.45

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:47:00　治験薬抜去日時：Day0 19:12:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4338

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：267

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.45

有害事象名（MedDRA）：　鉄欠乏性貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:47:00　　治験薬抜去日時：Day0 19:12:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5178

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：265

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 7:58:00　　治験薬抜去日時：Day0 10:18:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2782

転帰日及び転帰：　Day5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　痔核

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 7:44:00　　治験薬抜去日時：Day0 15:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1369

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　　光視症

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 7:44:00　　治験薬抜去日時：Day0 15:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1380

転帰日及び転帰：　　Day1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 7:44:00　　治験薬抜去日時：Day0 15:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1505

転帰日及び転帰：　　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：270

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:58:00　　治験薬抜去日時：Day0 12:14:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　526

転帰日及び転帰：　Day5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.36

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 7:59:00　治験薬抜去日時：Day0 14:24:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1134

転帰日及び転帰：　Day2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.36

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 7:59:00　治験薬抜去日時：Day0 14:24:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1326

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.36

有害事象名（MedDRA）：　鉄欠乏性貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 7:59:00　治験薬抜去日時：Day0 14:24:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5476

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：271

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:02:00　治験薬抜去日時：Day0 15:56:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　244

転帰日及び転帰：　Day5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

2.4.4　新生児期間

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：2　5 分値：9　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.33

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：新生児仮死

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:30:00　治験薬抜去日時：Day1 0:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　8359

転帰日及び転帰：　Day6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：262

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 14:30:00　治験薬抜去日時：Day0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6350

転帰日及び転帰：　Day12　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：278

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:30:00　治験薬抜去日時：Day0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6570

転帰日及び転帰：　Day5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 新生児黄疸

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:40:00　　治験薬抜去日時：Day0 14:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5420

転帰日及び転帰：　Day4　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：278

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 呼吸困難

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:49:00　　治験薬抜去日時：Day0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1235

転帰日及び転帰：　Day1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：7　　5 分値：8　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.22

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 低血糖

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:47:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　18915

転帰日及び転帰：　Day14　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.22

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：感染

重症度：中等度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:47:00　治験薬抜去日時：Day0 20:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　18915

転帰日及び転帰：　Day19 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.22

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：新生児呼吸不全

重症度：中等度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:47:00　治験薬抜去日時：Day0 20:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　19872

転帰日及び転帰：　Day19 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.22

有害事象名（MedDRA PT）：尿量減少

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:47:00　治験薬抜去日時：Day0 20:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　21925

転帰日及び転帰：　Day19　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.35

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：湿疹

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:50:00　治験薬抜去日時：Day0 20:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　26110

転帰日及び転帰：　Day19　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.35

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：吐血

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:50:00　治験薬抜去日時：Day0 20:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　26650

転帰日及び転帰：　Day19　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：267

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　26[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA PT）： 呼吸困難

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:57:00　　治験薬抜去日時：Day0 17:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　40

転帰日及び転帰：　Day4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：呼吸困難が発現した[redacted]は本剤適用約 9 時間後にアクティブな分娩によって本剤を抜去した。抜去時の BS は 8 点であった。本剤抜去約 30 分後、経腟分娩で児の娩出に至った（児の体重：26[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/9 点、臍帯動脈血 pH：7.31）。娩出後に新生時に呼吸困難が確認されたため、NICU に入室し、酸素吸入及び持続的気道陽圧療法が実施された。本事象は 4 日後に回復した。児の娩出時に母体において、本事象を引き起こすような有害事象は報告されておらず、アプガースコアや臍帯動脈血 pH は正常値を示しており、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：267

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　26[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.31

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 新生児黄疸

重症度：中等度　　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:57:00　　治験薬抜去日時：Day0 17:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4690

転帰日及び転帰：　Day5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 皮膚乾燥

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:58:00　　治験薬抜去日時：Day0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1620

転帰日及び転帰：　Day6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：275

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：停留精巣

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:00:00　治験薬抜去日時：Day0 20:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　8855

転帰日及び転帰：　Day7　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　26[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：低血糖

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:02:00　治験薬抜去日時：Day0 15:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1625

転帰日及び転帰：　Day4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：273

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　26[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 消化管運動低下

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:02:00　　治験薬抜去日時：Day0 15:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2400

転帰日及び転帰：　Day4　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：285

アプガースコア 1 分値：6　5 分値：7　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 新生児呼吸障害

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:59:00　　治験薬抜去日時：Day0 10:27:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1863

転帰日及び転帰：　Day1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：285

アプガースコア 1 分値：6　5 分値：7　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 選択的摂食障害

重症度：中等度　　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:59:00　　治験薬抜去日時：Day0 10:27:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1894

転帰日及び転帰：　Day5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：285

アプガースコア 1 分値：6　　5 分値：7　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.23

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 循環虚脱

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:59:00　　治験薬抜去日時： Day0 10:27:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1915

転帰日及び転帰：　　Day1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：285

アプガースコア 1 分値：6　　5 分値：7　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.23

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 消化管運動低下

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:59:00　　治験薬抜去日時：Day0 10:27:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　3573

転帰日及び転帰：　　Day3　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：274

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 新生児黄疸

重症度：中等度　　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:03:00　　治験薬抜去日時：Day0 14:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1990

転帰日及び転帰：　Day5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：282

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：酸素飽和度低下

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:04:00　　治験薬抜去日時：Day0 16:03:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　35

転帰日及び転帰：　Day0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：酸素飽和度低下が発現した[redacted]は本剤適用約 7 時間後にアクティブな分娩によって本剤を抜去した。抜去時の BS は 12 点であった。本剤抜去約 30 分後、経腟分娩で児の娩出に至った（児の体重：30[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/9 点、臍帯動脈血 pH：7.37）。娩出後に新生時に酸素飽和度低下が確認されたため、酸素吸入が実施された。本事象は 30 分後に回復した。児の娩出時に母体において、本事象を引き起こすような有害事象は報告されておらず、アプガースコアや臍帯動脈血 pH は正常値を示しており、本事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：270

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　26[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.31

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

重症度：中等度　　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:05:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　8875

転帰日及び転帰：　Day7　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：261

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　21[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：嘔吐

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:03:00　治験薬抜去日時：Day0 20:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　235

転帰日及び転帰：　Day3　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：261

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　21[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：新生児低血糖症

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:03:00　治験薬抜去日時：Day0 20:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　235

転帰日及び転帰：　Day4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] /[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：261

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　21[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 低出生体重児

重症度：中等度　　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:03:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　560

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：261

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　21[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 新生児黄疸

重症度：中等度　　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 8:03:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3115

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：261

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：10　体重（g）：　24[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.31

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 新生児黄疸

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:47:00　　治験薬抜去日時：Day0 15:36:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3384

転帰日及び転帰：　Day4　　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.33

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：嘔吐

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 11:00:00　治験薬抜去日時：Day0 23:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4380

転帰日及び転帰：　Day4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.33

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：低血糖

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 11:00:00　治験薬抜去日時：Day0 23:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4380

転帰日及び転帰：　Day6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：263

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.33

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：新生児体重増加不良

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 11:00:00　　治験薬抜去日時：Day0 23:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　9428

転帰日及び転帰：　Day10　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.38

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：低血糖

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:22:00　　治験薬抜去日時：Day0 22:22:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1538

転帰日及び転帰：　Day6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：286

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.38

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：角膜損傷

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:22:00　　治験薬抜去日時：Day0 22:22:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2592

転帰日及び転帰：　Day7　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：274

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　36[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.28

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：低血糖

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:30:00　　治験薬抜去日時：Day0 22:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　90

転帰日及び転帰：　　Day4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：274

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　36[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.28

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：新生児呼吸不全

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:30:00　　治験薬抜去日時：Day0 22:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　90

転帰日及び転帰：　　Day4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：267

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：8　　体重（g）：　27[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.33

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:40:00　　治験薬抜去日時：Day0 21:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6370

転帰日及び転帰：　Day5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：278

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 9:45:00　治験薬抜去日時：Day0 18:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4645

転帰日及び転帰：　Day6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：283

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　39[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.09

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：新生児呼吸窮迫症候群

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 10:00:00　治験薬抜去日時：Day0 22:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1470

転帰日及び転帰：　Day2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　/[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：267

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 新生児黄疸

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 7:55:00　　治験薬抜去日時：Day0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6605

転帰日及び転帰：　Day6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：276

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　26[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）： 新生児一過性頻呼吸

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:03:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2660

転帰日及び転帰：　Day7　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] / [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：276

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　26[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：代謝性アシドーシス

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:03:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2670

転帰日及び転帰：　Day4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：276

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：8　　体重（g）：　26[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.3

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：全身性感染

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:03:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2703

転帰日及び転帰：　　Day7　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] /[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：276

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：8　　体重（g）：　26[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.3

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：排尿困難

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day0 12:03:00　　治験薬抜去日時：Day0 20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　4078

転帰日及び転帰：　　Day3　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

2.5　参考文献

(1) 期外収縮. 一般社団法人日本不整脈心電学会. Available from URL: http://new.jhrs.or.jp/public/lecture/lecture-2/lecture-2-a-8/.Accessed March 19, 2019.

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

3 国内第Ⅲ相試験［000262試験：評価資料5.3.5.1-1］.....197
3.1 試験方法.....197
3.2 結果の要約.....206
3.2.1 被験者の内訳.....206
3.2.2 解析したデータセット.....206
3.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性.....206
3.2.4 有効性の結果.....213
3.2.5 安全性の結果.....226
3.2.6 結論.....250
3.3 付録（重篤な有害事象の叙述）.....252
3.4 付録（有害事象の因果関係の評価）.....282
3.4.1 適用期間.....282
3.4.2 治験薬抜去後分娩前期間.....287
3.4.3 分娩後期間.....330
3.4.4 新生児期間.....411
3.5 参考文献.....432

表の目次

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要.....197
表 2.7.6.3-2 試験スケジュール.....205
表 2.7.6.3-3 被験者の内訳.....206
表 2.7.6.3-4 人口統計学的データ（FAS）.....208
表 2.7.6.3-5 ベースラインのバイタルサイン（FAS）.....209
表 2.7.6.3-6 産科学的状態（FAS）.....210
表 2.7.6.3-7 ベースラインの BS 評価：連続変数（FAS）.....211
表 2.7.6.3-8 ベースラインの BS 評価：カテゴリカル変数（FAS）.....212
表 2.7.6.3-9 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）.....213
表 2.7.6.3-10 感度分析：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（PP 解析対象集団）.....214
表 2.7.6.3-11 感度分析：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（FAS：試験完了例）.....214
表 2.7.6.3-12 感度分析：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（Fisher’s 直接確率検定）（FAS）.....214

表 2.7.6.3-13 感度分析：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（Mantel-Haenszel 検定）（FAS）....214
表 2.7.6.3-14 副次評価項目の解析（FAS）....215
表 2.7.6.3-15 副次評価項目の要約（FAS）....216
表 2.7.6.3-16 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）....218
表 2.7.6.3-17 初回入院期間中の各イベントまでの時間（FAS）....220
表 2.7.6.3-18 治験薬の適用時間（安全性解析対象集団）....226
表 2.7.6.3-19 有害事象の概要：治験薬適用期間（安全性解析対象集団）....227
表 2.7.6.3-20 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）....228
表 2.7.6.3-21 有害事象の概要：分娩後期間（安全性解析対象集団）....229
表 2.7.6.3-22 有害事象の概要：新生児（安全性解析対象集団）....229
表 2.7.6.3-23 全ての有害事象の概要：試験期間（安全性解析対象集団）....230
表 2.7.6.3-24 有害事象の発現率：治験薬適用期間（安全性解析対象集団）....231
表 2.7.6.3-25 有害事象の発現率：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）....232
表 2.7.6.3-26 有害事象の発現率：分娩後期間（安全性解析対象集団）....233
表 2.7.6.3-27 有害事象の発現率：新生児（安全性解析対象集団）....236
表 2.7.6.3-28 発現率 5%以上の有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）....237
表 2.7.6.3-29 副作用の発現率：治験薬適用期間（安全性解析対象集団）....239
表 2.7.6.3-30 副作用の発現率：分娩後期間（安全性解析対象集団）....240
表 2.7.6.3-31 副作用の発現率：新生児期間（安全性解析対象集団）....240
表 2.7.6.3-32 副作用：全試験期間（安全性解析対象集団）....241
表 2.7.6.3-33 重篤な有害事象の発現率：全試験期間（安全性解析対象集団）....242
表 2.7.6.3-34 重篤な有害事象の発現率：治験薬適用期間（安全性解析対象集団）....243
表 2.7.6.3-35 重篤な有害事象の要約：治験薬適用期間（安全性解析対象集団）....243
表 2.7.6.3-36 重篤な有害事象の発現率：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）....243
表 2.7.6.3-37 重篤な有害事象の要約：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）....244
表 2.7.6.3-38 重篤な有害事象の発現率：分娩後期間（安全性解析対象集団）....244
表 2.7.6.3-39 重篤な有害事象の要約：分娩後期間（安全性解析対象集団）....245
表 2.7.6.3-40 重篤な有害事象の発現率：新生児（安全性解析対象集団）....245
表 2.7.6.3-41 重篤な有害事象の要約：新生児（安全性解析対象集団）....246
表 2.7.6.3-42 注目すべき有害事象の発現率：胎児機能不全心拍パターン（安全性解析対象集団）....247
表 2.7.6.3-43 注目すべき有害事象の発現率：胎児に影響する異常分娩（安全性解析対象集団）....247
表 2.7.6.3-44 アプガースコア（安全性解析対象集団）....248
表 2.7.6.3-45 臍帯動脈の pH 評価（安全性解析対象集団）....249
表 2.7.6.3-46 NICU への入室率（FAS）....249

図の目次

図 2.7.6.3-1 試験デザイン....204

図 2.7.6.3-2　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）.....213
図 2.7.6.3-3　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）.....221
図 2.7.6.3-4　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）.....222
図 2.7.6.3-5　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）.....223
図 2.7.6.3-6　初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式までの時間 （Kaplan-Meier 解析）（FAS）.....224

3　国内第Ⅲ相試験［000262 試験：評価資料 5.3.5.1-1］

標題：子宮頸管熟化が必要な妊娠末期（妊娠 41 週）の妊婦を対象としたジノプロストン膣内留置用製剤（DVI）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多施設無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験

3.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • ジノプロストン膣内留置用製剤（以下、本剤）適用後 12 時間以内の子宮頸管熟化成功〔ビショップスコア（BS）が 7 点以上又は経膣分娩〕における本剤の有効性をプラセボと比較し検証する 副次目的 以下の事項に関して本剤の有効性と安全性をプラセボと比較する。 • 初産婦及び経産婦における子宮頸管熟化成功の割合 • 経膣分娩に至った被験者の割合 • ベースラインから BS が 3 点以上増加した被験者の割合 • 帝王切開による胎児娩出の割合 • 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とその処置時間 • 陣痛発来時に BS が 7 点以上であった症例の割合。陣痛発来は、子宮頸管の熟化の有無にかかわらず、60 分間にわたり規則的で明らかな痛みを伴う 10 分周期の子宮収縮がある場合と定義 • 適用からアクティブな分娩開始までの時間。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 • 適用から経膣分娩、帝王切開、及びあらゆる分娩様式での出産までの時間 • 分娩前、分娩後及び新生児の安全性
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 本試験は、子宮頸管熟化を必要とする（BS が 4 点以下）妊娠末期（妊娠 41 週 0 日以上 41 週 6 日以下）の妊婦を対象に実施した。試験デザインを図 2.7.6.3-1 に示した。

項目	内容
	被験者は治験薬を最長 12 時間適用され、胎児娩出後から退院するまで安全性についての経過観察を受けた。 スクリーニング（V1）及び／又はベースライン（V2）で同意書に署名した被験者の適格性を評価し、患者背景、身体測定、産科学的状態、出産歴、病歴及び手術歴、母体の身体的所見、婦人科検査、BS 評価、臨床検査値、分娩監視装置（CTG）モニタリング並びにバイタルサインを規定の時点で評価した。適格性評価の一環として、治験薬挿入前に少なくとも 20 分間 CTG モニタリングを実施し、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した。試験期間（同意取得時点から治験終了又は早期中止まで）を通じて有害事象、併用薬及び併用療法を観察した。 全ての選択基準を満たし、かつ、どの除外基準にも抵触しない被験者を実薬群又はプラセボ群のいずれかの群に 1:1 の割合で無作為化した。無作為化後、割り当て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、最長 12 時間まで留置した。各被験者につき 1 つの治験薬を適用した。 無作為化は出産歴（初産婦及び経産婦）並びに BS（BS が ≤2 及び ≥3）で層別化した。 治療期間中（V3）は CTG モニタリングを継続して実施した。バイタルサインは適用後 12 時間にわたり、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 時間の治療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。 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した。同様に、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含む）を記録した。出産時（V4）には、アプガースコア（出産後 1 分及び 5 分）、新生児の身体的所見及び臍帯動脈血の評価を記録した。出産データ（出産日時、分娩様式及び新生児の体重を含む）も記録した。また、該当する場合には、NICU への入退室データ（NICU への入退室日時及びその理由）を記録した。 出産後 48 時間（V5）に、母体の身体所見及びバイタルサインを評価した。 退院時（治験終了（V6））には、婦人科検査（腟内診）、母体及び新生児の身体所見、バイタルサイン、及び臨床検査値を評価した。また、該当する場合は、NICU への入退室データを記録した。
対象	(1) 選択基準 1) ベースライン時に妊娠末期（妊娠 41 週 0 日以上 41 週 6 日以下）の妊婦 2) スクリーニング時の年齢が 20 歳以上 3) 分娩誘発が必要な妊婦 4) 単胎頭位児 5) ベースライン時の BS が 4 点以下の妊婦

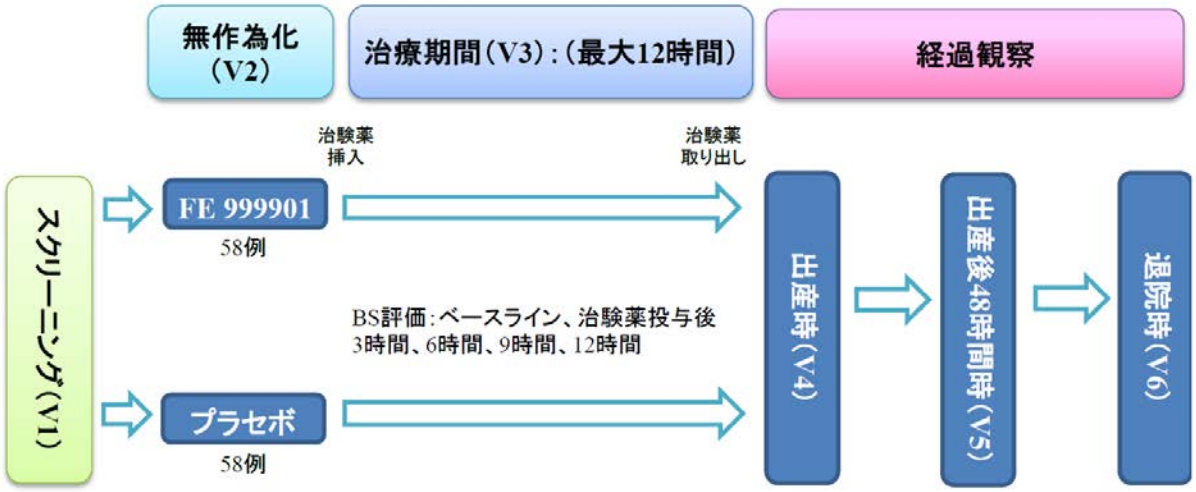
項目	内容
	6) 出産歴が 3 回以下の妊婦（出産歴は妊娠 22 週 0 日以上の単胎又は多胎児の出産又は死産とする） 7) 本臨床試験の参加について文書により同意している妊婦 (2) 除外基準 1) 陣痛が既に開始している妊婦 2) 子宮並びに子宮頸管に瘢痕（過去に帝王切開や子宮頸管の円錐切除をした場合の瘢痕を含む）がある妊婦 3) 子宮形態異常（例：双角子宮）である妊婦 4) 治験薬の挿入 7 日前までに、オキシトシン、子宮頸管熟化剤、分娩誘発剤（器械的頸管熟化処置を含む）又は子宮収縮抑制薬を使用した妊婦。ただし、妊娠高血圧腎症あるいは妊娠高血圧の治療を目的とした硫酸マグネシウムの使用は除く 5) 下記の状態／症状を認める妊婦 • 収縮期血圧が >160 mmHg 又は拡張期血圧が >110 mmHg • 血小板が <100,000/μL • 肝機能検査値の上昇（正常値上限の 2 倍以上） • 重篤かつ持続的な右上腹部痛／心窩部痛を有する • 進行性の腎機能不全 • クレアチニンが >1.1 mg/dL • 他の腎疾患がなく、クレアチニン値が基準値上限の 2 倍 • 肺水腫 • 新規発症の脳や視覚障害 6) 児頭骨盤不適合又は胎位異常の疑い又は診断である妊婦 7) 胎児に先天性異常があると診断された妊婦。ただし、多指症は除く 8) 子宮内胎児発育遅延の疑い又は診断（〔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〕である妊婦 9) ベースライン時に胎児の障害となる徴候が認められた妊婦〔例：胎児機能不全（本妊娠期間中に認められたものを含む）、羊水混濁、臍帯動脈のドプラ波形異常〕 10) ベースライン時に NSAIDs を使用した妊婦 11) 破水した妊婦 12) 臨床的絨毛膜羊膜炎の疑いのある妊婦 13) 骨盤内炎症性疾患を有する妊婦。ただし、適切な前治療が行われている場合は除く 14) ベースライン時に発熱（腋窩温が 38.0℃以上）を認める妊婦 15) 経腟分娩が禁忌となる妊婦（例：前置胎盤又は 24 週 0 日以降の未診断の不正性器出血）

項目	内容
	16) ジノプロストン、その他のプロスタグランジン剤、又は治験薬添加物の過敏症の既往又はその疑いがある妊婦 17) 緊急を要する分娩の必要がある妊婦 18) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦 19) 治験実施計画書の遵守が困難な妊婦 20) 治験責任（分担）医師が、本治験への参加が適切ではないと判断したその他の疾患を有する妊婦 21) 本治験の開始前 90 日以内に他の臨床試験に参加した妊婦
併用禁止薬	以下の薬剤及び療法は適用後 12 時間は使用しないこととした。ただし、治験責任医師等が治験薬抜去時又は規定の時点での BS が 7 点以上と確認した場合、又は臨床的に以下の薬剤／/療法の使用が必要と判断した場合、使用可能とした。 • 子宮収縮薬〔例：オキシトシン、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$（$PGF_{2\alpha}$）及びプロスタグランジン E_2（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 治験責任医師等が上述の薬剤／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 分間待つこととし、薬剤／療法の用量や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。 • 子宮収縮抑制薬の投与及び羊水補充療法は適用中は実施しないこととした。子宮収縮抑制薬投与前又は羊水補充療法実施前に治験薬は抜去し、これらの処置は治験薬抜去直後に実施可能とした。 • 硫酸マグネシウムは妊娠高血圧腎症あるいは妊娠高血圧の治療の場合のみ使用可能とした。 • 人工破膜は子宮口の全開大まで実施しないこととした。人工破膜を実施する際は治験薬を抜去した。
被験者数	目標被験者数：116 例（各群 58 例） 被験者数の設定根拠： 本剤及びプラセボを被験者に 12 時間適用した際の子宮頸管熟化の成功率をそれぞれ 50%及び 20%と推定し、第一種の過り（α）を 5%とすると、両側検定を用いて検出力 90%（β）で治療群間差（Δ）30%を検出するには、少なくとも 52 例を両治療群に無作為化する必要がある（合計 104 例）。脱落率を約 10%と想定すると、合計で 116 例を本剤群又はプラセボ群に 1:1 の割合で無作為化する必要がある（各治療群 58 例）。無作為化は出産歴（初産婦及び経産婦）並びに BS（BS が ≤2 及び ≥3）で層別した。
治験薬	ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg

項目	内容
	プラセボはジノプロストンを含まないこと以外、実薬と同じとした。
用法・用量	治験薬を後腟円蓋の子宮頸部間近まで横方向に適用した。被験者には適用後 30 分間、臥位を保たせた。
投与期間	最長 12 時間
評価項目	(1) 主要評価項目： 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。子宮頸管熟化成功は、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する。 (2) 副次評価項目： • 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 • 治験薬抜去後から胎児娩出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 • 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 • 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分娩までの時間 • 分娩前、分娩後及び新生児の有害事象の種類、頻度、重篤度 • 陣痛発来から治験薬抜去までの分娩前の有害事象の種類、頻度、重篤度 • ベースラインからのバイタルサイン（血圧、心拍数、体温）、血液学的検査、生化学的検査及び尿検査項目の変化 • 出産後 5 分時におけるアプガースコアが <7 点の新生児の割合 • 胎児娩出時に採取した臍帯動脈血の pH • 24 時間以上 NICU で治療を受けた新生児の割合 なお、以下の有効性副次評価項目について適用後 3、6、9 及び 12 時間時点の被験者の割合について探索的に評価した。 • 子宮頸管熟化成功した被験者の割合 • 子宮頸管熟化成功した初産婦の割合

項目	内容
	• 子宮頸管熟化成功した経産婦の割合 • 経膣分娩の被験者の割合 • BS が 3 点以上増加した被験者の割合
評価スケジュール	表 2.7.6.3-2 参照
統計手法	(1) 有効性 全ての有効性評価項目の統計解析には、両側 95%信頼区間（CI）を使用した。有効性解析は最大の解析対象集団（FAS）に基づいて行った。 1) 主要評価項目 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た。なお、子宮頸管熟化成功は、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を成功と定義している。有効率は各治療群で要約した。各治療群の有効性は正規近似を用いて両側 95% CI を算出した。 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。 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。 2) 副次評価項目 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膣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 • 治験薬抜去後から胎児娩出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症例において、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固定効果として治療群及び層別因子を用い、比例ハザードモデルを用いて解析した。これらの評価項目はカプラン・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

項目	内容
	• 初回入院期間中の適用から経腟分娩、帝王切開及びあらゆる分娩様式での分娩までの時間 • 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 (2) 安全性 有害事象、バイタルサイン、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及び身体的所見により安全性を評価する。全ての安全性及び忍容性評価は安全性解析対象集団を用いて行った。 なお、本試験では本試験では有害事象を以下の期間で評価した。 • 適用前の有害事象：適用前に発現した有害事象 • 適用期間中の有害事象：適用から治験薬抜去後 30 分までに発現した有害事象 • 治験薬抜去後分娩前の有害事象：治験薬抜去後 30 分から胎児娩出までに発現した有害事象 • 分娩後の有害事象：胎児娩出から試験終了時までに発現した有害事象 • 新生児の有害事象：試験終了時までの新生児に発現した有害事象 • 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。
実施医療機関	日本、20 医療機関（ただし、1 医療機関は未実施）
公表文献	なし
試験実施期間	2017 年 4 月～2018 年 8 月



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

図 2.7.6.3-1　試験デザイン

表 2.7.6.3-2　試験スケジュール

Visit	スクリーニング（V1）	ベースライン（V2）[5]	治療期間（V3）[7]（治験薬挿入後の時間）（時間）					出産時（V4）	出産後 48 時間（V5）	退院時〔治験終了（V6）〕[9]
			0[5]	3	6	9	12			
許容期間	V2 前 1 日以内	NA	NA	±15 分	±15 分	±15 分	±15 分	NA	−24 時間	NA
同意取得	X									
患者背景	X									
身体測定	X									
産科学的状態	X									
出産歴、病歴及び手術歴	X									
適格性確認	X	X[6]								
母体の身体的所見（婦人科検査を除く）	X								X	X
婦人科検査（腟内診及び卵膜の状況）	X	X[6]								X
BS[1]	X	X[6]		X	X	X	X			(X)
臨床検査項目	X									X
胎児評価（CTG モニタリング[2]）	X	X[6]	継続							
バイタルサイン[3]	X	X[6]	1 時間ごと (±15 min)						X	X
無作為化		X								
治験薬挿入及び抜去			継続							
分娩データ及び出産データ[4]			継続							
臍帯動脈血採取								X		
アプガースコア 1 分値及び 5 分値								X		
新生児の身体的所見								X[8]		X
有害事象	（同意取得後から）継続									
NICU 入退室データ								X		X
前治療薬及び前治療法並びに併用薬及び併用療法	継続									

1: 各 BS 評価時に治験薬を正確な位置（後腟円蓋）に微調整する。適用後 12 時間以内に治験薬を抜去したとしても、治験薬挿入後 12 時間又は出産のいずれか早い時点まで測定を続けることとした
2: 治験薬挿入前に少なくとも 20 分間 CTG モニタリングを実施し、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した。治療期間中（V3）は継続的にモニタリングを行った
3: バイタルサインは適用後 12 時間は毎時間測定した
4: 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、破水の日時及び方法）。胎児娩出データ（胎児娩出日時、分娩様式、新生児の体重）
5: V2 と V3 の 0 時間は同じ時間を示すこととした
6: 無作為化前に実施した
7: 治療期間中に陣痛発来した場合又は／及び適用後 12 時間以内に治験薬を抜去した場合は、陣痛発来後又は／及び治験薬抜去後 15 分以内に BS 及びバイタルサインを評価した
8: 新生児の身体所見（ベースライン）は実施医療機関の運用に従い出産後に実施した
9: 治験中止時検査は、治験終了時に速やかに実施する。また、治療期間中（V3）に早期中止する場合は、BS も評価した
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 5-1］から引用

3.2 結果の要約

3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-3 に示した。

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。

表 2.7.6.3-3 被験者の内訳

	DVI (N=57) N (%)	プラセボ (N=57) N (%)	計 (N=114) N (%)
スクリーニング			148
スクリーニング脱落			34
登録	57 (100.0)	57 (100.0)	114 (100.0)
全例解析対象（ITT）	57 (100.0)	57 (100.0)	114 (100.0)
FAS	57 (100.0)	56 (98.2)	113 (99.1)
治験実施計画書に適合した対象集団（PP）	56 (98.2)	55 (96.5)	111 (97.4)
安全性解析対象集団	57 (100.0)	56 (98.2)	113 (99.1)
試験完了	57 (100.0)	57 (100.0)	114 (100.0)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-1］から引用

3.2.2 解析したデータセット

無作為割付けされた 114 例を ITT 解析対象集団とした。そのうち、治験薬適用前に胎児機能不全心拍パターン発現により治験薬を挿入しなかったため、有効性評価が得られなかったプラセボ群の 1 例（帝王切開）を除く 113 例（99.1%）を FAS に採用した。また、BS が 7 点以上になる前に子宮収縮薬の使用が臨床的に必要と判断され、子宮収縮薬が使用された 2 例を除く 111 例を PP 解析対象集団に採用した。また、同意説明文書に署名し、治験薬の適用を受けた 113 例を安全性解析対象集団とした。

3.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データ及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-4～表 2.7.6.3-8 に示した。

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投与群間で差は認められなかった。

本試験は日本人女性 113 例で構成され、FAS 113 例の平均年齢は 32.0 歳（範囲：20～44 歳）、平均肥満指数（BMI）は 27.23 kg/m^2 であった。

初産婦は 80.5%（91/113 例）、経産婦は 19.5%（22/113 例）、経産婦の出産回数は 17 例が 1 回、4 例が 2 回、1 例が 3 回であった。推定在胎期間は 288.6 日（範囲：287～292 日）であった。分娩誘発の理由は、全例で過期産予防であった。ベースラインの BS の平均値は 2.3 点（範囲：0～4 点）であった。

本試験に組み入れられた被験者は、過期産予防により子宮頸管熟化が必要な被験者であった。

既往歴を有する被験者は 84.1%（95/113 例）であり、最も多かった既往歴は便秘（28.3%）、貧血（26.5%）、レンサ球菌検査陽性（15.9%）、季節性アレルギー（11.5%）、子宮平滑筋腫（9.7%）、痔核（8.0%）、アトピー性皮膚炎（5.3%）であった。［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1］。

適用中に併用薬を使用した被験者は 42.5%（48/113 例）であり、最も高頻度に使用された併用薬は便秘薬（17.7%）であった。適用中に併用療法を使用した被験者は 4.4%（5/113 例）であり、最も高頻度に使用された併用療法は圧迫ストッキング使用及び酸素補充（各 2.7%）であった。

治験薬抜去後から分娩前までに併用薬を使用した被験者は 90.3%（102/113 例）であり、最も高頻度に使用された併用薬は全身性抗菌薬（55.8%）であった。治験薬抜去後から分娩前までに併用療法を使用した被験者は 82.3%（93/113 例）であり、最も高頻度に使用された併用療法は子宮頚管拡張術（47.8%）であった。帝王切開となった被験者は 22.1%（25/113 例）であった。

分娩後に併用薬を使用した被験者は 100.0%（113/113 例）であり、最も高頻度に使用された併用薬は下垂体・視床下部ホルモンと類似体（95.6%）、次いで抗炎症及び抗リウマチ製剤（71.7%）であった。分娩後に併用療法を使用した被験者は 54.0%（61/113 例）であり、最も高頻度に使用された併用療法は帝王切開 22.1%（25/113 例）であった。

併用薬を使用した新生児は 99.1%（112/113 例）であり、最も高頻度に使用された併用薬は抗出血薬（99.1%）、次いで眼科薬（92.9%）であった。併用療法を使用した新生児は 21.2%（24/113 例）であり、最も高頻度に使用された併用療法は光線療法（9.7%）であった。

既往歴及び併用薬の使用について、投与群間で特筆すべき差はなく、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすものではなかった。

表 2.7.6.3-4　人口統計学的データ（FAS）

	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	計 (N=113)
年齢 (歳)			
N	57	56	113
Mean (SD)	31.5 (5.36)	32.6 (5.62)	32.0 (5.49)
Median	32.0	32.0	32.0
Min;max	20;44	20;42	20;44
民族, N (%)			
Not Hispanic or Latino	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
人種, N (%)			
Asian	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
身長 (m)			
N	57	56	113
Mean (SD)	1.595 (0.0448)	1.587 (0.0524)	1.591 (0.0486)
Median	1.603	1.596	1.600
Min;max	1.48;1.71	1.47;1.73	1.47;1.73
体重 (kg)			
N	57	56	113
Mean (SD)	68.6 (14.76)	69.4 (10.79)	69.0 (12.90)
Median	64.3	66.7	65.6
Min;max	47;114	43;97	43;114
BMI (kg/m^2)			
N	57	56	113
Mean (SD)	26.92 (5.518)	27.54 (4.031)	27.23 (4.827)
Median	25.40	26.50	26.00
Min;max	19.9;44.2	18.9;38.4	18.9;44.2
BMI 区分, N (%)			
<25	23 (40.4)	17 (30.4)	40 (35.4)
≥25 - 30	20 (35.1)	23 (41.1)	43 (38.1)
≥30 - 35	9 (15.8)	14 (25.0)	23 (20.4)
≥35	5 (8.8)	2 (3.6)	7 (6.2)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)

N：被験者数
% ：被験者の割合
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-3］から引用

表 2.7.6.3-5　ベースラインのバイタルサイン（FAS）

	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	計 (N=113)
収縮期血圧 (mmHg)			
N	57	56	113
Mean (SD)	112.6 (12.27)	112.8 (10.89)	112.7 (11.56)
Median	111.0	112.5	112.0
Min;max	84;139	94;147	84;147
拡張期血圧 (mmHg)			
N	57	56	113
Mean (SD)	70.3 (10.91)	70.4 (9.32)	70.4 (10.11)
Median	70.0	71.0	71.0
Min;max	33;96	43;96	33;96
脈拍 (beats/min)			
N	57	56	113
Mean (SD)	77.5 (11.98)	75.7 (11.40)	76.6 (11.68)
Median	77.0	72.5	75.0
Min;max	50;124	56;103	50;124
体温 (C)			
N	57	56	113
Mean (SD)	36.5 (0.28)	36.5 (0.33)	36.5 (0.31)
Median	36.5	36.5	36.5
Min;max	36;37	36;37	36;37
バイタルサインの総合評価, N (%)			
正常	56 (98.2)	54 (96.4)	110 (97.3)
異常	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)

N：被験者数、SD：標準偏差
%：被験者の割合
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-4］から引用

表 2.7.6.3-6　産科学的状態（FAS）

	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	計 (N=113)
出産回数, N (%)			
0	47 (82.5)	44 (78.6)	91 (80.5)
1	7 (12.3)	10 (17.9)	17 (15.0)
2	2 (3.5)	2 (3.6)	4 (3.5)
3	1 (1.8)	0	1 (0.9)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
出産歴, N (%)			
初産婦	47 (82.5)	44 (78.6)	91 (80.5)
経産婦	10 (17.5)	12 (21.4)	22 (19.5)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
分娩誘発の主な理由, N (%)			
過期産予防	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
推定在胎期間 (日)			
N	57	56	113
Mean (SD)	288.5 (1.38)	288.7 (1.52)	288.6 (1.45)
Median (P25;P75)	288.0 (287.0;289.0)	288.0 (288.0;290.0)	288.0 (288.0;290.0)
Min;max	287;292	287;292	287;292
初回入院期間の卵膜の状態, n (%)			
適用前に破水	0	0	0
適用後に破膜	52 (91.2)	52 (92.9)	104 (92.0)
人工破膜	18 (34.6)	16 (30.8)	34 (32.7)
自然破水	34 (65.4)	36 (69.2)	70 (67.3)
欠測	0	1 (1.8)	1 (0.9)

N：被験者数、SD：標準偏差
%：被験者の割合
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-5］から引用
（Clinical Trial Report Erratum によって修正）［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Erratum Table 7-5］から引用

表 2.7.6.3-7　ベースラインの BS 評価：連続変数（FAS）

	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	Total (N=113)
合計スコア			
N	57	56	113
Mean (SD)	2.4 (1.11)	2.3 (1.27)	2.3 (1.19)
Median (P25;P75)	2.0 (2.0;3.0)	2.0 (1.0;3.0)	2.0 (2.0;3.0)
Min;max	0;4	0;4	0;4
子宮口開大度(cm)			
N	57	56	113
Mean (SD)	0.8 (0.47)	0.7 (0.45)	0.8 (0.46)
Median (P25;P75)	1.0 (1.0;1.0)	1.0 (0.0;1.0)	1.0 (1.0;1.0)
Min;max	0;2	0;1	0;2
展退度(%)			
N	57	56	113
Mean (SD)	0.5 (0.50)	0.5 (0.54)	0.5 (0.52)
Median (P25;P75)	0.0 (0.0;1.0)	0.0 (0.0;1.0)	0.0 (0.0;1.0)
Min;max	0;1	0;2	0;2
児頭降下度			
N	57	56	113
Mean (SD)	0.2 (0.51)	0.2 (0.41)	0.2 (0.46)
Median (P25;P75)	0.0 (0.0;0.0)	0.0 (0.0;0.0)	0.0 (0.0;0.0)
Min;max	0;2	0;1	0;2
口唇の硬度			
N	57	56	113
Mean (SD)	0.7 (0.55)	0.7 (0.58)	0.7 (0.56)
Median (P25;P75)	1.0 (0.0;1.0)	1.0 (0.0;1.0)	1.0 (0.0;1.0)
Min;max	0;2	0;2	0;2
子宮口の位置			
N	57	56	113
Mean (SD)	0.1 (0.33)	0.2 (0.43)	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)
Min;max	0;1	0;2	0;2

N：被験者数、SD：標準偏差
%：被験者の割合
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-6］から引用

表 2.7.6.3-8　ベースラインの BS 評価：カテゴリカル変数（FAS）

	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	計 (N=113)
合計スコア, N (%)			
0	5 (8.8)	6 (10.7)	11 (9.7)
1	5 (8.8)	11 (19.6)	16 (14.2)
2	20 (35.1)	12 (21.4)	32 (28.3)
3	19 (33.3)	17 (30.4)	36 (31.9)
4	8 (14.0)	10 (17.9)	18 (15.9)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
区分, N (%)			
0 - 2	30 (52.6)	29 (51.8)	59 (52.2)
3 - 4	27 (47.4)	27 (48.2)	54 (47.8)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
子宮口開大度(cm), N (%)			
0	12 (21.1)	15 (26.8)	27 (23.9)
1-2	43 (75.4)	41 (73.2)	84 (74.3)
3-4	2 (3.5)	0	2 (1.8)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
展退度(%), N (%)			
0-30	29 (50.9)	31 (55.4)	60 (53.1)
40-50	28 (49.1)	24 (42.9)	52 (46.0)
60-70	0	1 (1.8)	1 (0.9)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
児頭降下度, N (%)			
-3	45 (78.9)	44 (78.6)	89 (78.8)
-2	10 (17.5)	12 (21.4)	22 (19.5)
(-1,0)	2 (3.5)	0	2 (1.8)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
口唇の硬度, N (%)			
硬	21 (36.8)	22 (39.3)	43 (38.1)
中	34 (59.6)	31 (55.4)	65 (57.5)
軟	2 (3.5)	3 (5.4)	5 (4.4)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
子宮口の位置, N (%)			
後	50 (87.7)	47 (83.9)	97 (85.8)
中	7 (12.3)	8 (14.3)	15 (13.3)
前	0	1 (1.8)	1 (0.9)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)

N：被験者数、SD：標準偏差
%：被験者の割合
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 7-7］から引用
（Clinical Trial Report Erratum によって修正）［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Erratum Table 7-7］から引用

3.2.4 有効性の結果

3.2.4.1 主要評価項目

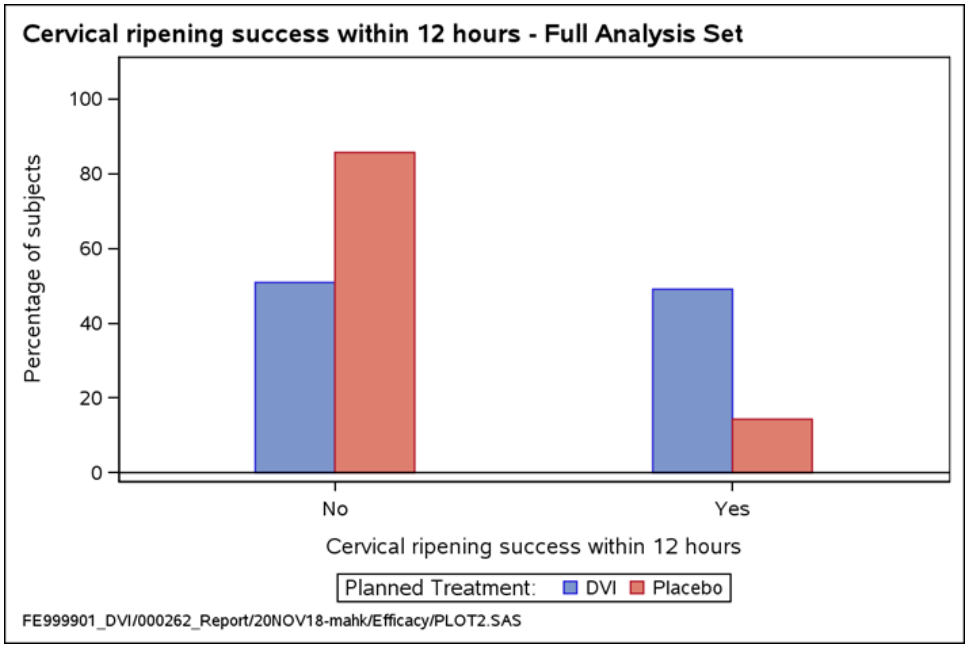
適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合（FAS）を表 2.7.6.3-9 に示した。

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。適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者は本剤群 28 例、プラセボ群 8 例であり、その割合は、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 2.7.6.3-9 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）

投与群	N	調整済み割合 (95% CI)	プラセボとの投与群間差 (95% CI)	p 値
DVI	57	48.9 (37.8,59.9)	34.3 (18.6,50.0)	<0.0001
プラセボ	56	14.5 (3.4,25.7)		

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



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

図 2.7.6.3-2 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）

PP 解析対象集団、試験を完了した被験者を対象とした感度分析、及び Fisher's 直接確率検定、Mantel-Haenszel 検定を用いた感度分析のいずれの結果でも本剤群の適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した被験者の割合はプラセボ群と比較して統計的に有意に高く、FAS と同様の結果が得られ、主要評価項目の頑健性が示された（表 2.7.6.3-10～表 2.7.6.3-13）。

表 2.7.6.3-10　感度分析：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（PP 解析対象集団）

投与群	N	調整済み割合 (95% CI)	プラセボとの投与群間差 (95% CI)	p 値
DVI	56	48.0 (36.8,59.1)	33.2 (17.3,49.0)	<0.0001
プラセボ	55	14.8 (3.6,26.1)		

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

表 2.7.6.3-11　感度分析：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（FAS：試験完了例）

投与群	N	調整済み割合 (95% CI)	プラセボとの投与群間差 (95% CI)	p 値
DVI	57	48.9 (37.8,59.9)	34.3 (18.6,50.0)	<0.0001
プラセボ	56	14.5 (3.4,25.7)		

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

表 2.7.6.3-12　感度分析：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（Fisher's 直接確率検定）（FAS）

投与群	N	割合 (95% CI)	プラセボとの投与群間差 (95% CI)	p 値
DVI	57	49.1 (35.6,62.7)	34.8 (17.4,51.6)	<0.0001
プラセボ	56	14.3 (6.4,26.2)		

N：被験者数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-4］から引用

表 2.7.6.3-13　感度分析：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（Mantel-Haenszel 検定）（FAS）

比較	投与群間差 (95% CI)	p 値
DVI versus プラセボ	35.3 (20.1,50.6)	<0.0001

出産歴（初産婦、経産婦）、ベースラインの BS（≤2、3≤）で調整した投与群間差
N：被験者数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-5］から引用

3.2.4.2　副次評価項目

副次評価項目の解析結果及び要約をそれぞれ表 2.7.6.3-14 及び表 2.7.6.3-15 に示した。

表 2.7.6.3-14 副次評価項目の解析（FAS）

副次評価項目	投与群	N	調整済み割合 (95% CI)	プラセボとの投与群間差 (95% CI)	p 値
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 [a]	DVI	47	46.6 (34.4,58.7)	32.7 (15.2,50.1)	0.0004
	プラセボ	44	13.9 (1.4,26.4)		
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 [e]	DVI	10	59.5 (29.6,89.5)	42.5 (1.9,83.0)	0.0410
	プラセボ	12	17.1 (0.0,44.4)		
適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合 [a]	DVI	57	24.6 (16.6,32.7)	24.7 (13.2,36.1)	<0.0001
	プラセボ	56	0.0 (0.0,8.1)		
初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者 [b]	DVI	57	81.6 (68.6,94.7)	-2.9 (-18.6,12.7)	0.7114
	プラセボ	56	84.6 (72.1,97.0)		
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 [a]	DVI	57	73.6 (61.6,85.6)	43.1 (26.0,60.2)	<0.0001
	プラセボ	56	30.5 (18.4,42.6)		
初回入院期間中に帝王切開を行った被験者 [b]	DVI	57	18.7 (5.8,31.5)	4.7 (-10.8,20.2)	0.5477
	プラセボ	56	13.9 (1.6,26.3)		
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 [c]	DVI	57	49.8 (37.5,62.2)	-37.3 (-52.5,-22.1)	<0.0001
	プラセボ	56	87.1 (75.0,99.2)		
治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者 [c]	DVI	57	24.1 (11.0,37.2)	-47.1 (-63.2,-30.9)	<0.0001
	プラセボ	56	71.1 (58.3,84.0)		
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 [d]	DVI	14	6.68 (2.79,10.57)	-5.22 (-9.41,-1.04)	0.0154
	プラセボ	40	11.90 (9.40,14.40)		
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 [b]	DVI	36	40.8 (17.7,63.9)	-67.0 (-100.0,39.0)	0.2071
	プラセボ	1	100.0 (0.7,100.0)		

a：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）
b：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
c：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
d：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（調整済み平均を算出）
e：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
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-6］から引用

表 2.7.6.3-15 副次評価項目の要約（FAS）

	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	計 (N=113)
適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した初産婦, N (%)			
No	25 (53.2)	38 (86.4)	63 (69.2)
Yes	22 (46.8)	6 (13.6)	28 (30.8)
計	47 (100.0)	44 (100.0)	91 (100.0)
適用後 12 時間以内に子宮頸管熟化成功した経産婦, N (%)			
No	4 (40.0)	10 (83.3)	14 (63.6)
Yes	6 (60.0)	2 (16.7)	8 (36.4)
計	10 (100.0)	12 (100.0)	22 (100.0)
適用後 12 時間以内に経腟分娩に至った被験者, N (%)			
No	43 (75.4)	56 (100.0)	99 (87.6)
Yes	14 (24.6)		14 (12.4)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
初回入院期間中に経腟分娩に至った被験者, N (%)			
No	14 (24.6)	12 (21.4)	26 (23.0)
Yes	43 (75.4)	44 (78.6)	87 (77.0)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
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, N (%)			
No	15 (26.3)	39 (69.6)	54 (47.8)
Yes	42 (73.7)	17 (30.4)	59 (52.2)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
初回入院期間中に帝王切開を行った被験者, N (%)			
No	43 (75.4)	45 (80.4)	88 (77.9)
Yes	14 (24.6)	11 (19.6)	25 (22.1)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
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, N (%)			
No	26 (45.6)	5 (8.9)	31 (27.4)
Yes	31 (54.4)	51 (91.1)	82 (72.6)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
治験薬抜去後に器械的頸管熟化処置を実施した被験者, N (%)			
No	43 (75.4)	16 (28.6)	59 (52.2)
Yes	14 (24.6)	40 (71.4)	54 (47.8)
計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
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, N (%)			
No	23 (63.9)		23 (62.2)
Yes	13 (36.1)	1 (100.0)	14 (37.8)
計	36 (100.0)	1 (100.0)	37 (100.0)

N：被験者数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-7］から引用

1. 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、本剤群の割合は統計的に有意に多かった（p=0.0004）。

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、本剤群の割合は統計的に有意に多かった（p=0.0410）。

初産婦と経産婦と比べた場合、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。

2. 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）。

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）。

3. 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

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、本剤群の割合は統計的に有意に多かった（p<0.0001）。

4. 初回入院期間中に帝王切開を行った被験者の割合

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）。

帝王切開となった被験者の割合は 22.1%（25/113 例）であり、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。また、そのうち初産婦は 24 例（本剤群 13 例及びプラセボ群 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。

5. 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とその投与量

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）。

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 2.7.6.3-16 に示した。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、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 2.7.6.3-16 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）

子宮収縮薬	N	調整済み平均値 (95% CI)	プラセボとの投与群間差 (95% CI)	p 値
オキシトシン (U)				
DVI	30	2.52 (0.44,4.61)	-2.37 (-4.58,-0.17)	0.0355
プラセボ	51	4.90 (3.31,6.49)		
PGE_2 (mg)				
プラセボ	4	6.75 (3.57,9.93)		
$PGF_{2\alpha}$ (mg)				
DVI	5	7.00 (2.77,11.23)	3.37 (-1.52,8.26)	0.1285
プラセボ	3	3.63 (0.00,10.10)		

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
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-8］から引用

6. 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

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）。

7. 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

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（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）。

8. 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

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。

9. 副次評価項目のイベントまでの時間

初回入院期間中の以下の各イベントまでの時間を表 2.7.6.3-17 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膣分娩までの時間
- 初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間
- 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

表 2.7.6.3-17 初回入院期間中の各イベントまでの時間（FAS）

イベント 投与群	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)	
DVI	25.20 (22.42,28.57)
プラセボ	54.25 (33.92,97.00)
第 2 四分位点 (中央値)	
DVI	12.15 (9.08,22.42)
プラセボ	29.33 (27.70,33.92)
第 1 四分位点 (25 パーセンタイル))	
DVI	7.85 (5.28,9.08)
プラセボ	26.16 (24.00,27.70)
初回入院期間中の適用から経膣分娩までの時間	
第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)	
DVI	33.80 (28.83,)
プラセボ	76.93 (52.80,96.37)
第 2 四分位点 (中央値)	
DVI	26.18 (16.30,28.83)
プラセボ	33.02 (31.13,53.07)
第 1 四分位点 (25 パーセンタイル))	
DVI	11.05 (9.52,16.30)
プラセボ	29.32 (27.02,31.13)
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)	
DVI	74.13 (58.23,80.32)
プラセボ	145.83 (81.12,145.83)
第 2 四分位点 (中央値)	
DVI	58.23 (35.40,79.40)
プラセボ	81.12 (54.82,145.83)
第 1 四分位点 (25 パーセンタイル))	
DVI	35.40 (17.80,58.23)
プラセボ	54.82 (35.35,81.12)
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)	
DVI	32.03 (28.45,35.40)
プラセボ	53.95 (35.50,76.93)
第 2 四分位点 (中央値)	
DVI	21.12 (14.18,28.45)
プラセボ	31.60 (30.85,35.50)
第 1 四分位点 (25 パーセンタイル))	
DVI	10.98 (7.45,14.18)
プラセボ	27.98 (27.00,30.85)

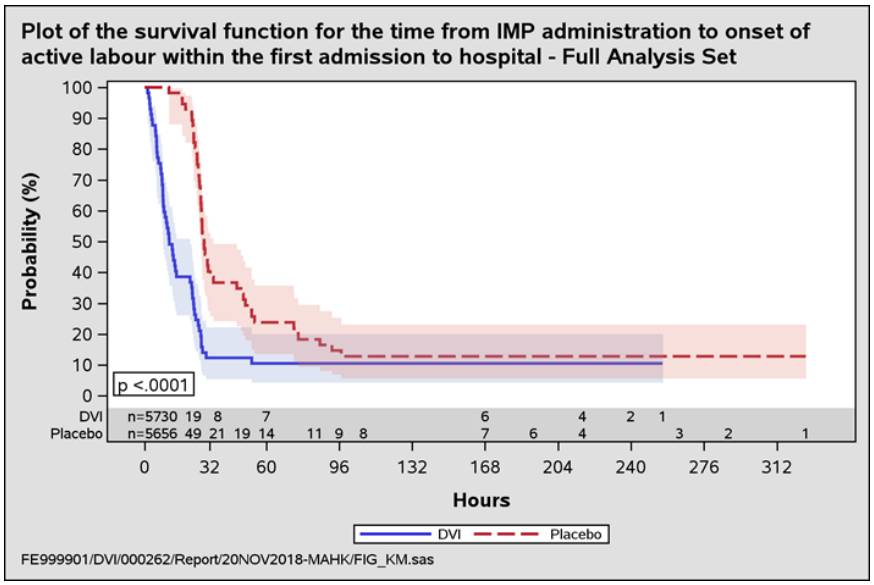
Kaplan-Meier 法により推定
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 9-9］から引用

1. 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アクティブな分娩開始までの時間を図 2.7.6.3-3 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 2.7.6.3-17）。



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

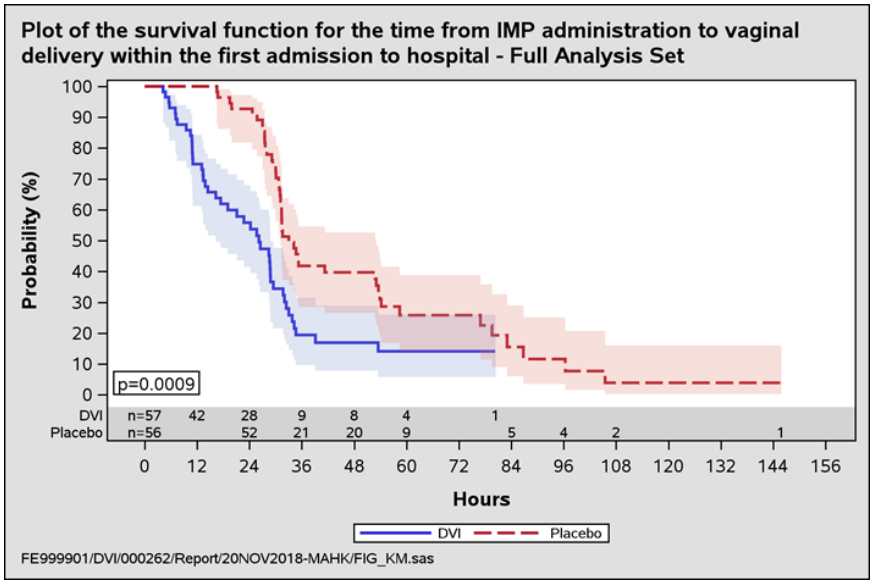
図 2.7.6.3-3　初回入院期間中の適用からアクティブな分娩開始までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）

2. 初回入院期間中の適用から経膣分娩までの時間

初回入院期間中の適用から経膣分娩までの時間を図 2.7.6.3-4 に示した。

初回入院期間中の適用から経膣分娩までの時間の中央値は本剤群 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膣分娩までの時間は、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 時間以内に経膣分娩に至った（表 2.7.6.3-17）。



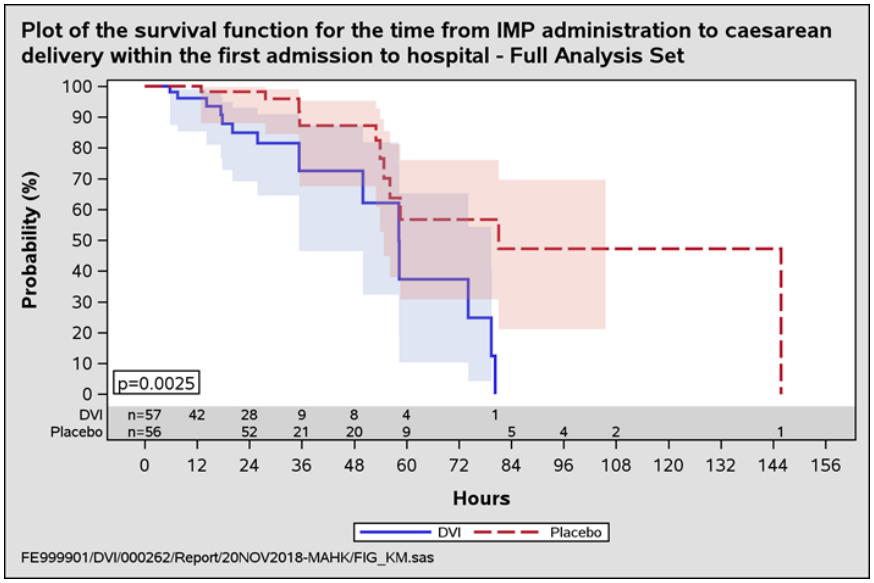
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Figure 9-3］から引用

図 2.7.6.3-4　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）

3. 初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間

初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間を図 2.7.6.3-5 に示した。

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 2.7.6.3-17）。



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

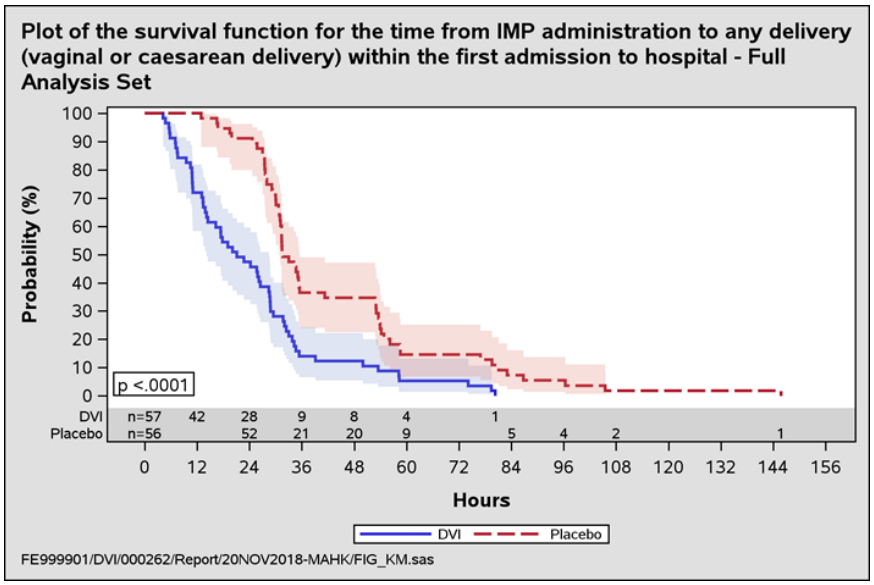
図 2.7.6.3-5　初回入院期間中の適用から帝王切開までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）

4. 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

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を図 2.7.6.3-6 に示した。

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 2.7.6.3-17）。



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

図 2.7.6.3-6　初回入院期間中の適用からあらゆる分娩様式までの時間（Kaplan-Meier 解析）（FAS）

3.2.4.3　探索的有効性評価項目

以下の評価項目について適用後 3、6、9 及び 12 時間時点の被験者の割合について探索的に評価した。

- 子宮頸管熟化成功した被験者の割合
- 子宮頸管熟化成功した初産婦の割合
- 子宮頸管熟化成功した経産婦の割合
- 経腟分娩の被験者の割合
- BS が 3 点以上増加した被験者の割合

1. 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

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）〕、プラセボ群で 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。

いずれの時点においても、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）。

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初産婦の割合

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）〕、プラセボ群で 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。

いずれの時点においても、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）。

3. 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

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、本剤群で 19.7%〔95%CI（0.5,38.9）〕～59.5%〔95%CI（29.6,89.5）〕、プラセボ群で 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）。

4. 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

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）。

5. 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

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、本剤群で 20.9%〔95%CI（12.4,29.5）〕～73.6%〔95%CI（61.6,85.6）〕、プラセボ群で 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。

いずれの時点においても、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）。

3.2.5 安全性の結果

3.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

安全性解析対象集団における適用時間を表 2.7.6.3-18 に示した。

日本人女性 113 例に対し治験薬を 1 回適用し、113 例を安全性解析対象集団とした。投与群別の内訳は本剤群 57 例、プラセボ群 56 例であった。

113 例の平均適用時間（平均値±SD）は 10.19±3.021 時間（範囲：1.5～12.2 時間）であった。投与群別では本剤群 8.78 ±3.484 時間、プラセボ群 11.63±1.432 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、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。

本剤群の 1 例が、重度の胎児機能不全心拍パターンが発現したため、適用後 5 時間 32 分で治験薬を抜去した。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。

表 2.7.6.3-18 治験薬の適用時間（安全性解析対象集団）

	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	計 (N=113)
適用時間 (h)			
N	57	56	113
Mean (SD)	8.78 (3.484)	11.63 (1.432)	10.19 (3.021)
Median	10.05	12.00	12.00
Min;max	1.5;12.2	5.3;12.2	1.5;12.2
適用時間 (min)			
N	57	56	113
Mean (SD)	526.91 (209.018)	697.95 (85.937)	611.67 (181.242)
Median	603.00	720.00	720.00
Min;max	90.0;730.0	316.0;732.0	90.0;732.0
適用時間区分, N (%)			
≤195 min (≤ 3.25 h)	6 (10.5)		6 (5.3)
>195～375 min (> 3.25～6.25 h)	11 (19.3)	2 (3.6)	13 (11.5)
>375～555 min (> 6.25～9.25 h)	11 (19.3)	1 (1.8)	12 (10.6)
>555～735 min (> 9.25～12.25 h)	29 (50.9)	53 (94.6)	82 (72.6)
合計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)

N：被験者数
%：被験者の割合
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 8-1, 8-2］から引用

3.2.5.2 有害事象の概要

本試験では有害事象を以下の期間で評価した。

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

1. 治験薬適用期間の有害事象の概要

治験薬適用期間の有害事象の概要を表 2.7.6.3-19 に示した。

治験薬適用期間の有害事象の発現率は本剤群 10.5%（6/57 例）、副作用は 7.0%（4/57 例）、重度の有害事象は 1.8%（1/57 例）、重篤な有害事象は 3.5%（2/57 例）であった。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。プラセボ群では治験薬適用期間に有害事象は認められなかった。

副作用は、胎児一過性徐脈異常、腹部膨満、妊娠高血圧が本剤群の各 1.8%（1/57 例）に、また、本剤群 1.8%（1/57 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、当該被験者は、胎児機能不全心拍パターンが認められ、適用後 5 時間 32 分に治験薬を抜去した。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、pH は 7.104 であった。なお、この児には副作用として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。

重篤な有害事象は、本剤群 2 例にそれぞれ胎児機能不全心拍パターンが認められた。

表 2.7.6.3-19 有害事象の概要：治験薬適用期間（安全性解析対象集団）

	DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			計 (N=113)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	6	(10.5)	8	0			6	(5.3)	8
副作用	4	(7.0)	5	0			4	(3.5)	5
因果関係のない有害事象	2	(3.5)	3	0			2	(1.8)	3
死亡	0			0			0		
軽度の有害事象	5	(8.8)	5	0			5	(4.4)	5
中等度の有害事象	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
重度の有害事象	1	(1.8)	2	0			1	(0.9)	2
重篤な有害事象	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
中止に至った有害事象	0			0			0		

N：被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-1］から引用

2. 治験薬抜去後分娩前期間の有害事象

治験薬抜去後分娩前期間の有害事象の概要を表 2.7.6.3-20 に示した。

治験薬抜去後分娩前期間の有害事象の発現率は、本剤群 47.4%（27/57 例）、プラセボ群 51.8%（29/56 例）、重度の有害事象はそれぞれ 17.5%（10/57 例）及び 8.9%（5/56 例）、重篤な有害事象はそれぞれ 21.1%（12/57 例）及び 19.6%（11/56 例）であった。副作用、死亡及び中止に至った有害事象は両群ともに認められなかった。最も高頻度に発現した有害事象は、両群ともに胎児機能不全心拍パターンであり、発現率はそれぞれ 19.3%（11/57 例）及び 21.4%（12/56 例）であった。

重篤な有害事象として、胎児機能不全心拍パターンが本剤群 8.8%（5/57 例）、プラセボ群 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）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.3-20 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）

	DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			計 (N=113)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	27	(47.4)	37	29	(51.8)	43	56	(49.6)	80
副作用	0			0			0		
因果関係のない有害事象	27	(47.4)	37	29	(51.8)	43	56	(49.6)	80
死亡	0			0			0		
軽度の有害事象	16	(28.1)	19	18	(32.1)	24	34	(30.1)	43
中等度の有害事象	7	(12.3)	8	9	(16.1)	14	16	(14.2)	22
重度の有害事象	10	(17.5)	10	5	(8.9)	5	15	(13.3)	15
重篤な有害事象	12	(21.1)	12	11	(19.6)	11	23	(20.4)	23
中止に至った有害事象	0			0			0		

N：被験者数
n：有害事象を発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-2］から引用

3. 分娩後期間の有害事象の概要

分娩後期間の有害事象の概要を表 2.7.6.3-21 に示した。

分娩後期間の有害事象の発現率は、本剤群 87.7%（50/57 例）、プラセボ群 82.1%（46/56 例）、副作用はそれぞれ 1.8%（1/57 例）及び 0.0%（0/例）、重度の有害事象はそれぞれ 0.0%（0/57 例）及び 3.6%（2/56 例）、重篤な有害事象はそれぞれ 1.8%（1/57 例）及び 3.6%（2/56 例）であった。死亡及び中止に至った有害事象は両群ともに認められなかった。最も高頻度に発現した有害事象は両群ともに後陣痛であり、発現率はそれぞれ 56.1%（32/57 例）及び 55.4%（31/57 例）であった。副作用は、本剤群に子宮出血が 1.8%（1/57 例）に認められた。

重篤な有害事象は、本剤群に処置後血腫が 1.8%（1/57 例）、プラセボ群に動脈損傷及び会陰損傷が各 1.8%（1/56 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.3-21 有害事象の概要：分娩後期間（安全性解析対象集団）

	DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			計 (N=113)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	50	(87.7)	106	46	(82.1)	106	96	(85.0)	212
副作用	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
因果関係のない有害事象	50	(87.7)	105	46	(82.1)	106	96	(85.0)	211
死亡	0			0			0		
軽度の有害事象	47	(82.5)	86	42	(75.0)	87	89	(78.8)	173
中等度の有害事象	10	(17.5)	20	9	(16.1)	17	19	(16.8)	37
重度の有害事象	0			2	(3.6)	2	2	(1.8)	2
重篤な有害事象	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	3	(2.7)	3
中止に至った有害事象	0			0			0		

N：被験者数
n：有害事象を発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-3］から引用

4. 新生児の有害事象の概要

新生児の有害事象の概要を表 2.7.6.3-22 に示した。

新生児の有害事象の発現率は、本剤群 36.8%（21/57 例）、プラセボ群 26.8%（15/56 例）、副作用はそれぞれ 1.8%（1/57 例）及び 0.0%（0/56 例）、重度の有害事象はそれぞれ 1.8%（1/57 例）及び 1.8%（1/56 例）、重篤な有害事象は 17.5%（10/57 例）及び 8.9%（5/56 例）であった。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。最も高頻度に発現した有害事象は両群ともに新生児黄疸であり、発現率はそれぞれ 10.5%（6/57 例）及び 8.9%（5/56 例）であった。副作用は本剤群に代謝性アシドーシスが 1.8%（1/57 例）に認められた。

重篤な有害事象は、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）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.3-22 有害事象の概要：新生児（安全性解析対象集団）

	DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			計 (N=113)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	21	(36.8)	30	15	(26.8)	20	36	(31.9)	50
副作用	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
因果関係のない有害事象	20	(35.1)	29	15	(26.8)	20	35	(31.0)	49
死亡	0			0			0		
軽度の有害事象	17	(29.8)	20	12	(21.4)	15	29	(25.7)	35
中等度の有害事象	6	(10.5)	9	4	(7.1)	4	10	(8.8)	13
重度の有害事象	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
重篤な有害事象	10	(17.5)	10	5	(8.9)	5	15	(13.3)	15
中止に至った有害事象	0			0			0		

N：被験者数
n：有害事象を発現した被験者数

%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-4］から引用

5. 全ての有害事象の概要

全ての有害事象の概要を表 2.7.6.3-23 に示した。

試験期間を通じて、有害事象の発現率は 92.9%（105/113 例）、発現件数は 350 件であった。投与群別の発現率は本剤群 93.0%（53/57 例）、プラセボ群 92.9%（52/56 例）であり、両群の発現率は同程度であった。また、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。

表 2.7.6.3-23 全ての有害事象の概要：試験期間（安全性解析対象集団）

	DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			計 (N=113)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	53	(93.0)	181	52	(92.9)	169	105	(92.9)	350
副作用	5	(8.8)	7	0			5	(4.4)	7
因果関係のない有害事象	53	(93.0)	174	52	(92.9)	169	105	(92.9)	343
死亡	0			0			0		
軽度の有害事象	51	(89.5)	130	48	(85.7)	126	99	(87.6)	256
中等度の有害事象	17	(29.8)	38	17	(30.4)	35	34	(30.1)	73
重度の有害事象	11	(19.3)	13	8	(14.3)	8	19	(16.8)	21
重篤な有害事象	22	(38.6)	25	18	(32.1)	18	40	(35.4)	43
中止に至った有害事象	0			0			0		

N：被験者数
n：有害事象を発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
副作用：治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係について「否定できない」と判断された有害事象
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-5］から引用

3.2.5.3 有害事象

1. 治験薬適用期間の有害事象

治験薬適用期間の有害事象を表 2.7.6.3-24 に示した。

治験薬適用期間の有害事象の発現率は、プラセボ群と比べて本剤群で高かった。

治験薬適用期間に最も発現率の高かった有害事象は、器官別大分類（SOC）別では「心臓障害」であり、本剤群 7.0%（4/57 例）に発現し、基本語（PT）別では、本剤群の胎児一過性徐脈異常及び胎児機能不全心拍パターンが各 3.5%（2/57 例）に発現した。プラセボ群に適用期間中の有害事象は認められなかった。

重度の有害事象は、本剤群の初産婦（ベースラインの BS≥3）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。

表 2.7.6.3-24 有害事象の発現率：治験薬適用期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57) n	(%)	E	プラセボ (N=56) n	(%)	E	計 (N=113) n	(%)	E
有害事象	6	(10.5)	8	0			6	(5.3)	8
心臓障害	4	(7.0)	4	0			4	(3.5)	4
胎児一過性徐脈異常	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
胎児機能不全心拍パターン	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
胃腸障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
腹部膨満	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
感染症および寄生虫症	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
子宮内感染	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
妊娠高血圧	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
子宮収縮異常	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：有害事象を発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-6］から引用

2. 治験薬抜去後分娩前期間の有害事象

治験薬抜去後分娩前期間の有害事象を表 2.7.6.3-25 に示した。

治験薬抜去後分娩前期間の有害事象の発現率は、両群で同程度であった。

治験薬抜去後分娩前期間に最も発現率の高かった有害事象は、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）に発現し、PT 別では胎児機能不全心拍パターンがそれぞれ 19.3%（11/57 例）及び 21.4%（12/56 例）に発現した。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（5.3%及び 1.8%）、胎位異常（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。

表 2.7.6.3-25 有害事象の発現率：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57) n	(%)	E	プラセボ (N=56) n	(%)	E	計 (N=113) n	(%)	E
有害事象	27	(47.4)	37	29	(51.8)	43	56	(49.6)	80
心臓障害	13	(22.8)	14	13	(23.2)	16	26	(23.0)	30
胎児機能不全心拍パターン	11	(19.3)	11	12	(21.4)	15	23	(20.4)	26
胎児一過性徐脈異常	3	(5.3)	3	1	(1.8)	1	4	(3.5)	4
胃腸障害	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
便秘	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
発熱	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
感染症および寄生虫症	3	(5.3)	3	2	(3.6)	2	5	(4.4)	5
羊膜腔感染	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
子宮内感染	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
口腔ヘルペス	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
臨床検査	4	(7.0)	4	1	(1.8)	1	5	(4.4)	5
胎児心拍数異常	3	(5.3)	3	1	(1.8)	1	4	(3.5)	4
血圧上昇	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	10	(17.5)	12	18	(32.1)	20	28	(24.8)	32
分娩過程停止	4	(7.0)	4	5	(8.9)	5	9	(8.0)	9
分娩停止	2	(3.5)	2	4	(7.1)	4	6	(5.3)	6
胎位異常	3	(5.3)	3	0			3	(2.7)	3
陣痛	0			2	(3.6)	2	2	(1.8)	2
子宮筋緊張低下	0			2	(3.6)	2	2	(1.8)	2
胎児に影響する異常分娩	0			1	(1.8)	2	1	(0.9)	2
分娩誘発不成功	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
妊娠高血圧	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
羊水混濁	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
羊水過少	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
胎盤機能不全	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
遷延分娩	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
横位	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
子宮筋過緊張	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
精神障害	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
不眠症	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
血管障害	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
高血圧	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：有害事象を発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-8］から引用

3. 分娩後期間の有害事象

分娩後期間の有害事象の発現率を表 2.7.6.3-26 に示した。

分娩後期間の有害事象の発現率は、両群で同程度であった。

分娩後期間に最も発現率の高かった有害事象は、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）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）に発現した。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 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）であり、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.3-26 有害事象の発現率：分娩後期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57) n	(%)	E	プラセボ (N=56) n	(%)	E	計 (N=113) n	(%)	E
有害事象	50	(87.7)	106	46	(82.1)	106	96	(85.0)	212
血液およびリンパ系障害	22	(38.6)	22	22	(39.3)	22	44	(38.9)	44
貧血	21	(36.8)	21	22	(39.3)	22	43	(38.1)	43
鉄欠乏性貧血	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
心臓障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
動悸	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
眼障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
結膜浮腫	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
胃腸障害	11	(19.3)	12	11	(19.6)	15	22	(19.5)	27
便秘	7	(12.3)	7	7	(12.5)	7	14	(12.4)	14
痔核	5	(8.8)	5	4	(7.1)	4	9	(8.0)	9
下痢	0			2	(3.6)	2	2	(1.8)	2
消化不良	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
嘔吐	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(3.5)	2	1	(1.8)	1	3	(2.7)	3
発熱	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
炎症	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
感染症および寄生虫症	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	3	(2.7)	3
膀胱炎	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
術後創感染	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
子宮感染	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
傷害、中毒および処置合併症	9	(15.8)	9	6	(10.7)	6	15	(13.3)	15
会陰損傷	3	(5.3)	3	2	(3.6)	2	5	(4.4)	5
創合併症	2	(3.5)	2	2	(3.6)	2	4	(3.5)	4
処置による疼痛	2	(3.5)	2	1	(1.8)	1	3	(2.7)	3
動脈損傷	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1

表 2.7.6.3-26 有害事象の発現率：分娩後期間（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57) n	(%)	E	プラセボ (N=56) n	(%)	E	計 (N=113) n	(%)	E
処置後血腫	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
術後創合併症	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
臨床検査	1	(1.8)	2	2	(3.6)	2	3	(2.7)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
血圧上昇	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
関節痛	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
神経系障害	2	(3.5)	2	1	(1.8)	1	3	(2.7)	3
頭痛	2	(3.5)	2	1	(1.8)	1	3	(2.7)	3
妊娠、産褥および周産期の状態	38	(66.7)	43	39	(69.6)	45	77	(68.1)	88
後陣痛	32	(56.1)	32	31	(55.4)	31	63	(55.8)	63
分娩後出血	10	(17.5)	10	12	(21.4)	12	22	(19.5)	22
妊娠高血圧	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
子癇前症	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
子宮収縮異常	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
腎および尿路障害	0			2	(3.6)	2	2	(1.8)	2
排尿困難	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
尿閉	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
生殖系および乳房障害	4	(7.0)	5	7	(12.5)	7	11	(9.7)	12
子宮出血	3	(5.3)	3	4	(7.1)	4	7	(6.2)	7
子宮血腫	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
乳頭障害	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
子宮弛緩	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
外陰膣腫脹	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.8)	2	1	(1.8)	1	2	(1.8)	3
無気肺	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
咳嗽	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
胸水	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
皮膚および皮下組織障害	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
接触皮膚炎	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
そう痒症	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
血管障害	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	3	(2.7)	3
血腫	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
高血圧	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
低血圧	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：有害事象を発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-10］から引用

4. 新生児の有害事象

新生児の有害事象の発現率を表 2.7.6.3-27 に示した。

新生児の有害事象の発現率は、プラセボ群と比べて本剤群で高かった。

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 別では新生児黄疸がそれぞれ 10.5%（6/57 例）及び 8.9%（5/56 例）に発現した。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。

表 2.7.6.3-27 有害事象の発現率：新生児（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			計 (N=113)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
有害事象	21	(36.8)	30	15	(26.8)	20	36	(31.9)	50
血液およびリンパ系障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
白血球増加症	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
心臓障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
心筋虚血	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	3	(2.7)	3
陰嚢水瘤	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
四肢奇形	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
眼障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
眼脂	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
胃腸障害	1	(1.8)	1	3	(5.4)	3	4	(3.5)	4
便秘	0			3	(5.4)	3	3	(2.7)	3
腹部膨満	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
炎症	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
肝胆道系障害	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
新生児高ビリルビン血症	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
感染症および寄生虫症	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
新生児感染	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
皮膚擦過傷	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
皮膚損傷	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
臨床検査	2	(3.5)	3	0			2	(1.8)	3
酸素飽和度低下	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
尿量減少	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
代謝および栄養障害	3	(5.3)	3	0			3	(2.7)	3
代謝性アシドーシス	3	(5.3)	3	0			3	(2.7)	3
神経系障害	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
顔面不全麻痺	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	6	(10.5)	6	5	(8.9)	5	11	(9.7)	11
新生児黄疸	6	(10.5)	6	5	(8.9)	5	11	(9.7)	11
腎および尿路障害	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
排尿困難	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
生殖系および乳房障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
外陰膣腫脹	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(12.3)	7	4	(7.1)	4	11	(9.7)	11
新生児一過性頻呼吸	2	(3.5)	2	3	(5.4)	3	5	(4.4)	5
呼吸困難	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
気胸	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
乳児無呼吸	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
新生児仮死	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1

表 2.7.6.3-27 有害事象の発現率：新生児（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57) n	(%)	E	プラセボ (N=56) n	(%)	E	計 (N=113) n	(%)	E
皮膚および皮下組織障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
皮膚びらん	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
外科および内科処置	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
感染予防	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：有害事象を発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-12］から引用

5. 全ての有害事象

全試験期間で 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.3-28 に示した。

全試験期間の有害事象の発現率は、両群で同程度であった。

全試験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 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）、次いで貧血がそれぞれ 36.8%（21/57 例）及び 39.3%（22/56 例）に発現した。両群ともに発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.3-28 発現率 5%以上の有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57) n	(%)	E	プラセボ (N=56) n	(%)	E	計 (N=113) n	(%)	E
有害事象	53	(93.0)	181	52	(92.9)	169	105	(92.9)	350
血液およびリンパ系障害	23	(40.4)	23	22	(39.3)	22	45	(39.8)	45
貧血	21	(36.8)	21	22	(39.3)	22	43	(38.1)	43
心臓障害	17	(29.8)	20	13	(23.2)	16	30	(26.5)	36
胎児機能不全心拍パターン	13	(22.8)	13	12	(21.4)	15	25	(22.1)	28
胎児一過性徐脈異常	4	(7.0)	5	1	(1.8)	1	5	(4.4)	6
胃腸障害	14	(24.6)	15	15	(26.8)	19	29	(25.7)	34
便秘	8	(14.0)	8	11	(19.6)	11	19	(16.8)	19
痔核	5	(8.8)	5	4	(7.1)	4	9	(8.0)	9
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(7.0)	4	2	(3.6)	2	6	(5.3)	6
発熱	3	(5.3)	3	1	(1.8)	1	4	(3.5)	4
感染症および寄生虫症	5	(8.8)	6	5	(8.9)	5	10	(8.8)	11
子宮内感染	3	(5.3)	3	0			3	(2.7)	3
傷害、中毒および処置合併症	9	(15.8)	10	6	(10.7)	7	15	(13.3)	17
会陰損傷	3	(5.3)	3	2	(3.6)	2	5	(4.4)	5
臨床検査	6	(10.5)	9	2	(3.6)	3	8	(7.1)	12
胎児心拍数異常	3	(5.3)	3	1	(1.8)	1	4	(3.5)	4
代謝および栄養障害	3	(5.3)	3	0			3	(2.7)	3
代謝性アシドーシス	3	(5.3)	3	0			3	(2.7)	3

表 2.7.6.3-28 発現率 5%以上の有害事象：全試験期間（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			計 (N=113)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
妊娠、産褥および周産期の状態	45	(78.9)	63	45	(80.4)	70	90	(79.6)	133
後陣痛	32	(56.1)	32	31	(55.4)	31	63	(55.8)	63
分娩後出血	10	(17.5)	10	12	(21.4)	12	22	(19.5)	22
新生児黄疸	6	(10.5)	6	5	(8.9)	5	11	(9.7)	11
分娩過程停止	4	(7.0)	4	5	(8.9)	5	9	(8.0)	9
分娩停止	2	(3.5)	2	4	(7.1)	4	6	(5.3)	6
胎位異常	3	(5.3)	3	0			3	(2.7)	3
生殖系および乳房障害	5	(8.8)	6	7	(12.5)	7	12	(10.6)	13
子宮出血	3	(5.3)	3	4	(7.1)	4	7	(6.2)	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(12.3)	9	5	(8.9)	5	12	(10.6)	14
新生児一過性頻呼吸	2	(3.5)	2	3	(5.4)	3	5	(4.4)	5

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：有害事象を発現した被験者数
%：有害事象を発現した被験者の割合
E：有害事象件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-15］から引用

3.2.5.4 副作用

1. 治験薬適用期間の副作用

治験薬適用期間の副作用を表 2.7.6.3-29 に示した。

治験薬適用期間の副作用は、プラセボ群には認められず本剤群の 7.0%（4/57 例）に認められた。

治験薬適用期間に発現した副作用は、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、子宮収縮異常であり、発現率は各 1.8%（1/57 例）であった。重症度が重度の副作用は、初産婦（ベースラインの BS≥3）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。

表 2.7.6.3-29 副作用の発現率：治験薬適用期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57) n	(%)	E	プラセボ (N=56) n	(%)	E	計 (N=113) n	(%)	E
副作用	4	(7.0)	5	0			4	(3.5)	5
心臓障害	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
胎児一過性徐脈異常	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
胎児機能不全心拍パターン	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
胃腸障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
腹部膨満	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
妊娠高血圧	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
子宮収縮異常	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：副作用を発現した被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-17］から引用

2. 治験薬抜去後分娩前期間の副作用

治験薬抜去後分娩前期間に副作用は認められなかった。

3. 分娩後期間の副作用

分娩後期間の副作用を表 2.7.6.3-30 に示した。

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。初産婦（ベースラインの BS≥3）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。

表 2.7.6.3-30 副作用の発現率：分娩後期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57) n	(%)	E	プラセボ (N=56) n	(%)	E	計 (N=113) n	(%)	E
副作用	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
生殖系および乳房障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
子宮出血	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：副作用を発現した被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-18］から引用

4. 新生児の副作用

新生児期間の副作用を表 2.7.6.3-31 に示した。

新生児の副作用は、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。初産婦（ベースラインの BS≥3）1 例に軽度の代謝性アシドーシスが発現したが、本事象は速やかに回復した。

表 2.7.6.3-31 副作用の発現率：新生児期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57) n	(%)	E	プラセボ (N=56) n	(%)	E	計 (N=113) n	(%)	E
副作用	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
代謝および栄養障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
代謝性アシドーシス	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：副作用を発現した被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-19］から引用

5. 全ての副作用

全試験期間の副作用を表 2.7.6.3-32 に示した。

全試験期間を通じて、プラセボ群に副作用は認められず、本剤群に胎児一過性徐脈異常、胎児機能不全心拍パターン、腹部膨満、代謝性アシドーシス、妊娠高血圧、子宮収縮異常、子宮出血が各 1.8%（1/57 例）に認められた。

1 例に認められた胎児機能不全心拍パターン及び子宮収縮異常を除き、いずれも軽度又は中等度の事象であった。

表 2.7.6.3-32 副作用：全試験期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			計 (N=113)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
副作用	5	(8.8)	7	0			5	(4.4)	7
心臓障害	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
胎児一過性徐脈異常	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
胎児機能不全心拍パターン	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
胃腸障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
腹部膨満	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
代謝および栄養障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
代謝性アシドーシス	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
妊娠高血圧	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
子宮収縮異常	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
生殖系および乳房障害	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
子宮出血	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：副作用を発現した被験者数
%：副作用を発現した被験者の割合
E：副作用件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-20］から引用

3.2.5.5 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

本試験で、死亡は認められなかった。

2. その他の重篤な有害事象

全試験期間の重篤な有害事象を表 2.7.6.3-33 を示した。

試験期間を通して、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）であり、両群で同程度であった。治験薬適用期間に本剤群の 1 例に発現し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。

また、期間別の重篤な有害事象及びその要約を表 2.7.6.3-34～表 2.7.6.3-41 に示した。

治験薬適用期間に発現した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）のみであった。そのうち初産婦（ベースラインの BS≥3）1 例は、重度の胎児機能不全心拍パターンにより、適用後 5 時間 32 分に治験薬を抜去し、その後帝王切開により出産した。本事象は治験薬との因果関係は否定されなかった。別の初産婦（ベースラインの BS≤2）1 例では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、本事象は治験薬との因果関係は否定された。その後、当該被験者は帝王切開により出産した。

治験薬抜去後分娩前期間に発現した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、両群で同程度であった。胎児機能不全心拍パターンが本剤群 8.8%（5/57 例）、プラセボ群 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）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。重症度が重度であった事象は、本剤群 4 例及びプラセボ群 2 例に報告された胎児機能不全心拍パターン、本剤群 3 例及びプラセボ群 1 例に報告された分娩過程停止、本剤群 2 例及びプラセボ群 1 例に報告された分娩停止であった。

分娩後期間に発現した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、プラセボ群と比べて本剤群の発現率は低かった。本剤群に処置後血腫が 1.8%（1/57 例）、プラセボ群に動脈損傷及び会陰損傷が各 1.8%（1/56 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。重症度が重度であった事象は、プラセボ群 2 例にそれぞれ報告された動脈損傷及び会陰損傷であった。

新生児に発現した重篤な有害事象の発現率は、本剤群 17.5%（10/57 例）、プラセボ群 8.9%（5/56 例）であり、プラセボ群と比べて本剤群の発現率は高かった。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）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。ほとんどの事象の転帰が回復であった。重症度が重度であった事象は、本剤群 1 例に報告された新生児仮死、プラセボ群 1 例に報告された四肢奇形であったがいずれも転帰は回復であった。

表 2.7.6.3-33 重篤な有害事象の発現率：全試験期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			計 (N=113)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
重篤な有害事象	22	(38.6)	25	18	(32.1)	18	40	(35.4)	43
心臓障害	7	(12.3)	7	3	(5.4)	3	10	(8.8)	10
胎児機能不全心拍パターン	7	(12.3)	7	3	(5.4)	3	10	(8.8)	10
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	3	(2.7)	3
陰嚢水瘤	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
四肢奇形	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
肝胆道系障害	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
新生児高ビリルビン血症	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
感染症および寄生虫症	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
羊膜腔感染	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	3	(2.7)	3
動脈損傷	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
会陰損傷	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
処置後血腫	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	12	(21.1)	12	9	(16.1)	9	21	(18.6)	21
分娩過程停止	3	(5.3)	3	4	(7.1)	4	7	(6.2)	7
新生児黄疸	6	(10.5)	6	1	(1.8)	1	7	(6.2)	7
分娩停止	2	(3.5)	2	4	(7.1)	4	6	(5.3)	6
分娩誘発不成功	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(5.3)	3	0			3	(2.7)	3
乳児無呼吸	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
新生児仮死	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
気胸	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
外科および内科処置	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
感染予防	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1

MedDRA/J Ver 21.0

N：被験者数
n：重篤な有害事象を発現した被験者数
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-21］から引用

表 2.7.6.3-34 重篤な有害事象の発現率：治験薬適用期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			計 (N=113)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
重篤な有害事象	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
心臓障害	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2
胎児機能不全心拍パターン	2	(3.5)	2	0			2	(1.8)	2

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：重篤な有害事象を発現した被験者数
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-22］から引用

表 2.7.6.3-35 重篤な有害事象の要約：治験薬適用期間（安全性解析対象集団）

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
[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

表 2.7.6.3-36 重篤な有害事象の発現率：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			計 (N=113)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
重篤な有害事象	12	(21.1)	12	11	(19.6)	11	23	(20.4)	23
心臓障害	5	(8.8)	5	3	(5.4)	3	8	(7.1)	8
胎児機能不全心拍パターン	5	(8.8)	5	3	(5.4)	3	8	(7.1)	8
感染症および寄生虫症	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
羊膜腔感染	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	6	(10.5)	6	8	(14.3)	8	14	(12.4)	14
分娩過程停止	3	(5.3)	3	4	(7.1)	4	7	(6.2)	7
分娩停止	2	(3.5)	2	4	(7.1)	4	6	(5.3)	6
分娩誘発不成功	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：重篤な有害事象を発現した被験者数
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-24］から引用

表 2.7.6.3-37 重篤な有害事象の要約：治験薬抜去後分娩前期間（安全性解析対象集団）

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
[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

MedDRA/J Ver 21.0
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-25］から引用

表 2.7.6.3-38 重篤な有害事象の発現率：分娩後期間（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57) n	(%)	E	プラセボ (N=56) n	(%)	E	計 (N=113) n	(%)	E
重篤な有害事象	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	3	(2.7)	3
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	3	(2.7)	3
動脈損傷	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
会陰損傷	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
処置後血腫	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：重篤な有害事象を発現した被験者数
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-26］から引用

表 2.7.6.3-39 重篤な有害事象の要約：分娩後期間（安全性解析対象集団）

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
[redacted]	DVI	3[redacted]	0	≤2	処置後血腫	11520	中等度	変更なし	否定できる	回復中
[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	回復中

MedDRA/J Ver 21.0
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-27］から引用

表 2.7.6.3-40 重篤な有害事象の発現率：新生児（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57) n	(%)	E	プラセボ (N=56) n	(%)	E	計 (N=113) n	(%)	E
重篤な有害事象	10	(17.5)	10	5	(8.9)	5	15	(13.3)	15
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(1.8)	1	2	(3.6)	2	3	(2.7)	3
陰嚢水瘤	1	(1.8)	1	1	(1.8)	1	2	(1.8)	2
四肢奇形	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
肝胆道系障害	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
新生児高ビリルビン血症	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	6	(10.5)	6	1	(1.8)	1	7	(6.2)	7
新生児黄疸	6	(10.5)	6	1	(1.8)	1	7	(6.2)	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(5.3)	3	0			3	(2.7)	3
乳児無呼吸	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
新生児仮死	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
気胸	1	(1.8)	1	0			1	(0.9)	1
外科および内科処置	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1
感染予防	0			1	(1.8)	1	1	(0.9)	1

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：重篤な有害事象を発現した被験者数
%：重篤な有害事象を発現した被験者の割合
E：重篤な有害事象件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-28］から引用

表 2.7.6.3-41 重篤な有害事象の要約：新生児（安全性解析対象集団）

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
[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	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

MedDRA/J Ver 21.0
NA：該当せず
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-29］から引用

3. 他の重要な有害事象

1. 中止に至った有害事象

試験期間を通して試験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、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であった。当該被験者は、本事象発現のため、適用後 5 時間 32 分で治験薬を抜去した。抜去後、帝王切開により出産し、児のアプガースコア 5 分値は 9、臍帯動脈の pH は 7.104 であった。この児には副作用として軽度の代謝性アシドーシスが認められたが回復し、母子ともに予後は良好であった。

2. 注目すべき有害事象

本試験では、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（MedDRA PT）を注目すべき有害事象として評価した。

試験期間を通して、子宮過剰刺激は認められなかった。胎児機能不全心拍パターンの発現率を表 2.7.6.3-42、胎児に影響する異常分娩を表 2.7.6.3-43 に示した。

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）であり、両群間で同程度であった。治験薬適用期間に本剤群の 1 例に認められた 1 件を除き、全ての胎児機能不全心拍パターンは治験薬との因果関係が否定された。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。

表 2.7.6.3-42 注目すべき有害事象の発現率：胎児機能不全心拍パターン（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			計 (N=113)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
注目すべき有害事象：胎児機能不全心拍パターン	13	(22.8)	13	12	(21.4)	15	25	(22.1)	28
心臓障害	13	(22.8)	13	12	(21.4)	15	25	(22.1)	28
胎児機能不全心拍パターン	13	(22.8)	13	12	(21.4)	15	25	(22.1)	28

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：注目すべき有害事象を発現した被験者数
%：注目すべき有害事象を発現した被験者の割合
E：注目すべき有害事象件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-30］から引用

胎児に影響する異常分娩は、本剤群では認められず、プラセボ群の発現率は 1.8%（1/56 例）であった。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。

表 2.7.6.3-43 注目すべき有害事象の発現率：胎児に影響する異常分娩（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/ PT	DVI (N=57)			プラセボ (N=56)			計 (N=113)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
注目すべき有害事象： 胎児に影響する異常分娩	0			1	(1.8)	2	1	(0.9)	2
妊娠、産褥および周産期の状態	0			1	(1.8)	2	1	(0.9)	2
胎児に影響する異常分娩	0			1	(1.8)	2	1	(0.9)	2

MedDRA/J Ver 21.0
N：被験者数
n：注目すべき有害事象を発現した被験者数
%：注目すべき有害事象を発現した被験者の割合
E：注目すべき有害事象件数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-31］から引用

3.2.5.6 臨床検査、バイタルサイン、身体的所見

1. 臨床検査

血液学的検査では、本剤群 23 例及びプラセボ群 23 例にベースラインからの臨床的に重要な異常変動が認められた。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（本剤群 36.8%及びプラセボ群 39.3%）、鉄欠乏性貧血（それぞれ 1.8%及び 0.0%）が報告された。重度と判定された事象はなく、治験薬との因果関係も全ての事象で否定された。

血液生化学検査に関連した有害事象として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（いずれも 1.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.8%及び 0.0%）が報告されたが、重度と判定された事象はなく、治験薬との因果関係も全ての事象で否定された。

両群ともにその他の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目について、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。また、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目について、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. バイタルサイン

バイタルサインに関連した有害事象として、発熱（本剤群 5.3%及びプラセボ群 1.8%）、妊娠高血圧（本剤群 3.5%及びプラセボ群 1.8%）、高血圧（本剤群 3.5%及びプラセボ群 1.8%）、血圧上昇（各

1.8%）、低血圧（プラセボ群 1.8%）、子癇前症（プラセボ群 1.8%）が報告されたが、本剤群 1 例に認められた妊娠高血圧を除き治験薬との因果関係は否定された。

両群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。また、バイタルサインについて、投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

3. アプガースコア

アプガースコアの要約統計量を表 2.7.6.3-44 に示した。

新生児のアプガースコア 5 分値（平均値±SD）は、本剤群 9.1±0.55（範囲：7～10）、プラセボ群 9.1±0.50（範囲：8～10）であった。アプガースコア 5 分値が 7 未満の新生児は両群ともに認められなかった。

表 2.7.6.3-44 アプガースコア（安全性解析対象集団）

	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	計 (N=113)
アプガースコア 1 分値			
N	57	56	113
Mean (SD)	8.0 (1.38)	8.0 (0.52)	8.0 (1.04)
Median	8.0	8.0	8.0
Min;max	1;10	6;9	1;10
アプガースコア 5 分値			
N	57	56	113
Mean (SD)	9.1 (0.55)	9.1 (0.50)	9.1 (0.52)
Median	9.0	9.0	9.0
Min;max	7;10	8;10	7;10

N：新生児数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-32］から引用

4. 臍帯動脈の pH 評価

臍帯動脈の pH 評価を表 2.7.6.3-45 に示した。

新生児の臍帯動脈の pH（平均値±SD）は、本剤群 7.2613±0.07996（範囲：7.042～7.419）、プラセボ群 7.2871±0.06396（範囲：7.083～7.393）であった。新生児 4 例に、臍帯動脈の pH が≥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。なお、本剤群の 1 例に治験薬との因果関係を否定できない軽度の代謝性アシドーシスが発現したが、速やかに回復した。

表 2.7.6.3-45 臍帯動脈の pH 評価（安全性解析対象集団）

	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	計 (N=113)
pH			
n	57	55	112
Mean (SD)	7.2613 (0.07996)	7.2871 (0.06396)	7.2740 (0.07337)
Median	7.2670	7.2880	7.2800
Min;max	7.042;7.419	7.083;7.393	7.042;7.419
pH value category, N (%)			
7.0≤～ <7.1	3 (5.3)	1 (1.8)	4 (3.6)
7.1 ≤ ～ <7.2	6 (10.5)	4 (7.3)	10 (8.9)
≥7.2	48 (84.2)	50 (90.9)	98 (87.5)
計	57 (100.0)	55 (100.0)	112 (100.0)

N：新生児数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-33］から引用

5. NICU への入室率

NICU への入室率を表 2.7.6.3-46 に示した。

NICU への 24 時間以上の入室率は本剤群 7.0%（4/57 例）、プラセボ群 5.4%（3/56 例）であった。

表 2.7.6.3-46 NICU への入室率（FAS）

	DVI (N=57)	プラセボ (N=56)	計 (N=113)
NICU への入室率, N (%)			
Yes	4 (7.0)	3 (5.4)	7 (6.2)
No	53 (93.0)	53 (94.6)	106 (93.8)
合計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)
24 時間以上の NICU への入室率, N (%)			
Yes	4 (7.0)	3 (5.4)	7 (6.2)
No	53 (93.0)	53 (94.6)	106 (93.8)
合計	57 (100.0)	56 (100.0)	113 (100.0)

N：新生児数
［000262 試験：添付資料 5.3.5.1-1 Table 10-34］から引用

3.2.6 結論

子宮頸管熟化が必要な妊娠末期（妊娠 41 週）の妊婦を対象としたジノプロストン膣内留置用製剤（DVI）の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。

本試験の有効性評価では、子宮頸管熟化成功を適用後 12 時間以内に BS が 7 点以上又は経膣分娩のいずれかに至った場合と定義した。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、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）〕であり、本剤群で統計的に有意に多かった（p=0.0004）。経産婦でも、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、経産婦においても同様の結果であった（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が、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。

過去の多くの臨床試験で、子宮頸管熟化成功の指標とされている適用後 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 時間以内に経膣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膣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 例の計 25 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経膣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膣分娩までの時間は、プラセボ群と比べて統計的に有意に短かった（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 時間以内に経膣分娩に至った。

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。

有効性の副次評価項目及び探索的評価項目の結果から、主要評価項目で示された本剤の一貫した有効性が得られ、また、複数の感度分析により、子宮頸管熟化に関する結果の頑健性が確認された。

安全性評価では、試験期間を通して、被験者、胎児及び新生児に死亡は認められなかった。また、中止に至った有害事象も認められなかった。試験期間を通じて、有害事象の発現率は、本剤群 93.0%（53/57 例）、プラセボ群 92.9%（52/56 例）であり、両群の発現率は同程度であった。また、発現した

有害事象はほとんどが軽度又は中等度の事象であり、いずれも既知の事象で、分娩過程でよく見られる事象であった。

治験薬適用期間の有害事象の発現率は本剤群 10.5%（6/57 例）、副作用は 7.0%（4/57 例）、重篤な有害事象は 3.5%（2/57 例）であった。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。プラセボ群では治験薬適用期間に有害事象は認められなかった。副作用は、胎児一過性徐脈異常、腹部膨満、妊娠高血圧が本剤群の各 1 例に、また、本剤群の 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、当該被験者は、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た。抜去後、帝王切開を実施した。母子の予後は良好であった。

本試験では、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（MedDRA PT）を注目すべき有害事象として評価した。試験期間を通して、子宮過剰刺激は認められなかった。胎児機能不全心拍パターンの発現率は、本剤群 22.8%（13/57 例）、プラセボ群 21.4%（12/56 例）であり、両群間で同程度であった。前述の治験薬適用期間に本剤群の 1 例に認められた 1 件を除き、全ての胎児機能不全心拍パターンは治験薬との因果関係が否定された。胎児に影響する異常分娩は、本剤群では認められず、プラセボ群の発現率は 1.8%（1/56 例）であった。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。

治験薬抜去後分娩前期間の有害事象の発現率は、本剤群 47.4%（27/57 例）、プラセボ群 51.8%（29/56 例）、重篤な有害事象はそれぞれ 21.1%（12/57 例）及び 19.6%（11/56 例）であったが、全ての事象で治験薬との因果関係は否定された。最も高頻度に発現した有害事象は、両群ともに胎児機能不全心拍パターンであった（それぞれ 19.3%及び 21.4%）であった。

分娩後期間の有害事象の発現率は、本剤群 87.7%（50/57 例）、プラセボ群 82.1%（46/56 例）、副作用はそれぞれ 1.8%（1/57 例）及び 0.0%（0/例）、重篤な有害事象はそれぞれ 1.8%（1/57 例）及び 3.6%（2/56 例）であった。最も高頻度に発現した有害事象は両群ともに後陣痛であった（それぞれ 56.1%及び 55.4%）であった。副作用は、本剤群に子宮出血が 1.8%（1/57 例）に認められた。重篤な有害事象は、本剤群に処置後血腫が 1.8%（1/57 例）、プラセボ群に動脈損傷及び会陰損傷が各 1.8%（1/56 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

新生児では有害事象が、本剤群 36.8%（21/57 例）、プラセボ群 26.8%（15/56 例）、副作用はそれぞれ 1.8%（1/57 例）及び 0.0%（0/56 例）、重篤な有害事象は 17.5%（10/57 例）及び 8.9%（5/56 例）に発現した。最も高頻度に発現した有害事象は両群ともに新生児黄疸であった（10.5%及び 8.9%）。副作用は本剤群の 1 例に軽度の代謝性アシドーシスが認められた。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

血液学的検査では、本剤群 23 例及びプラセボ群 23 例にベースラインからの臨床的に重要な異常変動が認められ、試験期間を通して、貧血をはじめとした血液学的検査に関連した有害事象が認められたが、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り、その他の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目については、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。また、新生児のアプガースコア 5 分値（平均値±SD）は、本剤群 9.1±0.55、プラセボ群 9.1±0.50 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。

以上より、子宮頸管熟化が必要な妊娠末期（妊娠 41 週）の妊婦に対し、ジノプロストン膣内留置用製剤の 12 時間の経膣投与は、優れた子宮頸管熟化促進の効果を示した。また、これまでの海外試験と同程度の子宮頸管熟化成功率が得られた。安全性上の新たな懸念は見られず、本試験で得られた安全性プロファイルから妊婦、胎児及び新生児に対する忍容性は良好であった。子宮頸管熟化が必要な妊娠末期の日本人女性に対するジノプロストン膣内留置用製剤の有効性及び安全性が示された。

3.3　付録（重篤な有害事象の叙述）

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩誘発不成功
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：6[redacted].3 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：114.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：アトニン O、プロスタルモン F
- 経過：

Day 0	8:30	治験薬適用開始したが陣痛発来せず
	20:30	治験薬抜去
Day 1～ Day 3		オキシトシン、プロスタルモン、再度オキシトシン投与したが、陣痛発来なく投与終了した。
Day 3	14:00	経腟分娩から帝王切開に切り替える判断に至った。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：会陰損傷
- 重篤な有害事象の発現時期：分娩後期間
- 重篤な有害事象の理由：その他医学的に重要な状態と判断される事象
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：4[redacted] 歳、体重：8[redacted].0 kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復中
- 持続期間（分）：5760.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：クロマイ P
- 経過：

Day 0	9:30	治験薬適用

	21:30	治験薬抜去
Day 4		鉗子分娩にて児娩出後、4 度会陰裂傷が認められた。 胎盤娩出後、会陰縫合術を実施した。
Day 246		創部疼痛の訴えが続いていたが、回復と判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.2[redacted]kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復中
- 持続期間（分）：0.0
- 治験薬適用期間（時間）：8 時間 30 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：ケイツー、グルコース、ロメフェロン
- 経過：

Day 0	9:45	治験薬投与開始
	18:16	アクティブな分娩開始と判断し、治験薬を抜去
Day 1	15:14	経腟分娩にて出産
Day 5	11:59	新生児黄疸が発現した。
	13:00	総ビリルビンが 17.28 mg/dL で光線療法を開始した。
Day 6	15:00	総ビリルビン 10.51 mg/dL と低下を認めたため、光線療法終了。
Day 9		回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.2[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復中

- 持続期間（分）：0.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：ケイツー、グルコース大塚、ロメフロン
- 経過：

Day 0	9:00	治験薬適用
	21:00	治験薬抜去
Day 2	17:27	経腟分娩にて出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。先天異常なし。
Day 6		総ビリルビン 16.35 mg/dL で入院下にて経過観察とした。
Day 9		総ビリルビン低下のため退院となった。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：4[redacted] 歳、体重：6[redacted].5 kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：27.0
- 治験薬適用期間（時間）：5 時間 25 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day -1		同意取得
Day 0	10:00	治験薬適用
	12:24	5～6 分毎の子宮収縮を認めたが有効な陣痛発来とは判断せず、治験薬投与を継続した。
	15:25	トイレにて治験薬自然脱出。
	20:30	胎児の徐脈を認めたが回復した。経腹エコーでは羊水腔を認めなかった。
	22:26	再度徐脈出現。

22:30　緊急帝王切開を決定した。

22:40　手術室にて胎児心拍回復を確認。

22:57　緊急帝王切開にて出産。出生時より啼泣を認めた。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。本事象は羊水過少によると考えられる。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：羊膜腔感染
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：4[redacted] 歳、体重：5[redacted].0 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：140.0
- 治験薬適用期間（時間）：5 時間 50 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：アサコール、ミヤ BM、アシノン、アトニン
- 経過：

Day 0　9:10　治験薬適用

15:00　トイレにて治験薬自然脱出。

15:10　2～3 分毎の子宮収縮を認め、有効な陣痛と判断した。

20:28　その後、4～5 分毎の子宮収縮で進行を認めず、アトニンによる陣痛誘発開始。また、38.2℃の熱発。

23:37　破水

Day 1　0:38　臨床検査により CRP が上昇した。絨毛膜羊膜炎と診断された

2:00　絨毛膜羊膜炎の発症により緊急帝王切開を決定した。

2:58　緊急帝王切開により出産。啼泣認めたが呼吸異常のため酸素吸入処置を行った。本事象は回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：4[redacted] 歳、体重：8[redacted].6 kg

- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：254.00
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：セフカペンピボキシル
- 経過：

Day 0	7:55	治験薬適用
	19:55	治験薬抜去、頸管熟化は見られなかった。
Day 1		器械的頸管熟化処置を実施した。
Day 3		アトニンを投与した。
	11:30	血圧 154/87 mmHg に上昇。
	12:00	アトニン投与中止。経腟分娩は困難と判断し、帝王切開を実施した。
	16:14	帝王切開にて出産、アプガースコア 1 分値 9 点、5 分値 9 点、先天異常は認められなかった。帝王切開後、母体は回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：陰嚢水瘤
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：先天異常
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.5[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：2880.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：ケイツー
- 経過：

Day 0	7:55	治験薬適用
	19:55	治験薬抜去、頸管熟化は認められなかった。
Day 1		器械的頸管熟化処置を実施した。
Day 3		アトニンを投与した。

11:30　血圧 154/87 mmHg に上昇。

12:00　アトニン O 投与中止。経腟分娩は困難と判断し、帝王切開を実施した。

16:14　帝王切開にて出産、アプガースコア 1 分値 9 点、5 分値 9 点、先天異常は認められなかった。帝王切開後、母体は回復した。

Day 7　児に右陰嚢水腫が認められる。腫脹は軽度であり、自然回復を待つこととした。

Day 35　回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.7[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：0.0
- 治験薬適用期間（時間）：2 時間 5 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：ビタミン K2、エコリシン
- 経過：

Day 0　8:00　治験薬適用

10:05　アクティブな分娩開始したため、治験薬抜去

12:13　経腟分娩にて出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。先天異常なし。

Day 5　総ビリルビン 17.5 mg/dL、ヘマトクリット 62%で、児のみ経過観察のため入院延長となった。

Day 6　総ビリルビン 15.8 mg/dL、ヘマトクリット 52%で、回復し退院となった。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長

- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.4[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：2880.0
- 治験薬適用期間（時間）：3 時間 30 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：酸化マグネシウム、トミロン、ラトニン、ヒューマリン R、ブスコパン
- 経過：

Day 0	8:00	治験薬適用
	11:30	治験薬抜去
Day 1	18:15	経腟分娩にて出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 10 点、先天異常なし。
Day 4	17:25	総ビリルビン 18.3 mg/dL、ヘマトクリット 71%で、光線療法開始。
Day 6		総ビリルビン 13.7 mg/dL、ヘマトクリット 56%で、経過観察のため児のみ入院延長となった。
Day 7		総ビリルビン 13.4 mg/dL、ヘマトクリット 57%で、回復し退院となった。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：7[redacted].6 kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：なし
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：180.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：アトニン、ブスコパン A、ビクシリン、トミロン、セファゾリンナトリウム
- 経過：

Day 0	8:05	治験薬適用
	20:05	治験薬抜去
Day 1	8:30	アトニン及びブスコパンによる陣痛誘発開始する。

13:09　破水するがその後進行せず、誘発を一旦終了する。

Day 2　8:30　アトニン及びブスコパンによる陣痛誘発再開。進行に乏しく分娩停止と判断した。

15:40　帝王切開を決定した。

18:40　帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。帝王切開後、母体は回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：6[redacted].2 kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：なし
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：70.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間 3 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：アトニン、ブスコパン、アセチルスピラマイシン、チウラジル、トミロン、ソリューゲン F
- 経過：

Day 0　8:00　治験薬適用

20:03　治験薬抜去

Day 1　4:30　陣痛発来、陣痛増強のためアトニン及びブスコパンを投与する。

11:10　自然破水するも進行せず経過。薬剤による促進を終了した。夕方に母体発熱（37.3℃）が見られ、臨床検査 CRP 2.05 mg/dL、WBC 22100 /μL と炎症所見あり絨毛羊膜炎も疑われた。

18:20　分娩停止と判断、緊急帝王切開を施行した。

19:30　帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。母体は回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長

- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：11[redacted].4 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：140.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：アトニン、ジノプロスト、酸化マグネシウム、クエン酸鉄ナトリウム
- 経過：

Day 0	8:30	治験薬適用
	20:30	治験薬抜去
Day 1	アトニンによる陣痛誘発開始するが、進行せず誘発を一旦終了する。	
Day 2	ジノプロストによる陣痛誘発再開	
	12:00	陣痛発来、遅発一過性徐脈が見られ、胎児機能不全と診断した。
	17:30	帝王切開を決定した。
	18:50	帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。帝王切開後、母体は回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：2[redacted] 歳、体重：7[redacted].2 kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：なし
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：56.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day 0	10:30	治験薬適用
	22:30	治験薬抜去

Day 1　7:22　アトニンを投与し陣痛誘発を開始した。細変動を伴う遅発性一過性徐脈を認めたが、以後回復し、経過観察とした。

13:15　胎児機能不全により帝王切開を決定した。

14:11　帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点、先天異常なし。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.3[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：1650.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day 0　10:30　治験薬適用

22:30　治験薬抜去

Day 1　7:37　経腟分娩にて出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。先天異常なし。

Day 6　新生児黄疸が見られ光線治療を実施した。入院期間延長のため SAE として報告する。

Day 7　7:30　光線治療中止した。

10:30　総ビリルビン低下を確認し退院可能と判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩停止
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：6[redacted].7 kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：なし

- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：87.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：アトニン O、マグミット
- 経過：

Day 0	11:00	治験薬適用
	23:00	治験薬抜去
Day 2	7:32	アトニンを投与開始した。
	15:30	軟産道強靭による分娩停止と判断、帝王切開を決定した。
	16:57	帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 8 点で回復と判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩停止
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：8[redacted].9 kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：なし
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：54.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：アトニン O、ビクシリン、ゲンタシン
- 経過：

Day 0	10:05	治験薬適用
	22:05	治験薬抜去
Day 1	7:23～14:30	陣痛誘発のためアトニンを投与開始した。
	19:32	硬膜外麻酔開始
Day 2	7:35	自然破水
	7:45	陣痛誘発のためアトニンを投与開始した。
	16:00	分娩停止と判断、帝王切開を決定した。

16:54　帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。新生児及び被験者の経過は順調であることから本事象は回復と判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩停止
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：8[redacted].2 kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：なし
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：44.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：オキシコナゾール硝酸塩、エンペシド、ロキソプロフェン、アトニン O、ビクシリン、セファゾリン Na
- 経過：

Day 0	10:25	治験薬適用
	22:25	治験薬抜去
Day 1	8:09	アトニンを投与し陣痛誘発を開始。
Day 2	7:55	アトニンを使用し誘発を開始。自然陣痛発来したが、進行せず、分娩停止の診断で帝王切開を実施した。
	15:25	帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 8 点。帝王切開後、新生児及び被験者の健康状態は良好であることから本事象は回復と判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：6[redacted].2 kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：なし
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：86.0

- 治験薬適用期間（時間）：12 時間 5 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：チラージン S、酸化マグネシウム、アトニン O、ビクシリン、アタラックス、ソセゴン
- 経過：

Day 0	12:00	治験薬適用
	0:05	治験薬抜去
Day 1	9:00	子宮口 3 cm、頸管の展退度 40%、児頭降下度 3
	9:47	アトニンによる陣痛誘発開始した。
	12:00	陣痛発来
	16:48	子宮口 7 cm、頸管の展退度 90%、児頭降下度+1
	17:35	自然破水
	21:55	子宮口 9 cm、頸管の展退度 90%、児頭降下度+1、分娩過程停止と判断し、帝王切開を決定した。
	23:21	帝王切開にて出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 8 点。
Day 2	出産後、母子ともに全身状態は良好であった。	

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長、その他医学的に重要な状態と判断される事象
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：4[redacted] 歳、体重：6[redacted].2 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：62.0
- 治験薬適用期間（時間）：6 時間 20 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：オキシトシン、ゾルピデム、クエン酸第一鉄
- 経過：

Day 0	8:30	治験薬適用、投与開始後子宮頸部は成熟していることを確認した。
	14:50	治験薬抜去（過強陣痛予防）
Day 1	2:00 微弱陣痛であったため、オキシトシンの投与を開始した。開始後に胎児心拍モニターで一過性徐脈（最低 60 ppm）を認めたため、オキシトシンの投与を中止した。	

4:00 頃 胎児心拍モニターにて胎児の心拍が戻ったことを確認した。オキシトシンの投与を再開したが、再度、胎児の一過性徐脈を認め胎児機能不全と診断し 9:20 に帝王切開を決定した。

10:22　帝王切開にて出産となった。

10:45　児は NICU へ入室した。

被験者番号：[redacted]（続き）

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児仮死
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長、その他医学的に重要な状態と判断される事象
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.4[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復中
- 持続期間（分）：10080.0
- 治験薬適用期間（時間）：6 時間 20 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：アトニン、ゾルピデム、セフメタゾールナトリウム、クエン酸第一鉄
- 経過：

Day 1	10:22　帝王切開にて出生した（41 週 2 日）。アプガースコア 1 分値は 1 点であった。新生児仮死の診断となり、新生児への蘇生が行われた。 10:27　アプガースコア 5 分値は 9 点となった。新生児仮死の状態を脱した。全身状態管理目的で 10:45 に NICU に入室した。
Day 4	生後 3 日目　　動脈管閉鎖を確認した。
Day 8	生後 7 日目　　全身状態に問題なく、脳 MRI 実施した。今後、NICU カンファレンスで退院日を決定することとした。
Day 9	脳 MRI の結果、重要な所見はなし。
Day 11	経過良好のため退院した。
Day 364	フォローアップの脳 MRI を実施した結果、重要な所見はなし。
Day 373	追跡の必要なく、回復と判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間

- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.5[redacted] kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：該当せず
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：2880.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day 0	8:37　治験薬適用
	20:37　治験薬抜去
Day 1	抜去後、器械的頸管熟化処置を実施、アトニン投与した。
	15:38　経腟分娩にて出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。
Day 1	経皮ビリルビン（額）1.7 mg/dL
Day 2	経皮ビリルビン（額）6.5 mg/dL
Day 3	経皮ビリルビン（額）11.0 mg/dL
Day 4	経皮ビリルビン（額）18.1 mg/dL
	総ビリルビン（血清）19.4 mg/dL
	光線療法の適応と判断し開始した。
Day 5	経皮ビリルビン（額）14.6 mg/dL
	総ビリルビン（血清）17.2 mg/dL
	光線療法継続のため、入院を延長した。
Day 6	経皮ビリルビン（額）11.4 mg/dL
	総ビリルビン（血清）15.0 mg/dL
	光線療法を中止した。
Day 7	回復と判断し退院した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長、その他医学的に重要な状態と判断される事象

- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：9[redacted].0 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：399.0
- 治験薬適用期間（時間）：11 時間 5 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：ゾルピデム、ロキソプロフェン、クエン酸鉄ナトリウム
- 経過：

Day 0	9:35　治験薬適用
	20:30　自然破水したため、治験薬抜去
	23:04　胎児心音聴取できなかったため、エコーで胎児心音確認した。重度の遷延一過性徐脈（最低 60 bpm）であった。数分で胎児心音 140 bpm 台まで回復した。母体への酸素流量を開始した。
Day 1	3:45　再度、重度の遷延一過性徐脈（最低 60 bpm）が認められ、体位変換で回復するが、15 分後に再度一過性徐脈が見られたため、胎児機能不全と判断した。
	4:00　帝王切開を決定した。
	5:43　帝王切開にて出産。アプガースコア 1 分値 7 点、5 分値 9 点。帝王切開後、児の状態は回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン
- 重篤な有害事象の発現時期：適用期間
- 重篤な有害事象の理由：その他医学的に重要な状態と判断される事象
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：2[redacted] 歳、体重：6[redacted].2 kg
- 薬剤群：DVI、処置：治験薬抜去
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できない、転帰：回復
- 持続期間（分）：62.0
- 治験薬適用期間（時間）：5 時間 32 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：ビクシリン
- 経過：

Day 0	9:43	治験薬適用
	14:30	軽度の胎児一過性徐脈発現。胎盤早期剥離及び重度の羊水過少はなし。
	15:11	重度の胎児遷延一過性徐脈が見られ、回復しなかった。
	15:15	治験薬抜去、胎児機能不全心拍パターンのため緊急帝王切開を実施した。
	15:32	帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点、臍帯動脈 pH7.104、先天異常なし。持続的気道陽圧法及び酸素療法実施後、児の健康状態が良好であることを確認し、回復と判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：陰嚢水瘤
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：先天異常
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.3[redacted] kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復中
- 持続期間（分）：5760.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間 5 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：ケイツー
- 経過：

Day 0	9:40	治験薬適用
	21:45	治験薬抜去、頸管熟化は認められなかった。
Day 1		器械的頸管熟化処置を実施し、オキシトシンを投与した。
	17:06	経腟分娩にて出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。
Day 2		陰嚢水腫が認められ、腫脹は軽度であった。自然回復を待つこととする。
Day 35		回復した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：乳児無呼吸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長

- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.5[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：5760.0
- 治験薬適用期間（時間）：5 時間 51 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day 0	8:44	治験薬適用
	14:35	治験薬抜去（アクティブな分娩開始）
Day 1	19:23	経腟分娩にて出産。アプガースコア 1 分値 9 点、5 分値 9 点。
Day 2	啼泣、哺乳時に頻回の無呼吸発作が出現。 無呼吸発作は自然回復するため、モニター装着のみでフォローアップした。徐々に発作頻度は軽減し、出生 7 日目より認めなかった。今後は母子同室の上で問題なければ退院の見込みとした。	
Day 9	回復と判断した。	

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩停止
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：2[redacted] 歳、体重：7[redacted].7 kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：なし
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：4.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：プロスタグランジン E_2、アトニン O、セフメタゾール、セフジニル、ボルベン
- 経過：

Day 0	8:48	治験薬適用
	20:48	治験薬抜去
Day 1	9:45～15:15	プロスタグランジン E_2 錠を投与した。

Day 2　アトニンによる陣痛誘発を開始した。

Day 3　朝からアトニン点滴で誘導。夕方、児心音低下あり。子宮口所見は 3～4 cm とすぐ分娩に至る状態ではなく、緊急帝王切開の方針とした。

17:51　分娩停止

17:55　帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：四肢奇形
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：先天異常
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.2[redacted] kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：該当せず
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：0.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間 8 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day 0　9:15　治験薬適用

21:23　治験薬抜去

Day 1　19:25　経腟分娩にて出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。児の右上腕より末梢が著明に短縮あり。その他明らかな外表奇形はなかった。

小児科医診察により、右上肢の先天奇形と診断された。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.1[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：8640.0

- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day 0	9:35	治験薬適用
	21:35	治験薬抜去
Day 1	3:00	経腟分娩にて出産。臍帯動脈 pH 7.28、アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点、先天異常なし、全身状態良好。児にビリルビン検査実施。生後 17 時間（2017/10/27）で総ビリルビン 8.8 mg/dL。 母 O 型 Rh（+）、児は B 型 Rh（+）にて ABO 不適合による早発黄疸を疑い光線療法開始。
Day 13	回復した。	

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：8[redacted].6 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：130.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day 0	8:26	治験薬適用
	20:26	治験薬抜去
Day 1	10:20	オキシトシンにて陣痛誘発開始した。
	15:00	自然破水
	17:00	オキシトシン投与終了した。
Day 2	8:19	ジノプロストにて陣痛誘発開始した。
	16:30	分娩停止の適応にて緊急帝王切開を決定した。
	16:50	ジノプロストを投与終了した。

18:34　帝王切開を実施した。

18:40　帝王切開にて出産（体重 3.554 kg）

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：動脈損傷
- 重篤な有害事象の発現時期：分娩後期間
- 重篤な有害事象の理由：その他医学的に重要な状態と判断される事象
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：4[redacted] 歳、体重：6[redacted].4 kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復中
- 持続期間（分）：27360.0
- 治験薬適用期間（時間）：7 時間 5 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：酸化マグネシウム、フェロミア、アトニン O、ペルタゾン
- 経過：

Day 0	8:05　治験薬適用 15:10　トイレにて治験薬が自然脱落
Day 1	0:38　経腟分娩にて出産。胎盤娩出後も子宮良好で子宮内からの出血も速やかに止血を得た。頸管裂傷なし。 8:20　会陰痛及び左洞房腫脹出現。左外陰部血腫を診察にて確認し、血腫除去し出血部位を確認の上、出血部位に対する外科的止血治療を行った。活動的な出血が出血部位の有無を確認する目的で造影 CT を実施し、多発性出血が確認されたため、経皮カテーテル動脈塞栓術を実施した。術後に出血や合併症がないことを確認した。術後の臨床検査にてヘモグロビン 7.9 g/dL に低下、フェジン 120 mg/日投与開始した。
Day 2	臨床検査にてヘモグロビン 5.4 g/dL に低下。赤血球輸血 4 単位実施。鎮痛のため、ロキソプロフェンナトリウム投与した。
Day 3	外陰部の腫脹なし。ヘモグロビン 7.5 g/dL まで改善し、フェジン投与終了した。
Day 4	重度の外陰痛、切開部位より創傷解離あり、離開部位より血腫の排出と排膿を実施した。
Day 5	創部洗浄とユーパスタ軟膏塗布で肉芽形成促進、ゲンタシン 280 mg/日、ダラシン S 注 600 mg/日により感染コントロールを開始した。処置後は疼痛軽減した。

Day 7	ヘモグロビン 8.4 g/dL に改善。CRP は 8.4 mg/dL だが、ゲンタシン、ダラシン S を投与終了した。
Day 9	CRP9.8 mg/dL に上昇し、ビクシリン 4 g/日投与開始した。
Day 11	創部は改善傾向である。創部洗浄は継続するが、ユーパスタ軟膏塗布は 2018/1/21 にて終了した。
Day 19	臨床検査にてヘモグロビン 10.0 g/dL、CRP は 0.5 mg/dL まで低下。創部は改善し、感染徴候見られず。ビクシリン投与を終了した。
Day 20	ヘモグロビン 10.5 g/dL
Day 106	ヘモグロビン 14.0 g/dL、創部治癒を認め回復と判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：新生児高ビリルビン血症
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.7[redacted] kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：0.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day 0	7:55　治験薬適用
	19:55　治験薬抜去
Day 6	19:27　経腟分娩にて出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。先天異常なし。
Day 11	黄疸計 18.0 mg/dL、ビリルビンメーター19.9 mg/dL にて光線療法開始。
	12:00　臨床検査にて総ビリルビン 22.3 mg/dL を確認、入院の延長を判断した。
Day 13	黄疸計 3.6 mg/dL、ビリルビンメーター9.6 mg/dL に回復し退院となる。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止

- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：8[redacted].6 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：127.0
- 治験薬適用期間（時間）：6 時間 5 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：チラージン S、アトニン O
- 経過：

Day 0	11:13	治験薬適用
	17:18	治験薬が自然脱落
Day 1	9:35	アトニン O による陣痛誘発を開始した。
	20:30	分娩進行認めず分娩停止と判断した。
	22:37	帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点、臍帯動脈 pH7.324。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン
- 重篤な有害事象の発現時期：適用期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：5[redacted].2 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：113.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間 6 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：ヘモポリゾン、重質酸化マグネシウム
- 経過：

Day 0	7:54	治験薬適用
	20:00	治験薬抜去
	20:12	遷延一過性徐脈を確認した。

20:42　遷延一過性徐脈を確認した。

21:07　人工破膜を実施した。

21:08　子宮口の全開大を確認、分娩室に移動し怒責誘導を行った。

21:27　胎児心拍異常の持続により、吸引分娩を試みたが児の娩出に至らなかった。

21:40　帝王切開の実施を決定した。

22:05　帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 2 点、5 分値 7 点、臍帯動脈 pH 7.042、胎児機能不全は回復と判断した。

22:52　帝王切開を終了した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：処置後血腫
- 重篤な有害事象の発現時期：分娩後期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：5[redacted].2 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復中
- 持続期間（分）：11520.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間 6 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：ヘモポリゾン、重質酸化マグネシウム
- 経過：

Day 0	7:54　治験薬適用
	20:00　治験薬抜去
	21:40　帝王切開の実施を決定した。
	22:05　帝王切開により出産。
	22:52　帝王切開を終了した。
Day 4	発熱認める。CRP 上昇認めビクシリン投与開始。
Day 6	子宮体前部に血腫認める。
Day 8	CRP 高値持続、退院延期と判断した。
Day 14	被験者の解熱と CRP の低下を認め、退院とした。
Day 21	血腫の消失を確認し、回復と判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：2[redacted] 歳、体重：6[redacted].2 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：83.000
- 治験薬適用期間（時間）：11 時間 38 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：フェロ・グラデュメット
- 経過：

Day 0

7:56　治験薬適用

18:48　軽度遅発性一過性徐脈（基線細変動の増加あり）を確認したが、直ちに消失した。補液（アクメイン）、酸素吸入を開始した。

18:58　再度、軽度遅発性一過性徐脈（基線細変動の増加あり）を確認したが、直ちに消失した。18:48 から 18:58 に発現した事象は治験薬との因果関係のある有害事象と考えられる。当該事象の発現時間は一時的であり、中等度の基線細変動も認めていた。急速遂娩及び治験薬抜去も不要であった。

19:34　アクティブな分娩開始を認め、治験薬抜去。

22:30　器械的頸管熟化処置を開始した。

22:50　軽度遷延一過性徐脈（中等度の基線細変動あり）を確認した。

23:09　器械的頸管熟化処置のミニメトロバルーンの脱落を確認した。軽度遅発一過性徐脈（中等度の基線細変動あり）を確認した。22:50 から 23:09 に発現した事象は治験薬との因果関係のない有害事象と考えられた。当該事象の発現時間は一時的であり、基線細変動も認められていた。急速遂娩を行う必要はなかった。

Day 1

0:00　基線細変動は認められていたものの、重度の遅発一過性徐脈の発現や遷延又は遅発性一過性徐脈の発現頻度が上昇したことと、子宮頸管の十分な熟化も認められなかったことから、0:15 に帝王切開の実施を決定した。0:00 に発現した事象は重篤な有害事象（胎児機能不全）と判断した。治験薬抜去からの時間的関係性から、本事象との治験薬との因果関係はないと判断した。

1:23　帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点、臍帯動脈 pH 7.260、当該事象は娩出時には回復していたと判断された。

2:20　帝王切開を終了した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長、その他医学的に重要な状態と判断される事象
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：5[redacted].0 kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：100.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：アトニン O、プロスタルモン F、メイアクト MS
- 経過：

Day 0	9:50　治験薬適用 21:50　治験薬抜去
Day0～Day 4	器械的頸管熟化処置、アトニン、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$を投与したが、有効な陣痛は認められなかった。
Day 4	15:30　自然破水
Day 6	朝、アトニン 12 mL/h 開始した時点で、軽度の遷延一過性徐脈出現。基線細変動減少が認められ Level 4 と判断した。胎児機能不全と判断し、緊急帝王切開を決定した。 11:40　帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 9 点、5 分値 10 点。先天異常なし。 帝王切開後、新生児及び被験者の健康状態は良好であることから本事象は回復と判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長、その他医学的に重要な状態と判断される事象
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：2[redacted] 歳、体重：6[redacted].1 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：94.0

- 治験薬適用期間（時間）：2 時間 27 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：メイアクト MS
- 経過：

Day 0 9:10 治験薬適用

11:37 アクティブな分娩開始したと判断し治験薬抜去、続いて一過性徐脈が認められ、回旋異常と判断した。

14:00 軽度の変動一過性徐脈が発現した。

15:00 遷延一過性徐脈が発現した。その後、よつん這いで体位変換するも頻回に変動一過性徐脈が認められ、胎児心拍がベースラインの 140 拍/min から 120 拍/min に減少した。

15:10 回旋異常による胎児機能不全と判断し、緊急帝王切開を実施した。

16:44 帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 7 点、5 分値 8 点。先天異常なし。帝王切開後、新生児及び被験者の健康状態は良好であることから本事象は回復と判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩停止
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：2[redacted] 歳、体重：8[redacted].0 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：94.0
- 治験薬適用期間（時間）：9 時間 12 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day 0 9:03 治験薬適用

18:15 治験薬抜去

Day 2 9:30 分娩停止を確認し、帝王切開と判断した。

11:04 帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 9 点、5 分値 10 点。事象は回復したと判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩停止
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：5[redacted].1 kg
- 薬剤群：DVI、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：118.0
- 治験薬適用期間（時間）：5 時間 17 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day 0	9:20	治験薬適用
	14:37	治験薬抜去
Day 3	9:30	分娩停止を確認し、帝王切開と判断した。
	11:28	帝王切開により出産。アプガースコア 1 分値 9 点、5 分値 10 点。事象は回復したと判断した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：分娩過程停止
- 重篤な有害事象の発現時期：治験薬抜去後分娩前期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、性別：女性、年齢：3[redacted] 歳、体重：5[redacted].5 kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：なし
- 重症度：重度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：69.0
- 治験薬適用期間（時間）：11 時間 45 分
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：プロペト、パスタロンクリーム 10%、アトニン O
- 経過：

Day 0	8:31	治験薬適用
	20:16	治験薬抜去

Day 1　器械的頸管熟化処置を実施。

Day 2　器械的頸管熟化処置を実施、及び、9:22 からアトニンを投与したが有効ではなかった。

15:34　分娩停止が認められた。

16:43　帝王切開を実施した。アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 9 点。回復と判断した。

Day 3　母子ともに健康状態は良好である。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：気胸
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間
- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.2[redacted] kg
- 薬剤群：DVI、処置：該当せず
- 重症度：中等度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：回復
- 持続期間（分）：1184.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day 0　8:30　治験薬適用

20:30　治験薬抜去

Day 1　6:22　オキシトシンによる陣痛誘発を開始した。

13:05　胎児機能不全のため吸引分娩を実施した。

13:20　児娩出、アプガースコア 1 分値 8 点、5 分値 8 点、臍帯動脈 pH 7.104。呼吸不全予防のため持続的気道陽圧法実施した。

13:44　気胸のため NICU へ入室した。

14:01　気胸と診断した。呼気吸気変換方式気道陽圧法を実施した。

Day 2　気胸は回復と判断。NICU から退室した。

被験者番号：[redacted]

- 重篤な有害事象名（MedDRA PT）：感染予防
- 重篤な有害事象の発現時期：新生児期間

- 重篤な有害事象の理由：入院又は入院期間の延長
- 人種：Asian、年齢：0 歳、体重：3.0[redacted] kg
- 薬剤群：プラセボ、処置：該当せず
- 重症度：軽度、重篤度：重篤、因果関係：否定できる、転帰：未回復
- 持続期間（分）：7200.0
- 治験薬適用期間（時間）：12 時間
- 分娩誘発の理由：過期産予防
- 併用薬：なし
- 経過：

Day 0	7:00	治験薬適用
	19:00	治験薬抜去
Day 3	経腟分娩にて出産。アプガースコア 1 分値 7 点、5 分値 8 点。 37.9℃の発熱が認められる。被験者（母）に絨毛膜羊膜炎が疑われたため新生児敗血症が疑われ、NICU へ入院した。菌培養の結果陰性であったが、敗血症を含む感染予防のため 6 日間抗菌薬を投与し、入院期間が延長となった。	
Day 10	感染症状は回復し退院した。	

3.4 付録（有害事象の因果関係の評価）

3.4.1 適用期間

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted] 妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：2 5 分値：7 体重（g）： 31[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.04

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン

重症度：中等度 重篤性：重篤 治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:54:00 治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：738

処置：継続 転帰日及び転帰： Day 0 回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本被験者は Day 0 に本試験に登録され、本剤群に割り付けられ、本剤が 12 時間適用された(20:00 に抜去)。本剤適用 12 時間後の BS は 9 点で子宮頸管熟化成功と判断された。

20:03 にアクティブな分娩（3 分周期の陣痛）が確認された。20:12 及び 20:42 に遷延一過性徐脈が確認され、中等度の胎児機能不全心拍パターン（重篤）と診断された。21:07 に子宮口の全開大を確認し、人工破膜が実施され、分娩室に移動し怒責誘導を行った。21:27 胎児心拍異常の持続により、吸引分娩を試みたが児の娩出に至らず、21:40 帝王切開の実施を決定した。22:05 帝王切開で児の娩出に至った。児の体重は 31[redacted] g、臍帯動脈血の pH は 7.042、1 分時及び 5 分時のアプガースコアは、それぞれ 2 点、7 点であった。臍帯動脈血の pH は異常値と判断され、中等度の酸素飽和度低値（非重篤）及び代謝性アシドーシス（非重篤）と報告された。管理目的で 22:55 に NICU に入室した。酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスには、酸素吸入及び炭酸水素ナトリウム注射液が実施・投与され、回復と判断された。また、娩出後、胎盤の病理検査を行ったところ、絨毛膜羊膜炎 ステージⅡ（3 段階評価）、臍帯炎 ステージⅢ（3 段階評価）が確認され本剤適用時に子宮内感染が発現していたと診断された。子宮内感染は試験終了時点で軽快と判断された。

胎児機能不全心拍パターン、酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスと本剤との因果関係は、治験責任医師等により関連なしと判断された。酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスの原因となったと考えられる胎児機能不全心拍パターンについて、子宮収縮の状況及び子宮内感染の発現を踏まえ、以下の通り、治験責任医師等は報告している。

本剤の抜去時の子宮収縮は通常の分娩と同程度であり、抜去前後で子宮収縮に違いはなかった。本剤抜去後の子宮収縮は軽度かつ 1 分周期であり、BS は 9 点であった。子宮収縮の頻度は子宮過剰刺激の定義に該当しているが、収縮の強度は軽度であり、子宮頸管も熟化していたため、この子宮収縮はこの時点での分娩過程で通常、認められる程度のものと考え、子宮過剰刺激ではないと判断し、また、有害事象でもないと判断した。本剤除去後帝王切開の実施までの間に子宮収縮の頻度は、1 分から 4 分間隔の収縮の間でゆっくりと増減した。子宮収縮の強度が少し強くなったのは治験薬抜去数分後であり、本剤由来の PGE_2 の半減期が 2.5～5 分程度であることを考慮すると、この子宮収縮の変化と本剤との因果関係はないと考えられること、子宮収縮の程度は児の娩出前に通常認められるものと同程度と考えられること、及び本剤適用時にすでに発現していたと考えられる子宮内感染が胎児機能不全心

拍パターンを引き起こしたと考えられることから本剤と胎児機能不全心拍パターンとの因果関係はないと判断した。

治験依頼者としてもこれらの事象と本剤との因果関係について、酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスの原因となったと考えられる胎児機能不全心拍パターンが本剤の抜去後 30 分以内に発生したものの、本被験者は子宮内感染の発現が確認されていること、治験責任医師等の報告のとおり、子宮収縮の程度は児娩出前に通常認められる程度であり、子宮過剰刺激や過強陣痛といった子宮異常収縮ではないと考えられることから、本剤と胎児機能不全心拍パターンとの因果関係はなく、本剤と酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスとの因果関係はないと判断した。また、臍帯動脈血の pH が 7.1 未満となった原因は胎児機能不全心拍パターンと考えられ、上述の通り、臍帯動脈血の pH の低下と本剤との因果関係はないと判断した。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：2　　5 分値：7　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.04

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：子宮内感染

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　7:54:00　　治験薬抜去日時：Day 0　20:00:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：-474

処置：継続　　転帰日及び転帰：　　Day 14　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本被験者は Day 0 に本試験に登録され、本剤群に割り付けられ、本剤が 12 時間適用された(20:00 に抜去)。本剤適用 12 時間後の BS は 9 点で子宮頸管熟化成功と判断された。

20:03 にアクティブな分娩（3 分周期の陣痛）が確認された。20:12 及び 20:42 に遷延一過性徐脈が確認され、中等度の胎児機能不全心拍パターン（重篤）と診断された。21:07 に子宮口の全開大を確認し、人工破膜が実施され、分娩室に移動し怒責誘導を行った。21:27 胎児心拍異常の持続により、吸引分娩を試みたが児の娩出に至らず、21:40 帝王切開の実施を決定した。22:05 帝王切開で児の娩出に至った。児の体重は 31[redacted] g、臍帯動脈血の pH は 7.042、1 分時及び 5 分時のアプガースコアは、それぞれ 2 点、7 点であった。臍帯動脈血の pH は異常値と判断され、中等度の酸素飽和度低値（非重篤）及び代謝性アシドーシス（非重篤）と報告された。管理目的で 22:55 に NICU に入室した。酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスには、酸素吸入及び炭酸水素ナトリウム注射液が実施・投与され、回復と判断された。また、娩出後、胎盤の病理検査を行ったところ、絨毛膜羊膜炎 ステージⅡ（3 段階評価）、臍帯炎 ステージⅢ（3 段階評価）が確認され本剤適用時に子宮内感染が発現していたと診断された。子宮内感染は試験終了時点で軽快と判断された。

胎児機能不全心拍パターン、酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスと本剤との因果関係は、治験責任医師等により関連なしと判断された。酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスの原因となったと考えられる胎児機能不全心拍パターンについて、子宮収縮の状況及び子宮内感染の発現を踏まえ、以下の通り、治験責任医師等は報告している。

本剤の抜去時の子宮収縮は通常の分娩と同程度であり、抜去前後で子宮収縮に違いはなかった。本剤抜去後の子宮収縮は軽度かつ 1 分周期であり、BS は 9 点であった。子宮収縮の頻度は子宮過剰刺激の定義に該当しているが、収縮の強度は軽度であり、子宮頸管も熟化していたため、この子宮収縮はこの時点での分娩過程で通常、認められる程度のものと考え、子宮過剰刺激ではないと判断し、また、有害事象でもないと判断した。本剤除去後帝王切開の実施までの間に子宮収縮の頻度は、1 分から 4 分間隔の収縮の間でゆっくりと増減した。子宮収縮の強度が少し強くなったのは治験薬抜去数分後であり、本剤由来の PGE2 の半減期が 2.5～5 分程度であることを考慮すると、この子宮収縮の変化と本剤との因果関係はないと考えられること、子宮収縮の程度は児の娩出前に通常認められるものと同程度と考えられること、及び本剤適用時にすでに発現していたと考えられる子宮内感染が胎児機能不全心拍パターンを引き起こしたと考えられることから本剤と胎児機能不全心拍パターンとの因果関係はないと判断した。

治験依頼者としてもこれらの事象と本剤との因果関係について、酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスの原因となったと考えられる胎児機能不全心拍パターンが本剤の抜去後 30 分以内に発生したものの、本被験者は子宮内感染の発現が確認されていること、治験責任医師等の報告のとおり、子宮収縮の程度は児娩出前に通常認められる程度であり、子宮過剰刺激や過強陣痛といった子宮異常収縮ではないと考えられることから、本剤と胎児機能不全心拍パターンとの因果関係はなく、本剤と酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスとの因果関係はないと判断した。また、臍帯動脈血の pH が 7.1 未満となった原因は胎児機能不全心拍パターンと考えられ、上述の通り、臍帯動脈血の pH の低下と本剤との因果関係はないと判断した。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：胎児一過性徐脈異常

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day 0 7:56:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:34:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：652

処置：継続　転帰日及び転帰：　Day 0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本剤適用中に発現しており、本剤の企業中核データシートにおいても同様の事象について注意喚起がなされていることから、本事象と本剤との因果関係はあると判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：腹部膨満

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day 0 7:55:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:55:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：95

処置：継続　　転帰日及び転帰：　　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本剤適用中に発現しており、本剤の企業中核データシートにおいても同様の事象について注意喚起がなされていることから、本事象と本剤との因果関係はあると判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.21

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：妊娠高血圧

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day 0 9:48:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:48:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：295

処置：継続　　転帰日及び転帰：　　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本剤適用中に発現しており、本剤の企業中核データシートにおいても同様の事象について注意喚起がなされていることから、本事象と本剤との因果関係はあると判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.28

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：胎児一過性徐脈異常

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:54:00　　治験薬抜去日時：Day 0 17:45:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：420

処置：継続　　転帰日及び転帰：　　Day 0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児一過性徐脈異常が発現した[redacted]は本剤適用約 8 時間後にアクティブな分娩によって、本剤を抜去した。本剤適用 6 時間後時点の BS は 7 点であり、分娩の進行を認めた。本剤適用約 7 時間後に胎児一過性徐脈異常が発現し、本剤適用 8 時間後に本剤を抜去した。抜去時の BS は 11 点であった。その後、経過観察を行い、本剤抜去約 3 時間後に経腟分娩より児の娩出に至った（児の体重：29[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：9/10 点、臍帯動脈血 pH：7.28）。治験責任医師等は、本事象は分娩の進行に伴い度々認められるものであるため、本剤との因果関係はないと判断した。胎児一過性徐脈異常発現時に本被験者は BS が少なくとも 7 点になっており、本事象は分娩の進行に伴って発現したものであると考えられ、本事象と本剤との因果関係は関連ないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.1

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：胎児機能不全心拍パターン

重症度：重度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day 0 9:43:00　治験薬抜去日時：Day 0 15:15:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：287

処置：中止　転帰日及び転帰：　Day 0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本剤適用中に発現しており、本剤の企業中核データシートにおいても同様の事象について注意喚起がなされていることから、本事象と本剤との因果関係はあると判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.1

薬剤群：DVI

有害事象名（MedDRA PT）：子宮収縮異常

重症度：重度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day 0 9:43:00　治験薬抜去日時：Day 0 15:15:00

治験薬適用から有害事象発現までの時間（分）：317

処置：継続　転帰日及び転帰：　Day 0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本剤適用中に発現しており、本剤の企業中核データシートにおいても同様の事象について注意喚起がなされていることから、本事象と本剤との因果関係はあると判断された。

3.4.2 治験薬抜去後分娩前期間

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted] 妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9 5 分値：9 体重（g）： 34[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA PT)：分娩誘発不成功

薬剤群：DVI

重症度：軽度 重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00 治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）： 3930

転帰日及び転帰： Day 3 回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted] 妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：6 5 分値：9 体重（g）： 32[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT)： 横位

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度 重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00 治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）： 5010

転帰日及び転帰： Day 4 回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：6　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　4877

転帰日及び転帰：　　Day 4　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.21

有害事象名（MedDRA PT)：　遷延分娩

薬剤群：DVI

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:45:00　　治験薬抜去日時：Day 0 18:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1259

転帰日及び転帰：　　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.22

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:40:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1308

転帰日及び転帰：　　Day 1　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　36[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.27

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 18:38:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　202

転帰日及び転帰：　　Day 0　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児機能不全心拍パターンが発現した[redacted]は本剤適用約 8 時間 30 分後にアクティブな分娩によって本剤を抜去した。抜去時の BS は 6 点であった。その後、経過観察を続け、本剤適用 12 時間後時点で BS が 12 点となり、分娩第 2 期直前まで分娩が進行した。本

剤抜去約 3 時間 30 分後、胎児機能不全心拍パターンが発現したため、鉗子分娩により児の娩出に至った（児の体重：36[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/9 点、臍帯動脈血 pH：7.27）。本剤抜去後、追加処置が行われなかったにもかかわらず、胎児機能不全心拍パターンは発現したが、本事象発現時に本被験者は BS が 12 点まで上昇していることから、本事象は分娩の進行に伴って発現したものであると考えられ、本事象と本剤との因果関係は関連ないと判断された。

被験者番号：[redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　27[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：重度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　10:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0　15:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　425

転帰日及び転帰：　　Day 0　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児機能不全心拍パターンが発現した[redacted] はプラセボ適用約 5 時間 30 分後に自然脱落にてプラセボが抜去された。抜去時の BS は 4 点であった。その後、追加処置は実施せず、経過観察を行い、プラセボ抜去約 7 時間後に胎児機能不全心拍パターンの発現を認めた。超音波エコーにより羊水過少の所見を認めたため、胎児機能不全心拍パターンは羊水過少に伴う臍帯の状況に起因すると考えられた。その後、帝王切開によって児の娩出に至った（児の体重：27[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/9 点、臍帯動脈血 pH：7.34）。本被験者では超音波エコーにより羊水過少の所見を認められているため、胎児機能不全心拍パターンの発現はこれによる臍帯の状況に起因すると考え、本事象とプラセボとの因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　28[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3891

転帰日及び転帰：　Day 3　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3675

転帰日及び転帰：　Day 3　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2447

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1000

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：10　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：中等度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:20:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　667

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：重度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1377

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児に影響する異常分娩

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1212

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児に影響する異常分娩

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　781

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.14

有害事象名（MedDRA PT)：　羊膜腔感染

薬剤群：DVI

重症度：軽度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:10:00　　治験薬抜去日時：Day 0 15:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　578

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児一過性徐脈異常

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:55:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　245

転帰日及び転帰：　Day 0　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児一過性徐脈異常が発現した[redacted]は本剤適用約 9 時間後にアクティブな分娩によって本剤を抜去した。抜去時の BS は 12 点であった。その後、経過観察を続け、本剤適用 12 時間後時点で BS が 13 点となり、分娩第 2 期まで分娩が進行した。本剤抜去約 4 時間後、胎児一過性徐脈異常が発現した。事象発現 10 分後、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：33[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/9 点、臍帯動脈血 pH：7.31）。本剤抜去後、追加処置を行われなかったにもかかわらず、胎児一過性徐脈異常は発現したが、本被験者は BS が 13 点まで上昇していることから、本事象は分娩の進行に伴って発現したものであると考えられ、本事象と本剤との因果関係は関連ないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩過程停止

薬剤群：DVI

重症度：重度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:55:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　3845

転帰日及び転帰：　　Day 3　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT)：　高血圧

薬剤群：DVI

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:55:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　3785

転帰日及び転帰：　　Day 9 未回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児心拍数異常

薬剤群：DVI

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:05:00　　治験薬抜去日時：Day 0 13:04:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2911

転帰日及び転帰：　　Day 2　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：重度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2640

転帰日及び転帰：　　Day 2　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT)：　高血圧

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　960

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　39[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩過程停止

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:05:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2615

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　36[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA PT)：　羊膜腔感染

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:03:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1375

転帰日及び転帰：　　Day8　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　36[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩過程停止

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:03:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1337

転帰日及び転帰：　　Day 1　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　25[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA PT)：　子宮筋過緊張

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:12:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:12:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3882

転帰日及び転帰：　Day 3　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：292

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　885

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩過程停止

薬剤群：DVI

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　10:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0　22:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　547

転帰日及び転帰：　　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：8　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA PT)：　妊娠高血圧

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　9:59:00　　治験薬抜去日時：Day 0　21:59:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　532

転帰日及び転帰：　　Day 6　未回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩停止

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:05:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2515

転帰日及び転帰：　　Day 2　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：8　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩停止

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:25:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2416

転帰日及び転帰：　　Day 2　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：8　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:25:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2110

転帰日及び転帰：　　Day 2　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　43[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩過程停止

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:15:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2786

転帰日及び転帰：　　Day 2　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：8　　体重（g）：　39[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩停止

薬剤群：プラセボ

重症度：重度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 11:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 23:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2430

転帰日及び転帰：　　Day 2　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:29:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:18:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1555

転帰日及び転帰：　　Day 2　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT)：　便秘

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:29:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:18:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1232

転帰日及び転帰：　　Day 6　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT)：　口腔ヘルペス

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:29:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:18:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　102

転帰日及び転帰：　　Day 7　未回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　26[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:56:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1008

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT)：　羊水過少

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:25:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:20:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　977

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:25:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:20:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　977

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.06

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：重度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:03:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:58:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　967

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩過程停止

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　12:00:00　　治験薬抜去日時：Day 1　0:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1310

転帰日及び転帰：　　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　24[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児一過性徐脈異常

薬剤群：DVI

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　10:37:00　　治験薬抜去日時：Day 0　12:07:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　308

転帰日及び転帰：　　Day 0　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児一過性徐脈異常が発現した[redacted]は本剤適用約 2 時間後にアクティブな分娩によって本剤を抜去した。抜去時の BS は 8 点であった。その後、経過観察を続け、本剤適用 6 時間後時点で BS が 13 点となり、分娩第 2 期まで分娩が進行した。本剤抜去約 5 時間後、胎児一過性徐脈異常が発現し、酸素吸入が実施された。事象発現約 1 時間後、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：24[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/9 点、臍帯動脈血 pH：7.28）。本剤抜去後、追加処置を行われなかったにもかかわらず、胎児一過性徐脈異常は発現したが、

本被験者は BS が 13 点まで上昇していることから、本事象は分娩の進行に伴って発現したものであると考えられ、本事象と本剤との因果関係は関連ないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：7　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：重度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　9:35:00　　治験薬抜去日時：Day 0　20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　144

転帰日及び転帰：　　Day 1　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児機能不全心拍パターンが発現した[redacted]は本剤適用約 11 時間後に自然破水が認められたため本剤を抜去した。抜去時の BS は 6 点であった。その後、経過観察を続けたが、本剤適用 12 時間後時点での BS は欠測となった。本剤除去約 2 時間 30 分後から、重度の遅発一過性徐脈の発現と回復を繰り返し、母体の体位の変更で一時的な回復が認められた。この所見が認められてから約 5 時間後に胎児機能不全心拍パターンと診断し、帝王切開の実施が決まった。その後、帝王切開により児の娩出に至った（児の体重：33[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：7/9 点、臍帯動脈血 pH：7.28）。本剤適用 12 時間後時点の BS が欠測となったため、どの程度分娩が進行していたのかは不明であるものの、自然破水が認められているため、分娩の進行は認められたと考えられる。このことに加え、胎児機能不全心拍パターンの所見が発現と回復を繰り返しており、母体の体位の変更で回復を認められていることからも臍帯圧迫等が理由で本事象が発現したと考えられる。以上のことから、本事象は分娩の進行に伴い発現したものと考えられ、本事象と本剤との因果関係は関連ないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:35:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1235

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：1　5 分値：9　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1110

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児一過性徐脈異常

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:39:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1005

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA PT)：　不眠症

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:44:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　565

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：不眠症及び便秘が発現した[redacted]は本剤適用約 6 時間後にアクティブな分娩によって本剤を抜去した。抜去時の BS は 4 点であった。本剤抜去約 5 時間後、便秘が発現した。本剤適用 12 時間後時点の BS は 5 点であった。本剤抜去の翌日、不眠症が発現した。子宮収縮薬（オキシトシン）の投与が開始され、子宮収縮薬開始約 10 時間後、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：35[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：9/9 点、臍帯動脈血 pH：7.33）。本剤抜去後、追加処置を行われなかったにもかかわらず、便秘及び不眠症が発現したが、いずれも軽度の事象であり、通常の分娩で認められるものと同程度と考えられ、これらの事象と本剤との因果関係は関連ないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA PT)：　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:44:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　315

転帰日及び転帰：　Day 0　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：不眠症及び便秘が発現した[redacted]は本剤適用約 6 時間後にアクティブな分娩によって本剤を抜去した。抜去時の BS は 4 点であった。本剤抜去約 5 時間後、便秘が発現した。本剤適用 12 時間後時点の BS は 5 点であった。本剤抜去の翌日、不眠症が発現した。子宮収縮薬（オキシトシン）の投与が開始され、子宮収縮薬開始約 10 時間後、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：35[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：9/9 点、臍帯動脈血 pH：7.33）。本剤抜去後、追加処置を行われなかったにもかかわらず、便秘及び不眠症が発現したが、いずれも軽度の事象であり、通常の分娩で認められるものと同程度と考えられ、これらの事象と本剤との因果関係は関連ないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA PT)：　胎盤機能不全

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:48:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:48:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4143

転帰日及び転帰：　Day 3　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、PGE_2

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩停止

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:48:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:48:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　4143

転帰日及び転帰：　　Day 3　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、PGE_2

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:48:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:48:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　4143

転帰日及び転帰：　　Day 3　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、PGE_2

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA PT)：　陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:23:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1257

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、Methylergometrine

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA PT)：　陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5166

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、PGE_2

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA PT)：　不眠症

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4647

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、PGE_2

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩過程停止

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:26:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:26:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2644

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：281

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT)：　血圧上昇

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　138

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：血圧上昇が発現した[redacted]は本剤が 12 時間適用され、本剤適用 12 時間後時点の BS は 9 点であった。本剤抜去約 2 時間後、血圧上昇が発現した。事象発現約 10 分後に経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：34[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/8 点、臍帯動脈血 pH：7.34）。本剤抜去後、追加処置を行われなかったにもかかわらず、血圧上昇は発現したが、本事象発現約 10 分後に児娩出に至っていること、本剤適用中に血圧の上昇傾向は認められておらず、本事象は分娩の進行に伴って発現したものであると考えられ、本事象と本剤との因果関係は関連ないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児心拍数異常

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:10:00　治験薬抜去日時：Day 0 16:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　77

転帰日及び転帰：　Day 0　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児心拍数異常が発現した[redacted]は本剤適用約 8 時間後にアクティブな分娩によって本剤を抜去した。抜去時の BS は 10 点であった。その後、経過観察を続け、本剤適用 9 時間後時点で BS が 12 点となり、分娩第 2 期直前まで分娩が進行した。本剤抜去約 1 時間 30 分後、胎児心拍数異常が発現した。事象発現 10 分後、吸引分娩によって、経腟分娩により児の娩出に至った（児の体重：36[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/9 点、臍帯動脈血 pH：7.25）。本剤抜去後、追加処置を行われなかったにもかかわらず、胎児心拍数異常は発現したが、本被験者は BS が 12 点まで上昇していることから、本事象は分娩の進行に伴って発現したものであると考えられ、本事象と本剤との因果関係は関連ないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児心拍数異常

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:56:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:59:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1576

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT)：　子宮筋緊張低下

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:55:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　8590

転帰日及び転帰：　Day 6　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：中等度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:56:00　　治験薬抜去日時：Day0 19:34:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　266

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に器械的熟化処置が使用されており、また、本剤抜去 1 時間以上経過後に発現していることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児一過性徐脈異常

薬剤群：DVI

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:56:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:34:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　196

転帰日及び転帰：　Day 0　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に器械的熟化処置が使用されており、また、本剤抜去 1 時間以上経過後に発現していることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩過程停止

薬剤群：DVI

重症度：重度　　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 11:13:00　　治験薬抜去日時：Day 0 17:18:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1632

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA PT)：　発熱

薬剤群：DVI

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 11:13:00　　治験薬抜去日時：Day 0 17:18:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　56

転帰日及び転帰：　Day 0　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：発熱が発現した[redacted]は本剤適用約 6 時間後に自然脱落により本剤が抜去された。抜去時の BS は 9 点であった。本剤適用前の体温は 36.5℃であり、本剤適用約 6 時間は 37.0～37.7℃で変動していた。本剤抜去後、追加処置を使用せず経過を観察し、本剤抜去約 1 時間後に体温が 38℃となり、発熱と判断された。本事象には局所冷却療法が実施され、約 1 時間後に回復した。その後、体温は本剤適用 12 時間後まで 37.0～37.8℃で変動していた。本剤適用 12 時間後時点の BS は 9 点であった。本剤抜去の翌日から子宮収縮薬（オキシトシン）の投与が開始され、約 11 時間子宮収縮薬を継続投与するも分娩が十分に進まず、分娩停止を判断し、帝王切開によって児の娩出に至った（児の体重：36[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/9 点、臍帯動脈血 pH：7.32）。本剤抜去後、追加処置を行われなかったにもかかわらず、発熱は発現したが、本剤適用中と適用後の経過観察時の体温の変動に大きな差は認められておらず、発熱は本剤によるものではなく、分娩の進行に伴って発現したものであると考えられ、本事象と本剤との因果関係は関連ないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA PT)：　子宮筋緊張低下

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:10:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:10:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　925

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：微弱陣痛が発現した[redacted]はプラセボが適用 12 時間適用された。プラセボ適用 12 時間後時点の BS は 6 点であった。その後、追加処置は実施せず、経過観察を行い、プラセボ抜去約 13 時間 30 分後、微弱陣痛が発現し、発現約 30 分後に子宮収縮薬（オキシトシン）の投与が開始された。子宮収縮薬の投与開始約 2 時間後に吸引分娩によって、経腟分娩で児の娩出に至った（児の体重：35[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/9 点、臍帯動脈血 pH：7.29）。微弱陣痛は内因性のプロスタグランジン、オキシントシンの産生量や子宮筋の反応性が低いために起こると考えられ、本事象とプラセボとの因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：-

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：重度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:50:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　7930

転帰日及び転帰：　Day 6　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、$PGF_{2\alpha}$

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.24

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩停止

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:03:00　治験薬抜去日時：Day 0 18:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2355

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.24

有害事象名（MedDRA PT)：　子宮内感染

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:03:00　治験薬抜去日時：Day 0 18:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2145

転帰日及び転帰：　Day 9　回復中

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.24

有害事象名（MedDRA PT)：　胎位異常

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:03:00　治験薬抜去日時：Day 0 18:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1325

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩停止

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:20:00　治験薬抜去日時：Day 0 14:37:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4013

転帰日及び転帰：　Day 3　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA PT)：　胎位異常

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:20:00　治験薬抜去日時：Day 0 14:37:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3983

転帰日及び転帰：　Day 3　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA PT)：　子宮内感染

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:20:00　治験薬抜去日時：Day 0 14:37:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3803

転帰日及び転帰：　Day 8　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　27[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.19

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:10:00　治験薬抜去日時：Day 0 11:37:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　213

転帰日及び転帰：　Day 0　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児機能不全心拍パターン及び回旋異常（胎位異常）が発現した[redacted]は本剤適用約 2 時間 30 分後にアクティブな分娩によって本剤を抜去した。抜去時の BS は 4 点であった。その後、経過観察を続け、本剤適用 6 時間後時点で BS が 5 点となった。本剤抜去約 3 時間 30 分後に遷延一過性徐脈が発現し、胎児機能不全心拍パターンと判断し、帝王切開の実施が決まった。その後、帝王切開により児の娩出に至った（児の体重：27[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：7/8 点、臍帯動脈血 pH：7.19）。胎児機能不全心拍パターンについて、治験責任医師等は本剤抜去からの時間的関連性と、本事象が回旋異常により発現したと考えられることから本剤と本事象との因果関係はないと判断した。本剤抜去後、追加処置を行われなかったにもかかわらず、胎児機能不全心拍パターン及び回旋異常が発現したが、胎児機能不全心拍パターンは回旋異常のため発現したと考えられる。また、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(1)、本剤により回旋異常が発現したとは考えにくい。以上のことから、胎児機能不全心拍パターン及び回旋異常と本剤との因果関係は関連ないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　27[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.19

有害事象名（MedDRA PT)：　胎位異常

薬剤群：DVI

重症度：中等度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　9:10:00　治験薬抜去日時：Day 0　11:37:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　213

転帰日及び転帰：　Day 0　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児機能不全心拍パターン及び回旋異常（胎位異常）が発現した[redacted]は本剤適用約 2 時間 30 分後にアクティブな分娩によって本剤を抜去した。抜去時の BS は 4 点であった。その後、経過観察を続け、本剤適用 6 時間後時点で BS が 5 点となった。本剤抜去約 3 時間 30 分後に遷延一過性徐脈が発現し、胎児機能不全心拍パターンと判断し、帝王切開の実施が決まった。その後、帝王切開により児の娩出に至った（児の体重：27[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：7/8 点、臍帯動脈血 pH：7.19）。胎児機能不全心拍パターンについて、治験責任医師等は本剤抜去からの時間的関連性と、本事象が回旋異常により発現したと考えられることから本剤と本事象との因

果関係はないと判断した。本剤抜去後、追加処置を行われなかったにもかかわらず、胎児機能不全心拍パターン及び回旋異常が発現したが、胎児機能不全心拍パターンは回旋異常のため発現したと考えられる。また、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(1)、本剤により回旋異常が発現したとは考えにくい。以上のことから、胎児機能不全心拍パターン及び回旋異常と本剤との因果関係は関連ないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：292

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児心拍数異常

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　9:00:00　治験薬抜去日時：Day 0　14:16:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　111

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：なし

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：なし

子宮収縮薬の投与：なし

治験薬と有害事象の因果関係の評価：胎児心拍数異常が発現した[redacted]はプラセボ適用約 5 時間後に自然脱落にてプラセボが抜去された。脱落確認時の BS は 2 点であった。その後、追加処置は実施せず、経過観察を行い、プラセボ抜去約 2 時間後に、胎児心拍数異常が発現したため、早期の児娩出が必要と判断し、プラセボ抜去約 2 時間 30 分後に追加処置として、器械的熟化処置が実施され、その 1 時間後に子宮収縮薬（オキシトシン）の投与が開始された。翌日まで子宮収縮薬は約 8 時間継続投与され、経腟分娩によって児の娩出に至った（児の体重：31[redacted] g、1 分時/5 分時のアプガースコア：8/9 点、臍帯動脈血 pH：7.23）。胎児心拍数異常発現時に分娩の進行は認められなかったため、分娩の進行に伴い発現したとは考えにくい。一方、プラセボ適用時の被験者の妊娠週数は 41 週 5 日と過期産（42 週）に近く、胎盤機能の低下により本事象が発現したと考え、本事象とプラセボとの因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　40[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.27

有害事象名（MedDRA PT)：　分娩過程停止

薬剤群：プラセボ

重症度：重度　重篤性：重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:31:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:16:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2598

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　927

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.1

有害事象名（MedDRA PT)：　胎児機能不全心拍パターン

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　943

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

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：あり

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：なし

子宮収縮薬の投与：オキシトシン

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA PT)：　発熱

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3990

転帰日及び転帰：　Day 3　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、PGE_2

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA PT)：　羊水混濁

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4486

転帰日及び転帰：　Day 3　回復

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：あり

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：あり

子宮収縮薬の投与：オキシトシン、PGE_2

治験薬と有害事象の因果関係の評価：有害事象発現前に子宮収縮薬が使用されていることから、有害事象と本剤との因果関係はないと判断された。

3.4.3 分娩後期間

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted] 妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9 5 分値：9 体重（g）： 34[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA）： 後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度 重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00 治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）： 4766

転帰日及び転帰： Day 8 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted] 妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：6 5 分値：9 体重（g）： 32[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）： 会陰損傷

薬剤群：プラセボ

重症度：重度 重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00 治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）： 5062

転帰日及び転帰： Day 8 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted] 妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：6 5 分値：9 体重（g）： 32[redacted] 臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）： 子宮弛緩

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度 重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5063

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：6　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5063

転帰日及び転帰：　Day 8　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：6　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6330

転帰日及び転帰：　Day 8　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.21

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:45:00　　治験薬抜去日時：Day 0 18:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1785

転帰日及び転帰：　　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1228

転帰日及び転帰：　　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA）：　　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　6360

転帰日及び転帰：　　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.22

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:40:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2749

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.22

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:40:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6380

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.27

有害事象名（MedDRA）：　会陰損傷

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 18:38:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　266

転帰日及び転帰：　　Day 4　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　36[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.27

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 18:38:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　266

転帰日及び転帰：　　Day 4　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　27[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 15:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2465

転帰日及び転帰：　　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　27[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 15:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3815

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5610

転帰日及び転帰：　Day 7　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10

体重（g）：　27[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:20:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:20:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1000

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：10　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:50:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　751

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：10　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:20:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　700

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：10　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　　痔核

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:20:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　940

転帰日及び転帰：　　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2380

転帰日及び転帰：　　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：7　　5 分値：8　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.14

有害事象名（MedDRA）：　　無気肺

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:10:00　　治験薬抜去日時：Day 0 15:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　816

転帰日及び転帰：　　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：7　　5 分値：8　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.14

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:10:00　　治験薬抜去日時：Day 0 15:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1110

転帰日及び転帰：　　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：7　　5 分値：8　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.14

有害事象名（MedDRA）：　　胸水

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:10:00　　治験薬抜去日時：Day 0 15:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1155

転帰日及び転帰：　　Day 3　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　36[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　　痔核

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:10:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:10:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5990

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:10:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:10:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6410

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:40:00　　治験薬抜去日時：Day 0 12:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　390

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA）：　　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:55:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1735

転帰日及び転帰：　　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:40:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　730

転帰日及び転帰：　　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：　　貧血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:40:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2171

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　10:03:00　治験薬抜去日時：Day 0　22:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2088

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　10:03:00　治験薬抜去日時：Day 0　22:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2115

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.21

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:38:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1066

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.21

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:38:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2181

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:46:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1340

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:07:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2505

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:07:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4945

転帰日及び転帰：　Day 8　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　発熱

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:55:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4280

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　処置による疼痛

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:55:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5465

転帰日及び転帰：　Day 9　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:55:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　9335

転帰日及び転帰：　Day 9　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:05:00　治験薬抜去日時：Day 0 13:04:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2911

転帰日及び転帰：　Day 3　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:05:00　治験薬抜去日時：Day 0 13:04:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3536

転帰日及び転帰：　Day 7　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:05:00　治験薬抜去日時：Day 0 13:04:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4150

転帰日及び転帰：　Day 7　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2780

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5970

転帰日及び転帰：　Day 9　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1162

転帰日及び転帰：　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　低血圧

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1514

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1540

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2136

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　排尿困難

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3120

転帰日及び転帰：　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：10　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 11:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1845

転帰日及び転帰：　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：10　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 11:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2190

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：10　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 11:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2643

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：10　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 11:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3630

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:03:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1407

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：　下痢

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：2Day 0 20:03:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1677

転帰日及び転帰：　Day 8　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:03:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　7437

転帰日及び転帰：　Day 8　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1261

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2183

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:05:00　治験薬抜去日時：Day 0 14:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　274

転帰日及び転帰：　Day 0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:05:00　治験薬抜去日時：Day 0 14:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2040

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:05:00　治験薬抜去日時：Day 0 14:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2502

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 11:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1885

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA）：　痔核

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 11:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6535

転帰日及び転帰：　Day 5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1131

転帰日及び転帰：　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1680

転帰日及び転帰：　Day 3　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　38[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　3598

転帰日及び転帰：　　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　38[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　　咳嗽

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　6000

転帰日及び転帰：　　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 10:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　128

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 10:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　835

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　25[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:12:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:12:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4334

転帰日及び転帰：　Day 8　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　25[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：　乳頭障害

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:12:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:12:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6048

転帰日及び転帰：　Day 7　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　25[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:12:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:12:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6048

転帰日及び転帰：　Day 8　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　25[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：　痔核

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:12:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:12:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　10368

転帰日及び転帰：　Day 8　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:30:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　7704

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:15:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　7695

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2204

転帰日及び転帰：　　Day 7　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　　痔核

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2970

転帰日及び転帰：　　Day 7　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：8　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　　子宮出血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:59:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:59:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1028

転帰日及び転帰：　　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：8　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　　血腫

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:59:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:59:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1116

転帰日及び転帰：　　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：8　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:59:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:59:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2156

転帰日及び転帰：　　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.42

有害事象名（MedDRA）：　　子宮出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 11:19:00　　治験薬抜去日時：Day 0 23:19:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　876

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.42

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 11:19:00　治験薬抜去日時：Day 0 23:19:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1481

転帰日及び転帰：　Day 7　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.42

有害事象名（MedDRA）：　術後創合併症

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 11:19:00　治験薬抜去日時：Day 0 23:19:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　8681

転帰日及び転帰：　Day 7　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　子宮出血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:05:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2569

転帰日及び転帰：　　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:05:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2995

転帰日及び転帰：　　Day 8　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：8　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA）：　　子宮出血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:25:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2460

転帰日及び転帰：　　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA）：　子癇前症

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:25:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6580

転帰日及び転帰：　Day 8　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:10:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　7873

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：292

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　子宮出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day 0 10:15:00　　治験薬抜去日時：Day 0 16:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　264

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本被験者は本剤抜去約 4 時間 30 分後に経腟分娩で児の娩出に至り、軽度の弛緩出血（PT：子宮出血）が確認された。治験責任医師等は本剤適用中に発来したアクティブな分娩と本事象の発現に関連があると考え、本剤との因果関係を関連ありと判断した。

本剤との因果関係が関連ありと判断された弛緩出血は、本剤除去約 4 時間 30 分後に経腟分娩に至り、発現した事象であり、時間的な関連から本剤との因果関係があるとは考えにくいが、治験責任医師等が本剤との因果関係がありと判断していることと、本剤の企業中核データシートにおいて子宮弛緩が低頻度の副作用として記載されていることからも因果関係は否定できないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：292

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:15:00　　治験薬抜去日時：Day 1 16:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6200

転帰日及び転帰：　Day 5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.21

有害事象名（MedDRA）：　子宮出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:48:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:48:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1202

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.21

有害事象名（MedDRA）：　子宮血腫

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:48:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:48:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1541

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.21

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:48:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:48:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　7712

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　39[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA）：　子宮出血

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 11:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 23:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2517

転帰日及び転帰：　　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：8　　体重（g）：　39[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA）：　　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 11:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 23:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　9237

転帰日及び転帰：　　Day 8　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　　妊娠高血圧

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:50:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　6640

転帰日及び転帰：　　Day 5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　26[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:56:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1159

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　26[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:56:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4435

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.16

有害事象名（MedDRA）：　高血圧

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:13:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:13:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　976

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.16

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:13:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:13:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1547

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.16

有害事象名（MedDRA）：　子宮感染

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:13:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:13:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2651

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.16

有害事象名（MedDRA）：　アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:13:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:13:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　7727

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.16

有害事象名（MedDRA）：　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:13:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:13:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　7727

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:25:00　治験薬抜去日時：Day 0 14:20:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　8190

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.06

有害事象名（MedDRA）：　　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:03:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:58:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1562

転帰日及び転帰：　　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　29[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.06

有害事象名（MedDRA）：　　痔核

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:03:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:58:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　5882

転帰日及び転帰：　　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：7　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:35:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　543

転帰日及び転帰：　Day 8　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　創合併症

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:35:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　725

転帰日及び転帰：　Day 8　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:35:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2106

転帰日及び転帰：　Day 8　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　　分娩後出血

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1121

転帰日及び転帰：　　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　　便秘

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1650

転帰日及び転帰：　　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　　創合併症

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1650

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2070

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:35:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1261

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　疼核

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:35:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1645

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:35:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2065

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9

体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:37:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:37:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1151

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　創合併症

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:37:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:37:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1590

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：1　5 分値：9　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　治験薬抜去日時：Day 0 14:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1172

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：1　5 分値：9　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA）：　創合併症

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1560

転帰日及び転帰：　Day 8　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：1　　5 分値：9　　体重（g）：　3[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA）：　結膜浮腫

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1990

転帰日及び転帰：　Day 3　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：1　　5 分値：9　　体重（g）：　3[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2410

転帰日及び転帰：　Day 8　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：1　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA）：　　頭痛

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　6940

転帰日及び転帰：　　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA）：　　痔核

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:40:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1575

転帰日及び転帰：　　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:40:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1726

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:40:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2070

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.1

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:43:00　治験薬抜去日時：Day 0 15:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　481

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.1

有害事象名（MedDRA）：　鉄欠乏性貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:43:00　治験薬抜去日時：Day 0 15:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1065

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:39:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1444

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:35:00　治験薬抜去日時：Day 0 18:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　287

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　そう痒症

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:35:00　治験薬抜去日時：Day 0 18:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5240

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:44:00　治験薬抜去日時：Day 0 14:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1729

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:48:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:48:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4147

転帰日及び転帰：　Day 3　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　3[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:48:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:48:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4148

転帰日及び転帰：　Day 11 未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　3[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.35

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:48:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:48:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5078

転帰日及び転帰：　Day 11 未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:23:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1322

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:23:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3569

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：　アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:23:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　7777

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5608

転帰日及び転帰：　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5609

転帰日及び転帰：　Day 9　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.39

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:18:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1165

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.39

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:18:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3551

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:35:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　325

転帰日及び転帰：　Day 7　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：　処置による疼痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:26:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:26:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2813

転帰日及び転帰：　Day 10 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：　関節痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:26:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:26:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　10294

転帰日及び転帰：　Day 10 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：10　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.39

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　900

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：281

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　149

転帰日及び転帰：　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：281

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　643

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：281

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00　治験薬抜去日時：Day 01 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1174

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　会陰損傷

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:10:00　治験薬抜去日時：Day 0 16:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　86

転帰日及び転帰：　Day 0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:10:00　治験薬抜去日時：Day 0 16:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1010

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：　会陰損傷

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:56:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:59:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1625

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:56:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:59:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2167

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：　痔核

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:56:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:59:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　7021

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.08

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:48:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2760

転帰日及び転帰：　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:55:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　8830

転帰日及び転帰：　Day 11 回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　尿閉

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:55:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　9313

転帰日及び転帰：　Day 9　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA）：　子宮血腫

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:55:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　15215

転帰日及び転帰：　Day 11 未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：2　5 分値：7　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.04

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:54:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　305

転帰日及び転帰：　Day 14 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：2　5 分値：7　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.04

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:54:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4560

転帰日及び転帰：　Day 14 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：2　5 分値：7　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.04

有害事象名（MedDRA）：　発熱

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:54:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5740

転帰日及び転帰：　Day 10 回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：2　　5 分値：7　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.04

有害事象名（MedDRA）：　　処置後血腫

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:54:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　8085

転帰日及び転帰：　　Day 14 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:45:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:53:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1612

転帰日及び転帰：　　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：　　便秘

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:45:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:53:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3957

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:56:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:34:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1526

転帰日及び転帰：　Day 9　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:56:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:34:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1706

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　接触皮膚炎

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:56:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:34:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6026

転帰日及び転帰：　Day 8　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2518

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2760

転帰日及び転帰：　Day 7　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA）：　膀胱炎

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　9452

転帰日及び転帰：　Day 7　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 11:13:00　治験薬抜去日時：Day 0 17:18:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2003

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：　動悸

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 11:13:00　　治験薬抜去日時：Day 0 17:18:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4232

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 11:13:00　　治験薬抜去日時：Day 0 17:18:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4422

転帰日及び転帰：　Day 9　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA）：　頭痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 11:13:00　　治験薬抜去日時：Day 0 17:18:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　11982

転帰日及び転帰：　Day 9　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　　会陰損傷

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:10:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:10:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1086

転帰日及び転帰：　　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:10:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:10:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　1389

転帰日及び転帰：　　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:04:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　846

転帰日及び転帰：　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA）：　頭痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:04:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6008

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.22

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:55:00　治験薬抜去日時：Day 0 16:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1140

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:50:00　治験薬抜去日時：Day 0 17:10:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1570

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.17

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:05:00　治験薬抜去日時：Day 0 15:10:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　755

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.17

有害事象名（MedDRA）：　動脈損傷

薬剤群：プラセボ

重症度：重度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:05:00　治験薬抜去日時：Day 0 15:10:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1030

転帰日及び転帰：　Day 20 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.17

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:05:00　治験薬抜去日時：Day 0 15:10:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1250

転帰日及び転帰：　Day 20 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.17

有害事象名（MedDRA）：　下痢

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:05:00　治験薬抜去日時：Day 0 15:10:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3410

転帰日及び転帰：　Day 10 回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.17

有害事象名（MedDRA）：　術後創感染

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:05:00　　治験薬抜去日時：Day 0 15:10:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5420

転帰日及び転帰：　Day 19 回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：-

有害事象名（MedDRA）：　嘔吐

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:50:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　8050

転帰日及び転帰：　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：-

有害事象名（MedDRA）：　子宮収縮異常

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:50:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　8110

転帰日及び転帰：　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：-

有害事象名（MedDRA）：　　処置による疼痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:50:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　8750

転帰日及び転帰：　　Day 13 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：-

有害事象名（MedDRA）：　　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:50:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　9130

転帰日及び転帰：　　Day 13 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：10　　体重（g）：　37[redacted]　　臍帯動脈血 pH：-

有害事象名（MedDRA）：　　炎症

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:50:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　9130

転帰日及び転帰：　Day 13 回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：-

有害事象名（MedDRA）：　消化不良

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:50:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　10830

転帰日及び転帰：　Day 13 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：-

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:50:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　16870

転帰日及び転帰：　Day 13 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.24

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:03:00　治験薬抜去日時：Day 0 18:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3585

転帰日及び転帰：　Day 9　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:20:00　治験薬抜去日時：Day 0 14:37:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4132

転帰日及び転帰：　Day 10 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：292

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　分娩後出血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:03:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:03:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1092

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：292

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:03:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:03:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1617

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：292

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:03:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:03:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1977

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：292

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:16:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1185

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：292

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：　便秘

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:16:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3974

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：292

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA）：　血圧上昇

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:16:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　8444

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　28[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.25

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:25:00　治験薬抜去日時：Day 0 18:28:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1300

転帰日及び転帰：　Day 7　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　40[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.27

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:31:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:16:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3044

転帰日及び転帰：　Day 10 回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.22

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:35:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:22:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2545

転帰日及び転帰：　Day 8　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　944

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.1

有害事象名（MedDRA）：　外陰膣腫脹

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1200

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.1

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2120

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.24

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1410

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:20:00　治験薬抜去日時：Day 0 18:25:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　345

転帰日及び転帰：　Day 4　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：DVI

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 12:27:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　638

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 12:27:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2589

転帰日及び転帰：　Day 5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA）：　後陣痛

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4620

転帰日及び転帰：　Day 8　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　38[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA）：　貧血

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6620

転帰日及び転帰：　Day 5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は、本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

3.4.4　新生児期間

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：6　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT）：顔面不全麻痺

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5063

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：6　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT）：新生児一過性頻呼吸

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5063

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：6　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT）：皮膚損傷

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5063

転帰日及び転帰：　Day 8　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.21

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:45:00　　治験薬抜去日時：Day 0 18:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6824

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6562

転帰日及び転帰：　Day 5　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　36[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.27

有害事象名（MedDRA PT）：皮膚擦過傷

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 18:38:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　266

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：7　　5 分値：8　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.14

有害事象名（MedDRA PT）：新生児一過性頻呼吸

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:10:00　　治験薬抜去日時：Day 0 15:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　722

転帰日及び転帰：　　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA PT）：呼吸困難

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:55:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　295

転帰日及び転帰：　　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.21

有害事象名（MedDRA PT）：新生児一過性頻呼吸

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:38:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　832

転帰日及び転帰：　　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT）： 陰嚢水瘤

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:55:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　8885

転帰日及び転帰：　Day 9　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT）： 新生児黄疸

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　3120

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：10　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.23

有害事象名（MedDRA PT）： 新生児黄疸

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 11:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5070

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 10:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6595

転帰日及び転帰：　Day 5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT）：気胸

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:15:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　105

転帰日及び転帰：　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT）：便秘

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:15:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1939

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は出生後 3 日以内に発現した。新生児において出生 2 日後まで排便が認めない場合もあるため、新生児で通常認められる程度のものであると考え、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　29[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT）：排尿困難

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:15:00　治験薬抜去日時：Day 0 22:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2412

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：292

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　33[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT）：便秘

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　3762

転帰日及び転帰：　　Day 3　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は出生後 3 日以内に発現した。新生児において出生 2 日後まで排便が認めない場合もあるため、新生児で通常認められる程度のものであると考え、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.29

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　7710

転帰日及び転帰：　　Day 7　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：7　　5 分値：9　　体重（g）：　　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT）：新生児感染

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:10:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:05:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　480

転帰日及び転帰：　　Day 3　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　43[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:15:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　4425

転帰日及び転帰：　　Day 7　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　40[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.37

有害事象名（MedDRA PT）：便秘

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:17:00　　治験薬抜去日時：Day 0 22:17:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　5203

転帰日及び転帰：　　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は出生後 3 日以内に発現した。新生児において出生 2 日後まで排便が認めない場合もあるため、新生児で通常認められる程度のものであると考え、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

被験者番号：[redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　24[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT）：呼吸困難

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 10:37:00　　治験薬抜去日時：Day 0 12:07:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　367

転帰日及び転帰：　Day 0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.26

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:37:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:37:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4523

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：1　5 分値：9　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA PT）：腹部膨満

薬剤群：DVI

重症度：中等度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　治験薬抜去日時：Day 0 14:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　550

転帰日及び転帰：　Day 6　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：1　5 分値：9　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA PT）： 新生児仮死

薬剤群：DVI

重症度：重度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1172

転帰日及び転帰：　Day 8　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：1　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA PT）： 心筋虚血

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1990

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号：[redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：1　　5 分値：9　　体重（g）：　34[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.09

有害事象名（MedDRA PT）： 皮膚びらん

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:50:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1990

転帰日及び転帰：　Day 8　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：4[redacted]　　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　33[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.31

有害事象名（MedDRA PT）： 陰嚢水瘤

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:40:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　2231

転帰日及び転帰：　　Day 6　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.1

有害事象名（MedDRA PT）： 代謝性アシドーシス

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できない

治験薬適用日時：Day 0 9:43:00　　治験薬抜去日時：Day 0 15:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　18

転帰日及び転帰：　　Day 0　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価： 本事象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、治験責任医師等は本剤との因果関係を関連ありと判断した。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：9　　5 分値：9　　体重（g）：　32[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT）： 外陰膣腫脹

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:35:00　　治験薬抜去日時：Day 0 18:40:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　5373

転帰日及び転帰：　Day 5　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：291

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：9　体重（g）：　35[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.33

有害事象名（MedDRA PT）：乳児無呼吸

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:44:00　　治験薬抜去日時：Day 0 14:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2535

転帰日及び転帰：　Day 6　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.38

有害事象名（MedDRA PT）：四肢奇形

薬剤群：プラセボ

重症度：重度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:15:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:23:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1327

転帰日及び転帰：　Day 1　回復（後遺症なし）

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：287

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:35:00　　治験薬抜去日時：Day 0 21:35:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　145

転帰日及び転帰：　　Day 7　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA PT）：白血球増加症

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:26:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:26:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　3658

転帰日及び転帰：　　Day 7　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　　5 分値：9　　体重（g）：　35[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.32

有害事象名（MedDRA PT）：眼脂

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:26:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:26:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　8854

転帰日及び転帰：　Day 10 回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：281

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　34[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.34

有害事象名（MedDRA PT）：酸素飽和度低下

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:30:00　治験薬抜去日時：Day 0 21:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　149

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　37[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.28

有害事象名（MedDRA PT）：新生児高ビリルビン血症

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:55:00　治験薬抜去日時：Day 0 19:55:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　15275

転帰日及び転帰：　Day 11 未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：2　5 分値：7　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.04

有害事象名（MedDRA PT）： 新生児感染

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:54:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　125

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：2　　5 分値：7　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.04

有害事象名（MedDRA PT）： 酸素飽和度低下

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:54:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　125

転帰日及び転帰：　Day 5　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本被験者は、Day 0 に本試験に登録され、本剤群に割り付けられ、本剤が 12 時間適用された(20:00 に抜去)。本剤適用 12 時間後の BS は 9 点で子宮頸管熟化成功と判断された。

20:03 にアクティブな分娩（3 分周期の陣痛）が確認された。20:12 及び 20:42 に遷延一過性徐脈が確認され、中等度の胎児機能不全心拍パターン（重篤）と診断された。21:07 に子宮口の全開大を確認し、人工破膜が実施され、分娩室に移動し怒責誘導を行った。21:27 胎児心拍異常の持続により、吸引分娩を試みたが児の娩出に至らず、21:40 帝王切開の実施を決定した。22:05 帝王切開で児の娩出に至った。児の体重は 31[redacted] g、臍帯動脈血の pH は 7.042、1 分時及び 5 分時のアプガースコアは、それぞれ 2 点、7 点であった。臍帯動脈血の pH は異常値と判断され、中等度の酸素飽和度低値（非重篤）及び代謝性アシドーシス（非重篤）と報告された。管理目的で 22:55 に NICU に入室した。酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスには、酸素吸入及び炭酸水素ナトリウム注射液が実施・投与され、回復と判断された。また、娩出後、胎盤の病理検査を行ったところ、絨毛膜羊膜炎 ステージⅡ（3 段階評価）、臍帯炎 ステージⅢ（3 段階評価）が確認され本剤適用時に子宮内感染が発現していたと診断された。子宮内感染は試験終了時点で軽快と判断された。

胎児機能不全心拍パターン、酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスと本剤との因果関係は、治験責任医師等により関連なしと判断された。酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスの原因となったと考えられる胎児機能不全心拍パターンについて、子宮収縮の状況及び子宮内感染の発現を踏まえ、以下の通り、治験責任医師等は報告している。

本剤の抜去時の子宮収縮は通常の分娩と同程度であり、抜去前後で子宮収縮に違いはなかった。本剤抜去後の子宮収縮は軽度かつ 1 分周期であり、BS は 9 点であった。子宮収縮の頻度は子宮過剰刺激の定義に該当しているが、収縮の強度は軽度であり、子宮頸管も熟化していたため、この子宮収縮はこの時点での分娩過程で通常、認められる程度のものと考え、子宮過剰刺激ではないと判断し、また、有害事象でもないと判断した。本剤除去後帝王切開の実施までの間に子宮収縮の頻度は、1 分から 4 分間隔の収縮の間でゆっくりと増減した。子宮収縮の強度が少し強くなったのは治験薬抜去数分後であり、本剤由来の PGE_2 の半減期が 2.5～5 分程度であることを考慮すると、この子宮収縮の変化と本剤との因果関係はないと考えられること、子宮収縮の程度は児の娩出前に通常認められるものと同程度と考えられること、及び本剤適用時にすでに発現していたと考えられる子宮内感染が胎児機能不全心拍パターンを引き起こしたと考えられることから本剤と胎児機能不全心拍パターンとの因果関係はないと判断した。

治験依頼者としてもこれらの事象と本剤との因果関係について、酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスの原因となったと考えられる胎児機能不全心拍パターンが本剤の抜去後 30 分以内に発生したものの、本被験者は子宮内感染の発現が確認されていること、治験責任医師等の報告のとおり、子宮収縮の程度は児娩出前に通常認められる程度であり、子宮過剰刺激や過強陣痛といった子宮異常収縮ではないと考えられることから、本剤と胎児機能不全心拍パターンとの因果関係はなく、本剤と酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスとの因果関係はないと判断した。また、臍帯動脈血の pH が 7.1 未満となった原因は胎児機能不全心拍パターンと考えられ、上述の通り、臍帯動脈血の pH の低下と本剤との因果関係はないと判断した。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：2　　5 分値：7　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.04

有害事象名（MedDRA PT）：代謝性アシドーシス

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　7:54:00　　治験薬抜去日時：Day 0　20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　126

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本被験者は、Day 0 に本試験に登録され、本剤群に割り付けられ、本剤が 12 時間適用された(20:00 に抜去)。本剤適用 12 時間後の BS は 9 点で子宮頸管熟化成功と判断された。

20:03 にアクティブな分娩（3 分周期の陣痛）が確認された。20:12 及び 20:42 に遷延一過性徐脈が確認され、中等度の胎児機能不全心拍パターン（重篤）と診断された。21:07 に子宮口の全開大を確認し、人工破膜が実施され、分娩室に移動し怒責誘導を行った。21:27 胎児心拍異常の持続により、吸引分娩を試みたが児の娩出に至らず、21:40 帝王切開の実施を決定した。22:05 帝王切開で児の娩出に至った。児の体重は 31[redacted] g、臍帯動脈血の pH は 7.042、1 分時及び 5 分時のアプガースコアは、それぞれ 2 点、7 点であった。臍帯動脈血の pH は異常値と判断され、中等度の酸素飽和度低値（非重篤）及び代謝性アシドーシス（非重篤）と報告された。管理目的で 22:55 に NICU に入室した。酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスには、酸素吸入及び炭酸水素ナトリウム注射液が実施・投与され、回復と判断

された。また、娩出後、胎盤の病理検査を行ったところ、絨毛膜羊膜炎 ステージⅡ（3 段階評価）、臍帯炎 ステージⅢ（3 段階評価）が確認され本剤適用時に子宮内感染が発現していたと診断された。子宮内感染は試験終了時点で軽快と判断された。

胎児機能不全心拍パターン、酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスと本剤との因果関係は、治験責任医師等により関連なしと判断された。酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスの原因となったと考えられる胎児機能不全心拍パターンについて、子宮収縮の状況及び子宮内感染の発現を踏まえ、以下の通り、治験責任医師等は報告している。

本剤の抜去時の子宮収縮は通常の分娩と同程度であり、抜去前後で子宮収縮に違いはなかった。本剤抜去後の子宮収縮は軽度かつ 1 分周期であり、BS は 9 点であった。子宮収縮の頻度は子宮過剰刺激の定義に該当しているが、収縮の強度は軽度であり、子宮頸管も熟化していたため、この子宮収縮はこの時点での分娩過程で通常、認められる程度のものと考え、子宮過剰刺激ではないと判断し、また、有害事象でもないと判断した。本剤除去後帝王切開の実施までの間に子宮収縮の頻度は、1 分から 4 分間隔の収縮の間でゆっくりと増減した。子宮収縮の強度が少し強くなったのは治験薬抜去数分後であり、本剤由来の PGE_2 の半減期が 2.5～5 分程度であることを考慮すると、この子宮収縮の変化と本剤との因果関係はないと考えられること、子宮収縮の程度は児の娩出前に通常認められるものと同程度と考えられること、及び本剤適用時にすでに発現していたと考えられる子宮内感染が胎児機能不全心拍パターンを引き起こしたと考えられることから本剤と胎児機能不全心拍パターンとの因果関係はないと判断した。

治験依頼者としてもこれらの事象と本剤との因果関係について、酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスの原因となったと考えられる胎児機能不全心拍パターンが本剤の抜去後 30 分以内に発生したものの、本被験者は子宮内感染の発現が確認されていること、治験責任医師等の報告のとおり、子宮収縮の程度は児娩出前に通常認められる程度であり、子宮過剰刺激や過強陣痛といった子宮異常収縮ではないと考えられることから、本剤と胎児機能不全心拍パターンとの因果関係はなく、本剤と酸素飽和度低値及び代謝性アシドーシスとの因果関係はないと判断した。また、臍帯動脈血の pH が 7.1 未満となった原因は胎児機能不全心拍パターンと考えられ、上述の通り、臍帯動脈血の pH の低下と本剤との因果関係はないと判断した。

被験者番号： [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：2　　5 分値：7　　体重（g）：　31[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.04

有害事象名（MedDRA PT）：尿量減少

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　7:54:00　　治験薬抜去日時：Day 0　20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1425

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：2　5 分値：7　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.04

有害事象名（MedDRA PT）：新生児高ビリルビン血症

薬剤群：DVI　重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:54:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4020

転帰日及び転帰：　Day 4　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：9　5 分値：10　体重（g）：　38[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.24

有害事象名（MedDRA PT）：炎症

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:03:00　治験薬抜去日時：Day 0 18:15:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　2535

転帰日及び転帰：　Day 8　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted] [redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　27[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.19

有害事象名（MedDRA PT）：新生児一過性頻呼吸

薬剤群：DVI

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:10:00　治験薬抜去日時：Day 0 11:37:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　307

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：9　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.22

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:35:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:22:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　6518

転帰日及び転帰：　Day 8　回復中

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：289

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　31[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.2

有害事象名（MedDRA PT）：新生児一過性頻呼吸

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 9:00:00　治験薬抜去日時：Day 0 20:45:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　948

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.1

有害事象名（MedDRA PT）：気胸

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1014

転帰日及び転帰：　Day 2　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：3[redacted]　　妊娠期間（日）：290

アプガースコア 1 分値：8　5 分値：8　体重（g）：　32[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.1

有害事象名（MedDRA PT）：代謝性アシドーシス

薬剤群：DVI

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 8:30:00　　治験薬抜去日時：Day 0 20:30:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　1024

転帰日及び転帰：　Day 1　回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：[redacted] は本剤適用完了約 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、経腟分娩で児の娩出に至った（児の体重：32[redacted] g、1 分時/5 分時アプガースコア：8 点/8 点、臍帯動脈血 pH：7.10）。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ないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：7　5 分値：8　体重（g）：　30[redacted]　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA PT）：感染予防

薬剤群：プラセボ

重症度：軽度　重篤性：重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0 7:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0 19:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　4486

転帰日及び転帰：　　Day 8　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

被験者番号： [redacted]　[redacted]

年齢（歳）：2[redacted]　　妊娠期間（日）：288

アプガースコア 1 分値：7　　5 分値：8　　体重（g）：　30[redacted]　　臍帯動脈血 pH：7.3

有害事象名（MedDRA PT）：新生児黄疸

薬剤群：プラセボ

重症度：中等度　　重篤性：非重篤

治験薬との因果関係：否定できる

治験薬適用日時：Day 0　7:00:00　　治験薬抜去日時：Day 0　19:00:00

治験薬抜去から有害事象発現までの時間（分）：　　8940

転帰日及び転帰：　　Day 8　未回復

治験薬と有害事象の因果関係の評価：本事象は本剤の抜去後 1 時間以上経過し、分娩後に発現しており、時間的経過からも本剤の因果関係はないと判断された。

3.5　参考文献

(1)　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.

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

4 海外第Ⅱ相試験［101-201試験：参考資料5.3.4.2-1］ 2
4.1 試験方法 2
4.2 結果の要約 4
4.2.1 被験者の内訳 4
4.2.2 解析したデータセット 4
4.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 4
4.2.4 有効性の結果 5
4.2.5 薬物動態の結果 5
4.2.6 安全性の結果 6
4.2.7 結論 6

表の目次

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要 2

4　海外第Ⅱ相試験［101-201 試験：参考資料 5.3.4.2-1］

標題：分娩誘発が必要な子宮頸管熟化が一部進んでいると診断された妊婦に対する子宮頸管熟化剤としてのジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）からの PGE_2 の放出に関する試験

4.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • プロスタグランジン E_2（PGE_2）10 mg を含有するジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（以下、本剤[注)]）の *in vivo* 及び *in vitro* の放出特性、有効性及び安全性を検討する 注）本試験ではジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）を「本剤」と記載した。 副次目的 • PGE_2 の主要な代謝物である PGE_2 代謝物（PGE_m）の血漿中濃度と本剤から放出される PGE_2 の量との関連性を評価する
開発のフェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	単施設、非盲検試験 本試験では PGE_2 残存量測定のため本剤を 3 つ（治験薬 a、b、c）使用した。 被験者の入院時にベースラインの医学的、産科的評価及びビショップスコア（BS）の測定を行った。本剤 a を後腟円蓋に適用する直前に BS の再評価を実施した。本剤（治験薬 a）を腟内に適用する際、同時に 2 つの治験薬 b 及び c を 37℃の 0.9%生理食塩水 100 mL を満たした容器にそれぞれ入れた。腟内に適用した治験薬 a は 30 分～8 時間後に抜去し、PGE_2 の残存量測定のために冷凍保管した。 最初に腟内に適用した治験薬 a を抜去した後、生理食塩水に浸けた治験薬 b を取り出して腟内に適用し、合計適用時間が 8 時間になるか、陣痛が発来するかの、いずれか早い時点まで留置した。治験薬 b も抜去した後、PGE_2 の残存量測定のために冷凍保管した。生理食塩水に浸けた治験薬 c は、最初に腟内に適用した治験薬 a を 30 分から 8 時間後に腟から抜去した際に、生理食塩水から取り出して、PGE_2 の残存量測定のために冷凍保管した。 *In vivo* 及び *in vitro* での PGE_2 放出速度に加えて、分娩時に臍帯血を採取し、臍帯血の pH 及び血液ガスを測定した。PGE_m 及びプロスタグランジン F_2（PGF_2）の代謝物である PGF_m の血漿中濃度を測定するために、本剤適用前、及び本剤適用後 8 時間の観察期間中にも頻回に母体の採血を行った。 8 時間以内に経腟分娩に至るか、BS がベースラインから 3 点以上増加した場合を治療成功と定義した。他に有効性の指標としてオキシトシンの必要性、治験薬適用から陣痛発来までの時間及び胎児娩出までの時間を評価した。

項目	内容
対象	妊娠末期（妊娠 38 週以上）で BS が 5 点以上の初産婦で、医学的又は産科的に分娩誘発が必要な女性で、PGE_2 の経腟剤の禁忌に該当しない者 (1) 選択基準 1) 年齢 18～40 歳の妊婦（18 歳未満の場合は、法的に独立し同意取得可能であること） 2) 妊娠 38 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児である妊婦 4) 初産婦 5) 分娩誘発が必要である医学的又は産科的理由のある妊婦 6) 入院時の BS が 5 点以上の妊婦 (2) 除外基準 1) 子宮瘢痕のある妊婦 2) 腟出血が認められる妊婦 3) 治験薬適用前 4 時間以上に早期破水が認められる妊婦 4) 発熱が認められる妊婦 5) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーのある妊婦 6) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦 7) 胎児ジストレスが認められる妊婦 8) 陣痛が開始している妊婦 9) 非協力的な妊婦又は同意取得できない妊婦 10) 超音波検査により羊水過多の疑いがある妊婦
併用禁止薬	本治験実施計画書では併用禁止薬を明確に規定しなかった。
被験者数	24 例 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）10 mg
用法・用量	治験薬を後腟円蓋に適用し、30 分～8 時間留置する。
投与期間	8 時間
評価項目	(1) 有効性 • BS のベースラインからの変化量 • 治療成功率（BS の増加がベースラインから 3 点以上の場合を治療成功と定義した） • オキシトシン投与を必要とした被験者数 • 分娩様式

項目	内容
	• 治験薬適用から陣痛発来まで時間 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 (2) 薬物動態 • PGE_2 放出速度 • 血漿中 PGE_m 濃度 • 血漿中 PGF_m 濃度 (3) 安全性 • バイタルサイン • 臨床検査 • 胎児娩出時の失血量 • 新生児の評価 • 胎児ジストレス • アプガースコア
統計手法	統計学的検定は実施しなかった。平均値及び中央値を必要に応じて算出した。また定性的なパラメータについて度数分布を記載した。放出速度／時間について線形回帰を用いた。
実施医療機関	英国、1 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

4.2 結果の要約

4.2.1 被験者の内訳

24 例に本剤を適用し、24 例が試験を完了した。24 例全例で、実施医療機関の規定に従い、本剤を適用後 3～4 時間で人工破膜を実施し、続いて観察期間 8 時間以内にオキシトシンを投与したため、いずれの被験者も治験実施計画書から逸脱した。

4.2.2 解析したデータセット

24 例を対象に有効性及び安全性を解析した。

4.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

24 例の平均年齢は 25.9 歳、平均身長 162 cm、平均体重 77.6 kg であった。流産又は中絶回数が 1 回の被験者が 4 例、2 回の被験者が 1 例であった。ベースラインの BS は、5 点が 10 例、6 点が 9 例、7 点が 4 例、8 点が 1 例であった。

4.2.4 有効性の結果

本試験では、24 例全例で治験実施計画書から逸脱していたため、観察期間 8 時間の BS のベースラインからの増加量、治験薬適用から陣痛発来までの時間、治験薬適用から胎児娩出までの時間に基づく有効性の結果は、本剤に起因するものと特定できなかった。

1. 治療成功率

観察期間 8 時間の BS のベースラインからの平均増加量は 5.0 点であった。治療成功率は 83%（20/24 例）であり、その内訳は 8 時間以内に経腟分娩に至った被験者が 5 例、BS のベースラインからの増加量が 3 点以上であった被験者が 15 例であった。

2. 分娩様式

自然経腟分娩 46%（11/24 例）、鉗子・吸引分娩 46%（11/24 例）及び帝王切開 8%（2/24 例）であった。帝王切開の 2 例はいずれも治療成功であった。

3. オキシトシン投与を必要とした被験者数

治療成功した被験者の 50%（10/20 例）でオキシトシンを使用した。また、治療不成功の 4 例全例にオキシトシンを投与した。

4. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治療成功した被験者の治験薬適用から陣痛発来までの時間（平均値）は 4.5 時間であった。

5. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（平均値）は 11.0 時間であった。

4.2.5 薬物動態の結果

4.2.5.1 PGE_2 放出速度

in vivo での PGE_2 の放出について、正確な評価のため、破水後にも本剤を適用していた被験者を解析から除外した。羊水の pH（pH7）は妊娠中の腟内の pH（pH4）よりも高く、これにより本剤からの PGE_2 の放出が高まる可能性がある。線形の PGE_2 放出が認められ、放出速度（平均値±SD）は 0.336±0.11 mg/h であった。

in vitro での PGE_2 の放出は二相性で、最初の 6 時間については 0.873±0.088 mg/h、6～8 時間では 0.375±0.345 mg/h であった。腟から抜去した 2 つ目の本剤については、1 つ目の本剤を抜去した後も観察期間の終了まで PGE_2 投与を継続することが主な目的であったことから、解析を実施しなかった。

4.2.5.2 血漿中 PGE_m 濃度、血漿中 PGF_m 濃度

本試験では、観察期間内の人工破膜及びオキシトシン投与により被験者への PGE_2 曝露に影響があったため、血漿中 PGE_m 濃度及び血漿中 PGF_m 濃度の信頼性のあるデータは得られなかった。人工破膜及びオキシトシン投与は内因性の血漿中 PG 濃度に影響を及ぼすことが示されているが、PGE_m 及び PGF_m について内因性／外因性を区別する方法はない。

血漿中 PGF_m 濃度は全般的に PGE_m 濃度よりも低かった。PG の代謝物である PGF_m 及び PGE_m はともに本剤適用後の観察期間 8 時間において、最初の 4 時間で上昇し、残りの時間で減少した。血漿中 PGE_m 濃度と本剤から放出された PGE_2 の量との関連は評価不能であった。

4.2.6 安全性の結果

4.2.6.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

治験薬 a を 24 例に適用し、各 3 例に 30 分、1 時間、1 時間 30 分、2、3、4、6 及び 8 時間適用した。治験薬 a を抜去した後、治験薬 b を投与し、適用時間が 8 時間になるまで留置した。

4.2.6.2 有害事象

全 24 例を安全性評価対象とし、そのうち、有害事象は 15 例に、副作用は 2 例に発現した。

母体の有害事象として、適用時間中に 1 例に発現した子宮過剰刺激は本剤との因果関係が否定されず副作用と判断されたが、本剤抜去後に回復した。

胎児の有害事象として、適用時間中に胎児心拍変動（変動一過性徐脈）が 4 例に認められた。そのうち、1 例が副作用と判断され、3 例は治験責任医師により分娩監視装置のデータ解釈の誤りであると判断され、本剤との因果関係は否定された。これらの事象による後遺症は認められなかった。

胎児のベースラインからの心拍減少を伴う子宮過剰刺激が、オキシトシン投与中に 1 例に発現した。その他に 3 例に徐脈、2 例に遅発一過性徐脈、2 例に変動一過性徐脈及び各 1 例で産後出血及び胎便を認めたが、いずれも本剤の抜去後に発現しており、本剤との因果関係は否定された。

妊婦、胎児並びに新生児において、その他特に問題となる副作用は発現しなかった。

4.2.7 結論

分娩誘発が必要な子宮頸管熟化が一部進んでいる妊婦を対象にジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）の有効性、薬物動態及び安全性を評価した。

本試験では、実施医療機関の分娩誘発の方針が優先されたことにより、本剤の臨床的有効性の評価に影響を及ぼした。実施医療機関では、本剤適用後 3～4 時間の人工破膜、それに続いてオキシトシンを投与する積極的な分娩誘発を行った。8 時間の観察期間内にこれらの処置を行ったことで、本剤単独の有効性を評価できなかった。

20 例（83%）で BS 3 点以上のベースラインからの増加を認め、BS の平均増加量は 5.0 点であった。

人工破膜及びオキシトシンは内因性血漿中 PG 濃度に影響を及ぼす。両処置を 8 時間の観察期間内に実施したため、母体の血漿中 PGE_2 代謝物の解析について結論を述べることはできなかった。血漿中 PGE_m 濃度と本剤から放出された PGE_2 の量の関連については評価不能であった。

本剤を適用している間に破水した被験者を解析から除いて *in vivo* のデータを補正した。羊水の pH は妊娠中の膣内の pH よりも高く、これにより本剤からの PGE_2 の放出が高まる可能性がある。本剤からの *in vivo* 及び *in vitro* での放出制御型の PGE_2 の放出が認められた。

本剤に関連すると考えられる事象として、子宮過剰刺激及び胎児心拍変動が各 1 例に発現した。母体、胎児又は新生児に後遺症は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

5 海外第Ⅱ相試験［101-601試験：参考資料5.5.3.4.2-2］ 2
5.1 試験方法 2
5.2 結果の要約 5
5.2.1 被験者の内訳 5
5.2.2 解析したデータセット 5
5.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 5
5.2.4 有効性の結果 5
5.2.5 薬物動態の結果 5
5.2.6 安全性の結果 6
5.2.7 結論 7

表の目次

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要 2

5　海外第Ⅱ相試験［101-601 試験：参考資料 5.5.3.4.2-2］

標題：分娩誘発が必要な子宮頸管熟化不全と診断された妊婦に対する子宮頸管熟化剤としてのジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）からの PGE_2 の放出試験

5.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	• ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（以下、本剤[注)]）の安全性及び有効性を検討する 注）本試験ではジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）を「本剤」と記載した。 • 本剤の *in vivo* 及び *in vitro* のプロスタグランジン E_2（PGE_2）放出速度を検討する • PGE_2 の主な代謝物 PGE_m の血漿中濃度と本剤から放出された PGE_2 放出量の関連性を検討する
開発のフェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	単施設、非盲検試験 本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に実施した。本試験では PGE_2 残存量測定のため本剤を 3 つ（治験薬 a、b、c）使用した。 本試験に適格な被験者に対し入院時にベースラインの医学的、産科的評価及びビショップスコア（BS）を測定後、治験薬 a を後腟円蓋に子宮頸部に接するように適用した。同時に 2 つの治験薬 b 及び c を 37℃の 0.9%生理食塩水 100 mL を満たした容器にそれぞれ入れた。腟内に適用した治験薬 a は 30 分～12 時間後に取り出し、PGE_2 の残存量測定のために冷凍保管した。 生理食塩水に浸けた治験薬 b を取り出して腟内に適用し、合計投与時間が 12 時間になるか、陣痛が開始するかの、いずれか早い時点まで留置し、治験薬 b も取り出し後、PGE_2 の残存量測定のために冷凍保管した。生理食塩水に浸けた治験薬 c は、最初に腟内に適用した治験薬 a を適用後 30 分～12 時間に腟から取り出した際に、生理食塩水から取り出して、PGE_2 の残存量測定のために冷凍保管した。 *in vivo* 及び *in vitro* での PGE_2 放出に加えて、分娩時に臍帯血を採取し、臍帯血の pH 及び血液ガスを測定した。PGE_m 及びプロスタグランジン F_2 代謝物（PGF_m）の血漿中濃度を測定するために、適用前、適用後 12 時間の観察期間中にも頻回に母体の採血を行った。陣痛発来及び分娩まで被験者の観察を行った。新生児は出生後直ちに小児科医又は小児科看護師による診察を受けた。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準

項目	内容
	1) 年齢 18～40 歳の妊婦（18 歳未満の場合、同意取得でき、法的に独立していると判断された妊婦） 2) 妊娠 38 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 初産婦 5) 分娩誘発の医学的又は産科的適応となる妊婦 6) 入院時の BS 4 点以下の妊婦 7) 破水していない妊婦 8) 胎児がノンストレステストでリアクティブである妊婦 (2) 除外基準 1) 子宮瘢痕がある妊婦 2) 膣出血が認められる妊婦 3) 発熱が認められる妊婦 4) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーがある妊婦 5) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦 6) 胎児ジストレスが認められる妊婦 7) 陣痛が開始している妊婦 8) 非協力的な妊婦又は文書同意を取得できない妊婦 9) 超音波検査により羊水過多の疑いがある妊婦 10) 原発性肺高血圧症、僧帽弁狭窄症、大動脈弁狭窄症、特発性肥大性大動脈弁下狭窄症などの心疾患、PGE_2 の降圧作用が危険性を誘発する恐れのある心臓血管疾患を有する妊婦 11) 治験薬適用前 4 時間以内にアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又はアセトアミノフェンを投与された妊婦（その後も併用禁止とする）
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • アスピリン、NSAIDs、アセトアミノフェン（適用前 4 時間から併用禁止とした） • オキシトシン（適用時間内）
被験者数	31 例 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）10 mg （PGE_2 10 mg を含有し、0.3 mg/h で放出する）
用法・用量	治験薬を後膣円蓋に適用した。

項目	内容
投与期間	30 分～最長 12 時間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 治療成功率（適用後 12 時間以内の経腟分娩、BS が 6 点以上、又は BS がベースラインから 3 点以上増加のいずれかに該当した場合、治療成功とした） 2) 副次評価項目 • 治験薬適用から陣痛発来までの時間 • オキシトシン投与を必要とした被験者の割合 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 • 帝王切開の被験者数 (2) 薬物動態 • PGE_2 放出速度 • 血漿中 PGE_m 濃度 (3) 安全性 • 母体 • バイタルサイン • 子宮収縮の主観的及び客観的評価 • 臨床検査（血液学的検査、生化学検査、凝固検査、尿検査） • 分娩中の推定出血量 • 有害事象 • 胎児 • 胎児心拍 • 胎児ジストレス • 新生児 • 臍帯血 pH、臍帯血ガス • アプガースコア • 新生児・児の評価
統計手法	統計学的検定は実施しなかった。平均値及び中央値を必要に応じて算出した。放出速度を算出するため線形回帰分析を用いた。
実施医療機関	米国、1 医療機関
公表文献	該当なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

5.2 結果の要約

5.2.1 被験者の内訳

31 例を本試験に組入れ、治験実施計画書に従って試験を完了した。

5.2.2 解析したデータセット

本試験に組入れた 31 例を有効性及び安全性解析対象集団とした。

5.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団 31 例の平均年齢 20.5 歳、平均身長は 162 cm、平均体重は 89.6 kg であった。また、妊娠期間は 40 週 5 日、BS は 3 点が最も多かった。分娩誘発の理由は過期産が最も多く 22 例であった。

5.2.4 有効性の結果

5.2.4.1 主要評価項目

1. 治療成功率

治療成功率は、77%（24/31 例）であった。治療成功の理由は、BS が 6 点以上が 19 例、BS がベースラインから 3 点以上増加が 4 例、適用後 12 時間以内の経腟分娩が 1 例であった。

5.2.4.2 副次評価項目

1. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治験薬適用から陣痛発来までの時間（平均値）は、17.9 時間であった。

2. オキシトシン投与を必要とした被験者の割合

オキシトシン投与を必要とした被験者の割合は、治療成功の被験者で 79%（19/24 例）、治療不成功の被験者で 71%（5/7 例）であった。

3. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（平均値）は、31.8 時間であった。

4. 帝王切開の被験者数

帝王切開は 8 例、自然分娩は 14 例、鉗子・吸引分娩 9 例であった。

5.2.5 薬物動態の結果

1. PGE_2 放出速度

in vivo での PGE_2 の放出速度は 0.334 mg/h であった。

2. 血漿中 PGE_m 濃度

平均血漿中 PGE_m 濃度は、PGE_2 適用前の 235 pg/mL から徐々に上昇し、適用後 8 時間に約 625 pg/mL に達し、その後 4 時間で緩やかに低下した。血漿中 PGE_m 濃度と子宮頸管熟化の進行に関連は認められなかった。母体の血漿 PGE_m 濃度は臍帯静脈血及び臍帯動脈血の血漿 PGE_m 濃度よりも低かった。

5.2.6 安全性の結果

5.2.6.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した 31 例を安全性解析対象集団とした。治験薬の適用時間（平均値）は、11.1 時間であった。

5.2.6.2 有害事象

1. 有害事象の概要

有害事象の発現率は、74.2%（23/31 例）であり、副作用の発現率は 12.9%（4/31 例）であった。そのうち治験薬適用時間中の副作用の発現率は 9.7%（3/31 例）、治験薬抜去後の副作用の発現率は 3.2%（1/31 例）であった。

治験薬適用時間中の胎児の有害事象の発現率は、6.5%（2/31 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬適用時間中の胎児に治験薬との因果関係が否定された有害事象の発現はなかった。

母体、胎児及び新生児における治験薬との因果関係が否定された有害事象の発現率は 61.3%（19/31 例）であり、いずれも治験薬抜去後に発現した。

2. 有害事象及び副作用

治験薬適用時間中に母体に発現した副作用は 3 例 3 件であり、その内訳は子宮過剰刺激、遅発及び変動一過性徐脈を伴う子宮過剰刺激、胎児一過性徐脈を伴う子宮過剰刺激が各 1 件であった。治験薬抜去後に母体に発現した副作用は 1 例 1 件であり、発熱であった。

治験薬適用時間中に胎児に発現した副作用は 2 例 2 件であり、いずれも母体に発現した子宮過剰刺激に伴う一過性徐脈であった。

治験薬抜去後に母体に発現した有害事象は 13 例 13 件であり、その内訳は発熱 11 件、子宮頸管開大の続発的な停止 1 件、分娩後出血 1 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬抜去後に胎児に発現した有害事象は 7 例 14 件であり、その内訳は胎便 6 件、変動一過性徐脈 5 件、胎児ジストレス 2 件、胎児ストレス 1 件であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

新生児に発現した有害事象は 11 例 17 件であり、その内訳はアプガースコア 1 分値のアプガースコア低値 11 件、アプガースコア 1 及び 5 分値のアプガースコア低値 2 件、挿管、酸素及び挿管、酸素（バッグ、マスク）、酸素（バッグ、マスク、吸引）各 1 件であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

5.2.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

5.2.6.4 バイタルサイン及び身体的所見

新生児の 90%（28/31 例）が出生後の状態を “good” と評価され、10%（3/31 例）が “fair” と評価された。“fair” と評価された 3 例において 1 分後のアプガースコアは低値（それぞれ 3、3、5）であったが、酸素吸入や吸引にて 5 分後、10 分後にはいずれも改善した。

5.2.6.5 臨床検査

ベースラインから臨床的に問題となる臨床検査値の変化は認められなかった。

5.2.7 結論

本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に本剤の安全性、有効性及び PGE_2 放出を検討した。

医学的又は産科的適応として分娩誘発が必要とされた妊娠末期の妊婦の子宮頸管熟化において、本剤の安全性及び有効性が適切に示され、本剤の忍容性は良好で、子宮頸管熟化及び分娩誘発を必要とする妊娠末期の初産婦において子宮頸管熟化の効果を認めた。

PGE_2 の主要な代謝物である PGE_m の血漿中濃度は子宮頸管熟化の進行とは関連がなかった。関連性が認められない一因として、外因的に投与した PGE_2 と分娩過程で自然に産生される PGE_2 との区別が困難であることが挙げられる。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

6 海外第Ⅱ相試験［101-701試験：参考資料5.3.4.2-3］ 2
6.1 試験方法 2
6.2 結果の要約 5
6.2.1 被験者の内訳 5
6.2.2 解析したデータセット 5
6.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 5
6.2.4 有効性の結果 5
6.2.5 安全性の結果 6
6.2.6 結論 7

表の目次

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要 2

6　海外第Ⅱ相試験［101-701 試験：参考資料 5.3.4.2-3］

標題：分娩誘発が必要な子宮頸管熟化不全と診断された妊婦に対する子宮頸管熟化剤としてのジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり及び取り出し用ネットなし）からの PGE_2 の放出に関する比較試験

6.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • 子宮頸管熟化不全〔ビショップスコア（BS）が 4 点以下〕の初産婦を対象とした分娩誘発前の子宮頸管熟化におけるプロスタグランジン E_2（PGE_2）10 mg を含むジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり、及び取り出し用ネットなし）（以下、本剤）の *in vitro* 及び *in vivo* での放出特性、及び有効性、安全性を検討する • 取り出し用ネットの有用性を評価する
開発のフェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	単施設、無作為化、非盲検比較試験 本試験では PGE_2 残存量測定のため本剤を 3 つ（治験薬 a、b、c）使用した。 試験参加の同意を文書により取得し、本試験に適格な被験者を取り出し用ネットあり又はネットなしの本剤に無作為に割付けた。ベースラインの医学的、産科的評価及び BS の評価後、本剤（治験薬 a）を後腟円蓋に適用し、同時に 2 つの治験薬 b 及び c を 37℃の 0.9%生理食塩水 100 mL を満たした容器にそれぞれ入れた。腟内に適用した治験薬 a は 30 分～12 時間後に取り出し、PGE_2 の残存量測定のために冷凍保管した。 最初に腟内に適用した治験薬 a を取り出した後、生理食塩水に浸けた治験薬 b を取り出して腟内に適用し、合計投与時間が 12 時間になるまで、又は治験薬適用から陣痛発来までのいずれか早い時点まで留置した。この治験薬 b も取り出し後、PGE_2 の残存量測定のため冷凍保管した。 生理食塩水に浸けたもう 1 つの治験薬 c は、最初に腟内に適用した治験薬 a を 30 分から 12 時間後に腟から取り出した際に、生理食塩水から取り出して、PGE_2 の残存量測定のために冷凍保管した。 *in vivo* 及び *in vitro* での PGE_2 放出に加えて、PGE_2 の放出と腟内の pH との相関の有無を確認するために、治験薬を取り出した時点での腟内の pH を測定した。また臍帯血の pH 及びガスも測定した。 治験薬適用から陣痛発来及び胎児娩出まで被験者を観察した。新生児は出生後直ちに小児科医又は小児科の看護師による診察を受けた。本剤の適用及び取り出しの容易性、被験者の本剤に対する認識、局所刺激の有無、及び粘液の量をそれぞれ 4 段階で評価した。

項目	内容
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 18～40 歳の妊婦 2) 妊娠 38 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児である妊婦 4) 初産婦 5) 分娩誘発が必要である医学的又は産科的理由のある妊婦 6) 入院時の BS が 4 点以下の妊婦 7) 破水していない妊婦 8) ノンストレス・テストでリアクティブである妊婦 (2) 除外基準 1) 子宮瘢痕のある妊婦 2) 腟出血が認められる妊婦 3) 発熱が認められる妊婦 4) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーのある妊婦 5) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦 6) 胎児ジストレスが認められる妊婦 7) 陣痛が開始している妊婦 8) 非協力的な妊婦又は同意取得できない妊婦 9) 超音波検査により羊水過多の疑いがある妊婦 10) 心疾患に関連する既往又は身体的所見（例：原発性肺高血圧症、僧帽弁狭窄症及び／又は大動脈狭窄症、特発性肥大性大動脈弁下狭窄症又は PGE_2 の降圧作用が危険性を誘発する恐れのある心臓血管疾患）を有する妊婦 11) アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又はアセトアミノフェンを治験薬適用前 4 時間以内に投与された妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤及び療法は、併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • アスピリン、NSAIDs、アセトアミノフェン（適用前 4 時間から併用禁止とした） • オキシトシン（適用期間中併用禁止とした）
被験者数	目標被験者数：60 例 被験者数の設定根拠：報告なし
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり及び取り出し用ネットなし）（DVI）10 mg
用法・用量	治験薬を後腟円蓋の子宮頸部間近まで適用した。
投与期間	30 分～12 時間

項目	内容
評価項目	(1) 有効性 以下のいずれかに該当した場合を治療成功とした。 • 12 時間の観察期間内に経腟分娩に至る。 • 12 時間の観察期間内に BS が 6 点以上になる。 • 12 時間の観察期間内に BS がベースラインから 3 点以上増加する。 有効性評価項目は以下のとおりとした。 • BS のベースラインからの変化量 • 治験薬適用から陣痛発来までの時間 • オキシトシン必要量 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 • 帝王切開の適用 (2) 安全性 1) 母体 • バイタルサイン • 子宮収縮の主観的／客観的評価 • 臨床検査 • 分娩中の推定出血量 • 有害事象 2) 胎児 • 胎児心拍数 • 胎児ジストレス 3) 新生児 • 臍帯血の血液ガス及び pH • アプガースコア • 新生児評価
統計手法	被験者背景：Student の t 検定 母体に対する有効性：中央値を Wilcoxon の順位和検定で比較した。パーセンテージ（有害事象についても）を 2 x 2 分割表によるχ^2検定又は Fisher の直接確率検定で比較した。 放出速度：両群の放出速度を最小二乗線形回帰を用いて求めた。統計学的な差を認めなかったことからすべてのデータを合算し平均放出速度を求めた。
実施医療機関	米国、1 医療機関
公表文献	なし

項目	内容
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

6.2 結果の要約

6.2.1 被験者の内訳

63 例が登録され、33 例が取り出し用ネットありの膣内留置用製剤（ネットあり群）に、30 例が取り出し用ネットなし（ネットなし群）の膣内留置用製剤に割付けられ、全例が本試験を完了した。

6.2.2 解析したデータセット

63 例を解析対象とした。

6.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的データ及びベースラインの他の基準値の特性でネットあり群及びネットなし群間に差は認められなかった。

6.2.4 有効性の結果

6.2.4.1 主要評価項目

1. 治療成功率

ネットなし群で治療成功した被験者は 87%（26/30 例）、ネットあり群で 73%（24/33 例）であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.2206）。

ネットなし群では 12 例で帝王切開を行った。これらのうち 8 例は治療成功、4 例は不成功と判定された。ネットあり群では 10 例で帝王切開を行った。これらのうち 8 例が治療成功、2 例が不成功と判定された。両群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

2. BS のベースラインからの変化量

12 時間の観察期間内に BS が 6 点以上となった被験者はネットなし群 24 例、ネットあり群 22 例、12 時間の観察期間内に BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者はネットあり群の 1 例であった。

3. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治験薬適用から陣痛発来までの時間（中央値）はネットあり群 11.8 時間、ネットなし群 8.5 時間であり、ネットなし群が短かった。また、治験薬の平均適用時間はネットあり群 10.1 時間と比べて、ネットなし群は 7.8 時間と短かった。なお、この結果は 2 群への不均衡な割付によるものでネットの有無による差ではないと考えられた。これらの違いを考慮すると、治験薬適用から陣痛発来までの時間はネットの有無で分けられた各群間で同程度であった。

4. オキシトシン必要量

オキシトシン投与の必要性についても両群で同程度であった。

5. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（中央値）は、ネットなし群で 24.7 時間、ネットあり群で 25.1 時間であり、両群で同程度であった。

6. PGE_2 放出速度

in vivo での PGE_2 放出速度はネットなし群とネットあり群で同様であった。両群を累積した放出速度は 0.292 mg/h で、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.2616）。膣内の pH と *in vivo* での PGE_2 放出に一貫した関連性はなく、両群間で膣内の pH に統計学的な有意差は認められなかった。また、臍帯血ガス及び pH についても両群間で意味のある差は認められなかった。

7. ネットの容易性

膣内に本剤を適用する際の容易性に取り出し用ネットの有無による差はなかった。ネットなし群の 30 例のうち、11 例で本剤の取り出しがやや難しい、又はとても難しいと評価された。ネットあり群では本剤の取り出しに問題があるとされた被験者はいなかった。

6.2.5 安全性の結果

6.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤をネットなしで適用した被験者は 30 例、ネットありで適用した被験者は 33 例の計 63 例に治験薬を適用した。

平均適用時間はネットなし群 7.8 時間、ネットあり群 10.1 時間であった。

6.2.5.2 有害事象

1. 有害事象の概要

有害事象の発現率は、ネットなし群 70%（21/30 例）、ネットあり群 73%（24/33 例）であり、有害事象の発現率に両群間の差は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、ネットなし群 20%（6/30 例）、ネットあり群 9%（3/33 例）であり、副作用の発現率はネットなし群が高かった。

2. 有害事象及び副作用

本剤適用中に副作用として、ネットなし群に子宮過剰刺激が 3 例、下痢が 1 例に、ネットあり群に発熱が 3 例に発現した。本剤適用中に発現した有害事象又は副作用の割合について、両群間に統計学的な有意差は認めなかった。

本剤抜去後の副作用として、ネットなし群に発熱及び墜落分娩が各 1 例に発現し、ネットあり群では認められなかった。本剤抜去後に発現した有害事象又は副作用の割合について、両群間に統計学的な有意差は認めなかった。

本剤適用中に胎児の有害事象は認められなかった。本剤抜去後に、胎児 26 例に 31 件（ネットなし群で 12 件、ネットあり群で 19 件）の有害事象が認められた。全ての事象は、治験薬との因果関係は否定された。両群に統計学的な有意差は認めなかった。

アプガースコア 1 分値が低値であった新生児異常が、ネットなし群 2 例、ネットあり群 8 例の計 10 例に報告された。いずれも治験薬との因果関係は否定された。両群に統計学的な有意差は認めなかった。

6.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

試験期間中に死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

6.2.5.4 臨床検査

試験期間中、臨床的に問題となる臨床検査項目の変動は認められなかった。

6.2.6 結論

子宮頸管熟化不全の被験者を対象に本剤（ネットあり又はネットなし）の有効性及び安全性を検討した。

ネットの有無は本剤の *in vivo* 及び *in vitro* での PGE_2 放出に影響を与えず、治療成功率、その他の産科的パラメータ、安全性についてもネットあり群及びネットなし群の両群間に差は認められなかったが、ネットは本剤の取り出しの容易性に優れていた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

7 海外第Ⅱb相試験［PRO-001試験：参考資料5.3.4.2-4］ 2
7.1 試験方法 2
7.2 結果の要約 4
7.2.1 被験者の内訳 4
7.2.2 解析したデータセット 4
7.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 5
7.2.4 有効性の結果 5
7.2.5 安全性の結果 6
7.2.6 結論 6

表の目次

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要 2

7　海外第Ⅱb 相試験［PRO-001 試験：参考資料 5.3.4.2-4］

標題：子宮頸管熟化不全と診断された分娩誘発中の妊婦に対する子宮頸管熟化における *in vivo* でのジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）からの PGE_2 放出：探索的非盲検試験

7.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • 子宮過剰収縮を伴う過量放出の可能性を除外するために、ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（以下、本剤）適用後最初の数時間から 24 時間において予め決めた時間間隔で *in vivo* での制御型のプロスタグランジン E_2（PGE_2）の放出を確認する 副次目的 • 破水後の高 pH 及び体温の PGE_2 放出速度への影響を被験者のサブグループ別に評価する • 適用後の血漿中プロスタグランジン E_2 代謝物（PGE_m）濃度及び PGE_2 濃度の関連を評価する
開発のフェーズ	第Ⅱb 相
試験デザイン	単施設、探索的非盲検試験 試験参加の同意を文書により取得し、本試験に適格と判断された被験者に分娩室にて 1 回のみ本剤を適用した。本剤を後膣蓋円に適用し、30 分～24 時間の予め決められた時間で取り出した（30 分、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、20、24 時間）。本剤は取り出した後、PGE_2 の残存量測定のために冷凍保管された。 子宮頸管熟化及び安全性をモニタリングした。本剤適用前、適用後抜去まで 4 時間ごとに、体温測定及び血漿中 PGE、PGE_m 測定のために母体から採血した。本剤適用前及び抜去時、及び破水後直ちに膣内の pH を測定した。BS は本剤適用前、適用後 8、12 時間時点、抜去後で評価した。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 18 歳以上の妊婦 2) 単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 満期妊娠が 3 回未満の妊婦 5) 治験薬適用時の BS が 6 点以下の妊婦

項目	内容
	6) 本試験への参加について、自由意志により文書又は口頭により同意の得られた妊婦 7) 満期妊娠（妊娠 37 週以上）の妊婦 (2) 除外基準 1) 年齢 18 歳未満の妊婦 2) 多胎妊娠の妊婦 3) 胎位異常の妊婦 4) 満期妊娠が 3 回以上の妊婦 5) 治験薬適用時の BS が 6 点を上回る妊婦 6) 陣痛が開始している妊婦 7) 胎児ジストレスが認められる、又は疑いがある妊婦 8) 児頭骨盤不適合の疑いがある妊婦 9) PG に対するアレルギーの既往又はその疑いがある妊婦 10) 喘息（成人での再発のない小児喘息は除く）又は緑内障の既往がある妊婦 11) 治験薬適用前 4 時間以内にアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を投与された妊婦 12) PGE_2 の降圧作用が過度に危険性を及ぼす恐れのある心疾患又は心血管疾患を有する妊婦 13) 治験責任（分担）医師が、後天性免疫不全症候群（AIDS）、性感染症、又は肝炎を含む血液又は体液から感染を伝播する危険性があると判断した妊婦
併用禁止薬	(1) 併用禁止薬 • オキシトシン • 子宮収縮抑制薬 • 他のプロスタグランジン（PG）製剤
被験者数	目標被験者数：65 例 被験者数の設定根拠： 本試験は探索的試験のため統計的な被験者数の算定は実施しなかった。本剤適用後 PGE_2 残量確認の各測定時間で 5 例、計 65 例を組入れることを計画した。
治験薬	ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg
用法・用量	市販の Propess®1 つを後膣円蓋に横向きに適用した。
投与期間	最長 24 時間

項目	内容
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • PGE_2 残存量 2) 副次評価項目 • 体温 • 腟内 pH • BS • 血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGE_m 濃度 (2) 安全性 • 分娩監視装置によるモニタリング • 脈拍、血圧 • 有害事象 子宮筋運動亢進、子宮収縮運動亢進、分娩時子宮運動亢進及び子宮収縮亢進を子宮過剰刺激と定義した。
統計手法	全被験者を一覧にし、要約統計量とともに示した。 主要評価項目（PGE_2 残存量）については、PGE_2 残存量及び時間の関係の線形性を評価するため回帰分析が適切であると考えられた。回帰の有意性を検定するために、回帰直線の傾きを求めた。また、回帰直線の 95%信頼区間（CI）を算出した。モデル（残差分析）の妥当性を確認した。 破水した被験者をサブグループとして、放出速度を解析した。破水時の腟内の pH を測定した。これらの被験者のデータは一覧にし、個別に記載した。正式な統計学的検定は実施していない。体温と PGE_2 放出の関連を検討した。 ベースラインの臨床検査値については要約統計量を示した。また基準値を外れた被験者について報告した。解析は All Patients Treated（APT）及び Per Protocol（PP）の両方の解析対象集団で実施した。
実施医療機関	スウェーデン、1 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

7.2 結果の要約

7.2.1 被験者の内訳

本試験に 68 例を組入れ、そのうち 2 例が中止例（本剤の脱落）として取扱われた。

7.2.2 解析したデータセット

治験実施計画書からの重大な逸脱は認めず、ITT 及び PP 集団ともに 68 例となった。

7.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT の平均年齢は 29 歳、平均身長は 168 cm、体重 85.7 kg であった。ベースラインの平均 BS は初産婦で 2.9 点、経産婦で 3.4 点、平均妊娠期間は 39.8 週であった。

7.2.4　有効性の結果

7.2.4.1　主要評価項目

1. PGE_2 残存量

1. 破水前の被験者

破水していない被験者 46 例の PGE_2 放出量は時間に比例しており相関係数は 0.95 であったことから、PGE_2 の放出量は予測可能であることが示された。PGE_2 の放出量は適用時間に対して線形であった。PGE_2 の放出速度は 0.277 mg/h〔95%CI（0.250,0.306）〕で 24 時間維持された。

2. 破水した被験者

PGE_2 放出速度は予測不能であり、破水前の被験者と同時点で比較すると 2 mg 多く放出された。この *in vivo* での結果は、*in vitro* で得られた pH が高い環境下で PGE_2 はより多く溶出されるデータと一致している。血漿中 PGE_2 及び PGF_m のデータは放出速度の増加と一致しなかった。破水した被験者では、PGE_2 がより極性を帯びるため、放出された PGE_2 量の増加分は血中に吸収されにくい可能性がある。pH が高い環境下では、PGE_2 の分解も速まる。破水した被験者では、臨床的な効果を得るためには PGE_2 の投与量を増やす必要があると考えられる。

7.2.4.2　副次評価項目

1. 体温

平均体温は 36.8℃～37.1℃で、PGE_2 放出速度との関連は認めなかった。

2. 腟内 pH

破水前の被験者では適用前の腟内の平均 pH は 4 で、破水時の腟内の平均 pH は 7 であった。破水した被験者では本剤の適用時も抜去時も腟内の pH（中央値）は 6 であった。

3. BS

本剤の適用前から抜去時までの BS のベースラインからの増加量は 3～5 点であった。最大投与時間である 24 時間投与に割付けられた被験者 47 例の治験薬適用から胎児娩出までの時間（中央値）は 12.52 時間（範囲：4.33～41.58 時間）であった。各サブグループの治験薬適用から胎児娩出までの時間は、破水前の初産婦 15 例では 23.05 時間、破水した初産婦 8 例で 15.72 時間、破水前の経産婦 16 例で 8.74 時間、破水した経産婦 8 例で 8.48 時間であった。

4. 血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGF_m 濃度

血漿中 PGE_2 濃度及び血漿中 PGF_m 濃度と放出速度との関連は認められなかった。また放出速度は臨床所見にも関連していなかった。

7.2.5 安全性の結果

7.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤が適用された 68 例の平均適用時間は 5.9 時間（範囲：0.5～24 時間）であった。

7.2.5.2 有害事象

1. 有害事象の概要

有害事象の発現率及び発現件数は母体で 40%（27/68 例）37 件、胎児で 13%（9/68 例）11 件、新生児で 28%（19/68 例）29 件であった。そのうち重篤な有害事象は母体で 2 件、胎児で 3 件、新生児で 6 件であった。死亡は認められなかった。有害事象の種類及び発現率は本剤の安全性プロファイルに一致していた。

2. 有害事象

軽度から中程度の子宮収縮運動亢進または筋緊張亢進が、6 例（8.8%）報告された。全例とも、子宮収縮抑制剤により症状が回復した。これらのうち 1 例のみが治験実施計画書で規定する子宮過剰刺激の基準に該当した。子宮過剰刺激に分類されなかった被験者 1 例が、この基準に該当した。

帝王切開は 68 例中 10 例（15%）あり、破水した 1 例を含め全て初産婦であった。帝王切開の理由は子宮弛緩 4 例、胎児ジストレス 4 例、腰障害の既往 1 例、胎位異常 1 例であった。

7.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象として、母体に分娩後出血が 2 例、胎児に胎児ジストレスが 3 例、新生児に新生児仮死、新生児貧血、気胸、新生児哺乳障害、誤嚥、新生児血小板減少症及び悪心が各 1 例に発現したが、いずれも回復した。

3. その他の重要な有害事象

本剤抜去の 7 分前に中等度の子宮過剰刺激のため 1 例が投与を中止した。

7.2.5.4 分娩監視装置のモニタリング

68 例中 8 例の胎児が分娩監視装置のモニタリングで臨床的に重要と判断された変化を認め、有害事象（胎児心拍数減少、胎児徐脈、胎児一過性徐脈）として報告された。

7.2.6 結論

本試験の *in vivo* の結果より、破水を認めず腟内の pH が 4 の被験者では 24 時間までの PGE_2 放出速度は 0.3 mg/h で線形を示すことが明らかとなった。破水した被験者では破水前の被験者と臨床所見はおおむね同様であるものの、PGE_2 の放出を同時点で比較すると約 2 mg 多く放出されており、予測不能であった。子宮頸管熟化及び分娩誘発の臨床効果は時間当たりの PGE_2 放出量よりも PGE_2 に対する個人の感受性に関連していると考えられる。本剤は、破水の有無に関わらず、子宮頸管熟化のために

経験のある産科医が調節可能で可逆的な方法で PG を漸増投与できる最適な方法であると考えられる。本剤は、患者及び産科医にとって十分受け入れ可能であり、母体及び胎児を慎重にモニタリングすることで有効かつ安全である。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

8 海外臨床薬理試験［L004ZPI/0001試験：参考資料5.3.4.2-5］ 2
8.1 試験方法 2
8.2 結果の要約 4
8.2.1 被験者の内訳 4
8.2.2 解析したデータセット 4
8.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 4
8.2.4 有効性の結果 5
8.2.5 安全性の結果 5
8.2.6 結論 6

表の目次

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要 2

8　海外臨床薬理試験［L004ZPI/0001 試験：参考資料 5.3.4.2-5］

標題：医学的及び／又は産科的適応による分娩誘発においてジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり又は厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）からの最長 24 時間における *in vivo* での PGE_2 放出速度を比較する無作為化試験

8.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • ジノプロストン膣内留置用製剤（以下、本剤）厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり、及び厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットありの最長 24 時間における *in vivo* での放出速度を比較する 副次目的 • 以下の項目について本剤の厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり、及び厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットありを比較する 　• 治験薬適用から陣痛発来までの時間 　• 治験薬適用から胎児娩出までの時間 　• ビショップスコア（BS）がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合 　• オキシトシン投与を必要とした被験者の割合 　• オキシトシンの平均投与量 　• 忍容性（有害事象及び併用薬から評価）
開発のフェーズ	第Ⅳ相
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験 試験参加の同意を文書により取得し、本試験に適格な被験者を本剤厚さ 1.1 mm 取り出し用ネットあり又は厚さ 0.8 mm 取り出し用ネットありのいずれかに無作為に割付けた。本剤は膣内に最大 24 時間留置した。本剤適用後 12～16 時間に分娩していない被験者では BS を再評価した。治験薬適用から陣痛発来までの時間、治験薬適用から胎児娩出までの時間、分娩様式、新生児の出生時体重及びアプガースコアを記録した。すべての有害事象（本剤の適用時から新生児の生後 5 分の評価まで）及び分娩までの併用薬の使用について記録した。本剤は取り出し後、直ちに袋に入れ冷凍し、後にプロスタグランジン E_2（PGE_2）の残存量を測定した。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1)　選択基準 1)　妊娠 37 週以上の妊婦

項目	内容
	2) 年齢 16 歳以上（スコットランド）及び年齢 18 歳以上（英国）の妊婦 3) 単胎妊娠の妊婦 4) 胎児が頭位児の妊婦 5) 治験薬適用時の BS が 6 点以下の妊婦 6) 破水前の妊婦 7) ジノプロストン投与が禁忌でない妊婦（母体及び胎児） 8) 初産婦（出産未経験及び妊娠 13 週以下での流産経験）、経産婦（3 回以下の出産経験及び流産経験） 9) 文書同意の得られる妊婦 (2) 除外基準 1) 帝王切開、他の子宮瘢痕、又は子宮頸管の円錐切除の既往がある妊婦 2) 初産婦で妊娠 13 週を超過した流産経験がある妊婦 3) 満期妊娠が 3 回を超える妊婦 4) 陣痛が開始している妊婦 5) 胎児ジストレスが認められる、又はその疑いがある妊婦 6) 児頭骨盤不適合の疑いがある妊婦 7) PGE_2 に対するアレルギーの既往又はその疑いがある妊婦 8) 喘息（成人での再発のない小児喘息は除く）又は緑内障の既往がある妊婦 9) 治験薬適用前 4 時間以内にアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を投与された妊婦 10) 臨床的に重要な発熱のある妊婦 11) PGE_2 の降圧作用が過度に危険性を及ぼす恐れのある心疾患又は心血管疾患を有する妊婦 12) 治験責任（分担）医師が、後天性免疫不全症候群（AIDS）、性感染症、又は肝炎を含む血液又は体液から感染を伝播する危険性があると判断した妊婦
併用禁止薬	(1) 併用禁止薬 • アスピリン、NSAIDs（適用前 4 時間から併用禁止とした。）
被験者数	目標被験者数：162 例 被験者数の設定根拠： 本剤厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットありと厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットありの同等性を検出力 90%で検証するために必要な被験者数は両側 t 検定、標準偏差 0.128 mg/h と仮定すると各群 81 例であった。
治験薬	ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg
用法・用量	治験薬を後膣円蓋に横向きに適用した。

項目	内容
投与期間	最長 24 時間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • PGE_2 放出速度 2) 副次評価項目 • 治験薬適用から陣痛発来までの時間 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 • BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合 • オキシトシン投与を必要とした被験者の割合 • オキシトシンの平均投与量 (2) 安全性 • 忍容性
統計手法	PG 放出速度を推定するために、原点からの傾きに強制した回帰分析を、治療、実施医療機関及び治療と時間の相互作用（共変量としての時間）の因子を含む共分散分析を用いて実施した。放出速度の差は 90%信頼区間（CI）と共に推定した。本剤（1.1 mm ネットあり）の平均放出速度の±20%範囲内に 90%CI がある場合、同等であると定義した。その他、すべてのデータを治療群ごとに要約統計量を用いて一覧にした。
実施医療機関	英国、4 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

8.2 結果の要約

8.2.1 被験者の内訳

184 例を無作為に割付け、本剤厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり群（以下、0.8 mm 群）90 例及び本剤厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり群（以下、1.1 mm 群）94 例で、中止例はなかった。0.8 mm 群 9 例及び 1.1 mm 群 10 例の計 19 例は PGE_2 の分析の評価対象外とされた。2 例が副次評価から除外された。

8.2.2 解析したデータセット

PGE_2 の評価対象外であった 0.8 mm 群 9 例及び 1.1 mm 群 10 例を除く 0.8 mm 群 81 例、1.1 mm 群 84 例を有効性主要評価項目の対象集団とした。無作為割付された 184 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 2 例を除く 182 例を有効性副次評価項目の対象集団とした。安全性解析対象集団は 184 例とした。

8.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

両群で年齢、妊娠週数、分娩誘発の理由、ベースラインの BS は同様であった。0.8 mm 群の 78%、1.1 mm 群の 67%が初産婦であった。無作為化された全例が分娩に至った。

8.2.4 有効性の結果

8.2.4.1 主要評価項目

1. PGE_2放出速度

PGE_2放出速度は 1.1 mm 群が 0.20 mg/h、0.8 mm 群が 0.27 mg/h であり、0.8 mm 群で統計学的に有意に高く（p=0.0001）、その 90%CI は生物学的同等性を検証する範囲内（–20%～20%）になかったことから、2 つの製剤の生物学的同等性は示されなかった。PGE_2は適用後 24 時間まで放出され続けたが、適用後 12 時間で取り出された本剤の放出速度は、0.8 mm 群 0.33 mg/h、1.1 mm 群 0.27 mg/h であり、適用後 12 時間以降に取り出された本剤の放出速度よりも高かった。

8.2.4.2 副次評価項目

1. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治験薬適用から陣痛発来までの時間は 0.8 mm 群 16.07 時間、1.1 mm 群 18.34 時間であり、1.1 mm 群と比べて 0.8 mm 群が短時間で分娩に至る傾向を認めた。これらの治療効果の差は、経産婦で最も顕著であり、0.8 mm 群 10.70 時間、1.1 mm 群 16.36 時間であった（p=0.05）。しかしながら、陣痛及び分娩の管理に関する施設間の差も結果に影響を与えていた。

2. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（平均値）は 0.8 mm 群 23.22 時間、1.1 mm 群 25.35 時間であり、1.1 mm 群と比べて 0.8 mm 群で短かった。初産婦又は経産婦別の治験薬適用から胎児娩出までの時間についても、0.8 mm 群で短かった。

3. BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合

適用後 12～16 時間で BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者数は、0.8 mm 群（62 例）の初産婦で 35 例、経産婦で 3 例、1.1 mm 群（67 例）の初産婦で 22 例、経産婦で 3 例であり、1.1 mm 群に比べて 0.8 mm 群でより多くの被験者の BS がベースラインから 3 点以上増加した。

4. オキシトシン投与を必要とした被験者の割合

オキシトシン投与を必要とした被験者の割合は、0.8 mm 群 60%、1.1 mm 群 69%であり、0.8 mm 群と比べて 1.1 mm 群で多かった。

5. オキシトシンの平均投与量

オキシトシンの平均投与量は、0.8 mm 群 7.9 IU、1.1 mm 群 7.5 IU であり、1.1 mm 群と比べて 0.8 mm 群がわずかに高かったが、中央値は 0.8 mm 群 3.7 IU、1.1 mm 群 5.8 IU であった。0.8 mm 群の平均値が高かった要因として、投与量が 66.7 IU であった 1 例によるものと考えられた。

8.2.5 安全性の結果

8.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）が適用された 90 例、本剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）が適用された 94 例を安全性解析対象集団とした。

平均適用時間は 0.8 mm 群 11.96 時間、1.1 mm 群 13.47 時間であった。

8.2.5.2 有害事象

有害事象は、0.8 mm 群では 90 例中 41 例に 66 件、1.1 mm 群では 94 例中 31 例に 47 件発現した。

母体については、0.8 mm 群 10 例に 13 件、1.1 mm 群 5 例に 6 件の事象が発現した。そのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は、0.8 mm 群の 8 件、1.1 mm 群の 2 件であり、最も高頻度に発現した副作用は 0.8 mm 群に認められた悪心及び嘔吐 3 件であった。また、子宮過剰刺激が 0.8 mm 群に 1 件認められた。

胎児については、0.8 mm 群 30 例に 39 件、1.1 mm 群 20 例に 25 件の事象が発現した。最も高頻度に発現した副作用は胎児心拍数異常で、0.8 mm 群で 3 件（3%）、1.1 mm 群で 2 件（2%）であった。胎児ジストレスは 0.8 mm 群で 2 件（2%）、1.1 mm 群で 1 件（1%）であった。

新生児については、0.8 mm 群 12 例に 14 件、1.1 mm 群 16 例に 16 件の事象が発現した。最も高頻度に発現した副作用は新生児呼吸抑制で 0.8 mm 群で 2 件（2%）であった。

本試験で発現した副作用の発現率は既存の製剤と同様か、又は低かった（本剤のデータシートでは胎児ジストレスの頻度は 3.8%）。適用後 12 時間以内と比較して適用後 12～24 時間までの副作用の発現率は低かった。

8.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、0.8 mm 群 9 例に 12 件、1.1 mm 群 7 例に 7 件発現した。そのうち 17 件は帝王切開による入院期間の延長であった。0.8 mm 群の 1 例に発現した心停止及び新生児呼吸抑制は、生命を脅かす事象により重篤な有害事象と判断された。

8.2.5.4 他の安全性評価

治験薬抜去の最も多かった理由は、陣痛発来で 0.8 mm 群 32 例、1.1 mm 群 31 例、次いで多かった理由は破水で 0.8 mm 群 25 例、1.1 mm 群 32 例に認められた。帝王切開は、0.8 mm 群 16 例、1.1 mm 群 17 例に認められた。新生児のアプガースコア 1 分値が 8 点以上であった新生児は 0.8 mm 群及び 1.1 mm 群で各 69 例であったが、アプガースコア 5 分値では、0.8 mm 群の 2 例（5 及び 6 点）を除き全新生児で 8 点以上であった。

8.2.6 結論

PGE_2 10 mg を含有する膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり、及び厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）から、適用後 24 時間にわたり PGE_2 が放出されることを確認した。PGE_2 の放出は 0.8 mm 群でより速く、2 つの製剤は生物学的に同等とは認められなかった。1.1 mm 群に比べて 0.8 mm 群で分娩経過が短かった。分娩誘発及び陣痛の管理は治験薬適用から胎児娩出までの時間に大きく影響を及ぼすものであると考えられた。したがって、異なる製剤により、本剤が積極的な分娩誘発又は慎重な分娩誘発のいずれにも適用可能であるということが示された。両群とも忍容性は良好であり、放出速度の差による分娩時間、出産の状況、新生児の転帰への影響はなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

9 国内臨床薬理試験［63-PG-CP-01試験：参考資料5.3.4.2-6］ 2
9.1 試験方法 2
9.2 結果の要約 6
9.2.1 被験者の内訳 6
9.2.2 解析したデータセット 6
9.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 6
9.2.4 有効性の結果 6
9.2.5 安全性の結果 7
9.2.6 結論 9

表の目次

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要 2
表 2.7.6.9-2 子宮頸管熟化不全の改善状況 7
表 2.7.6.9-3 総合的安全性（安全性解析対象集団） 9

9　国内臨床薬理試験［63-PG-CP-01 試験：参考資料 5.3.4.2-6］

標題：ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）　[redacted]-63）の臨床薬理試験：薬物動態試験

9.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • 子宮頸管熟化不全と診断された妊娠末期の妊婦における、ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（以下、[redacted]-63 注））の薬物動態、並びに有効性と安全性を検討する 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤の開発権を保有していた企業で定められた治験薬番号[redacted]-63 を名称として用いた。
開発のフェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験 本試験に適格な妊婦から試験参加の同意を文書により取得した。アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）（長時間作用型製剤の場合は 2 日間、例：ピロキシカム）及びアセトアミノフェンを投与している場合は適用前 4 時間、プラステロン硫酸（デヒドロエピアンドロステロンサルフェイト：DHA-S）製剤を投与している場合は適用前 1 週間、子宮収縮抑制薬を投与している場合は 2 日間の washout 期間を設けた。 [redacted]-63 適用前 30 分間を前観察期間とした。[redacted]-63 を後腟円蓋内に 12 時間適用し、最初の 2 時間は臥位を保ち、その後は可能な限り臥位を保つこととした。 [redacted]-63 抜去後 12 時間を追跡期間とした。追跡期間終了から出産完了までを後観察期間とした。試験期間中、血漿中プロスタグランジン E_2 代謝物（PGE_m）濃度、BS、有害事象、その他を測定又は観察し、薬物動態、子宮頸管熟化不全の改善状況、及び総合的安全性を評価した。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 20～40 歳である妊婦 2) 妊娠 37 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 子宮頸管熟化を必要とする妊婦 4) 胎児が頭位児である妊婦 5) 初産婦又は 3 回以下の経産婦 6) BS 4 点以下の妊婦 7) ノンストレス・テストでリアクティブである妊婦 8) 入院している妊婦

項目	内容
	9) 同意の能力がある妊婦 (2) 除外基準 1) 狭骨盤、児頭骨盤不適合、異常胎位（例：骨盤胎位、前置胎盤、胎盤早期剥離、その他）を有する妊婦 2) 胎児ジストレス（例：心拍数減少、遅発一過性徐脈、変動一過性徐脈）が認められる妊婦 3) 子宮に瘢痕（帝王切開又は他の理由により）のある妊婦 4) 緑内障又は眼圧上昇の既往を有する妊婦 5) 喘息（成人後に再発しなかった小児喘息は除く）の既往を有する妊婦 6) 体温が 38℃以上の妊婦 7) 心疾患に関連する既往又は身体的所見（例：原発性肺高血圧症、僧帽弁狭窄症及び／又は大動脈狭窄症、特発性肥大性大動脈弁下狭窄症又はその他、及びプロスタグランジン E_2（PGE_2）が危険性を誘発する恐れのある降圧作用のある心臓血管疾患）を有する妊婦 8) プロスタグランジン（PG）によるアレルギーの既往を有する妊婦 9) 超音波診断により羊水過多の疑いのある妊婦 10) 破水した妊婦 11) 自然性器出血の見られる妊婦 12) 10 分区画内に 1 回以上の子宮収縮の見られる妊婦 13) 骨盤内炎症性疾患を有する妊婦 14) 腟炎の治療を要する妊婦 15) 治験薬適用前 4 時間以内にアスピリン、NSAIDs（長時間作用型製剤の場合は 2 日間以内、例：ピロキシカム）又はアセトアミノフェンを投与された妊婦 16) 治験薬適用前 2 日以内に子宮収縮抑制薬を使用した妊婦 17) PG 又はオキシトシンを投与されている妊婦 18) 1 週間以内に妊娠に関連して DHA-S 製剤を投与された妊婦 19) 分娩誘発のため器械的子宮頸管熟化処置（例：ラミナリア、メトロイリーゼ、ブジー挿入法）を実施された妊婦 20) 母体又は胎児に分娩による有害事象となる医学的に重篤な症状が見られる場合
併用禁止薬	以下に示す薬剤及び療法は、適用後 24 時間まで併用を禁止した。併用が必要な場合は、有効性評価終了後に併用可能とした。なお、未承認薬は試験期間中の併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • 適用前 4 時間以内からアスピリン、NSAIDs（ピロキシカムなどの長時間作用型製剤は適用前 2 日間から併用禁止とした）及びアセトアミノフェンを併用禁止とした

項目	内容
	• 子宮収縮抑制薬（リトドリン塩酸塩、イソクスプリン塩酸塩、硫酸マグネシウム） • オキシトシン（併用が必要な場合、[redacted]-63 抜去後 30 分以上の間隔を空けて併用可能とした。） • PG〔PGE_2、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$（$PGF_{2\alpha}$）〕 • DHA-S 製剤 • 未承認薬 • [redacted]-63 の薬理作用に影響を及ぼす可能性のある製剤 (2) 併用禁止療法 • ラミナリア • 卵膜用手剥離 • メトロイリーゼ • 人工破膜 • ブジー挿入法 • [redacted]-63 の薬理作用に影響を及ぼす可能性のある療法
被験者数	目標被験者数：10 例 被験者数の設定根拠： 海外の臨床試験を参考に被験者数を設定した。101-601 試験の被験者数は、適用時間別に各 3 例であり、血漿中 PGE_m 濃度の測定結果のばらつき及び中止・脱落の可能性を考慮して、本試験では目標被験者数を 10 例とした。
治験薬	[redacted]-63 は、PGE_2 10 mg を含有する平たい薄板（スラブ）状の親水性ポリマーと、取り出し用ネットとで構成されている。[redacted]-63 の親水性ポリマー部は両端に丸みを持たせた長方形の厚さ 0.8 mm の板状であり、取り出し用ネットは全長 300 mm のネット状である。
用法・用量	[redacted]-63（PGE_2 10 mg を含有）は適用前に室温に戻し、腟鏡を用いて、後腟円蓋の子宮頸部間近までしっかりと挿入した。被験者には適用後 2 時間、臥位を保たせた。その後もできるだけ長く臥位を保つことが望ましいこととした。取り出し用ネットの余分な部分は切断して適切な長さにするか、若しくは、必要に応じて大腿の内側に貼付けた。
投与期間	12 時間

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>(1) 有効性
1) 主要評価項目
• 子宮頸管熟化不全の改善状況（BS で評価）
<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="11">抜去時</td></tr>
<tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>≥9</td></tr>
<tr><td rowspan="5">適用前</td><td>0</td><td>変化なし</td><td colspan="3">やや改善</td><td colspan="3">改善</td><td colspan="3">顕著に改善</td><td>顕著に改善</td></tr>
<tr><td>1</td><td></td><td>変化なし</td><td colspan="3">やや改善</td><td colspan="3">改善</td><td colspan="3">顕著に改善</td><td>顕著に改善</td></tr>
<tr><td>2</td><td></td><td></td><td>変化なし</td><td colspan="3">やや改善</td><td>改善</td><td colspan="3">改善</td><td>顕著に改善</td></tr>
<tr><td>3</td><td></td><td></td><td></td><td>変化なし</td><td colspan="2">やや改善</td><td colspan="3">改善</td><td>顕著に改善</td></tr>
<tr><td>4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>変化なし</td><td>やや改善</td><td colspan="3">改善</td><td>顕著に改善</td></tr>
</table>
適用前と適用後 12 時間（抜去時）の BS の比較により評価した。適用後 12 時間以内に経腟分娩が起こった場合、スコアは満点の 13 点とした。抜去時の BS を判定できなかった場合、子宮頸管熟化不全の改善状況は判定不能とした。
• 血漿中 PGE_m 濃度
• PGE_2 放出量及び PGE_2 放出速度
2) 副次評価項目
• BS のベースラインからの変化量
• 陣痛及び分娩の臨床経過（治験薬適用から陣痛発来までの時間、治験薬適用から胎児娩出までの時間）
(2) 安全性
• 有害事象
2 分以上持続する子宮収縮を子宮筋過緊張とし、10 分区画内に 5 回以上発現する子宮収縮を子宮収縮運動亢進とした。
• 副作用
• 臨床検査
• バイタルサイン
• 分娩監視装置による評価
• 身体的所見
• 総合的安全性（1. 安全性に問題なし、2. 安全性にやや問題あり、3. 安全性に問題あり、4. 安全性に重度の問題あり、5. 判定不能）</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>(1) 主要評価項目</td></tr>
</table>

項目	内容
	血漿中 PGE_m 濃度の時間的推移、PGE_2 残存量、子宮頸管熟化不全の改善状況及び総合的安全性を主要変数とした。子宮頸管熟化不全の改善状況の評価では、「顕著に改善」又は「改善」と判定された被験者を改善症例として扱うものとし、改善率の算出及び解析を行った。改善率の分母は、子宮頸管熟化不全の改善状況の評価対象に含めた被験者数とした。 総合的安全性の評価では、「安全性に問題なし」と判定された被験者を安全症例として扱うものとし、安全率の算出及び解析を行った。安全率の分母は、総合的安全性の評価対象に含めた被験者数とした。 (2) 副次評価項目 副次変数は、BS のベースラインからの変化量、分娩の臨床経過、分娩時の所見及びその他とし、探索的に検討した。 (3) 解析方法 適用前と適用後の比較では、対応のある t-検定、Wilcoxon の符号付き順位検定、その他の手法を用い、探索的な評価を行った。統計的検定は両側検定とし、有意水準 α=0.05 とした。
実施医療機関	日本、4 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

9.2 結果の要約

9.2.1 被験者の内訳

本試験には 9 例登録し、[redacted]-63 を適用した。そのうち、2 例が副作用発現（胎児ジストレス及び胎児心拍減少）のためそれぞれ適用後 2 時間 50 分及び 7 時間 34 分に適用中止し、1 例が治験責任（分担）医師の判断により適用後 10 時間に中止した。

[redacted]-63 を治験実施計画書の規定通り 12 時間適用し試験完了した被験者は 4 例、12 時間の適用期間中に経腟分娩となった被験者が 2 例であった。経腟分娩となった 2 例は完了例として取扱った。

9.2.2 解析したデータセット

[redacted]-63 を適用した 9 例を安全性解析対象集団とし、適用時間が 6 時間未満で[redacted]-63 抜去時の血漿中 PGE_m 濃度が測定されていない 1 例を除く 8 例を有効性解析対象集団とした。

9.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団 8 例の平均年齢は 30.1 歳、34 歳以下が 7 例、35 歳以上が 1 例であった。妊娠週数は 41 週が 4 例、39 週及び 40 週が各 2 例であった。初産婦が 6 例、経産婦（1 回）が 2 例であった。ベースラインの BS は 0 点が 3 例、2 点及び 3 点が各 2 例であった。

9.2.4 有効性の結果

9.2.4.1 主要評価項目

1. 子宮頸管熟化不全の改善状況

子宮頸管熟化不全の改善状況を表 2.7.6.9-2 に示した。

有効性解析対象集団 8 例全例が「顕著に改善」又は「改善」と判定され、改善率は 100%であった。

表 2.7.6.9-2　子宮頸管熟化不全の改善状況

	顕著に改善	改善	やや改善	変化なし	判定不能	計
初産	2 (33.3)	4 (66.7)	0	0	0	6 (100)
経産	2 (100)	0	0	0	0	2 (100)
計	4 (50.0)	4 (50.0)	0	0	0	8 (100)

［63-PG-CP-01 試験：添付資料 5.3.4.2-6 Table 8.4 1 1］から引用

2. 血漿中 PGE_m 濃度

血漿中 PGE_m 濃度は適用後 1 時間の時点から増加を示し、適用後 4 時間には 1000 pg/mL を上回り、さらに適用後 12 時間まで高い値で推移した。

血漿中 PGE_m 濃度と BS との間の相関係数は r=–0.5305、血漿中 PGE_m 濃度と子宮収縮回数との間の相関係数は r=–0.8503 であった。また、副作用を発現した被験者において、副作用が現れた時点に最も近い時点で血漿中 PGE_m 濃度又は C_{max} が高値を示すことを示唆する傾向は見られなかった。

3. PGE_2 放出量及び PGE_2 放出速度

PGE_2 放出速度を、適用時間と PGE_2 放出量の関係を表わす回帰直線の傾きを用いて評価した。その結果、放出速度は 0.359 mg/h であった。海外の臨床試験で報告されている放出速度は 0.345 mg/h であり、本試験の結果とほぼ同様であった。また、子宮収縮回数と PGE_2 放出量との間の相関係数は r=–0.6660、子宮収縮回数と PGE_2 放出速度との間の相関係数は r=–0.0678 であった。

9.2.4.2　副次評価項目

1. BS のベースラインからの変化量

BS は適用後 6 時間からベースラインと比べて有意に増加した。経産婦 2 例の BS は、初産婦 6 例の BS と比べて早期に増加した。

2. 分娩の臨床経過及び分娩時の所見

治験薬適用から陣痛発来までの時間（平均値±SD）は、初産婦で 21.49±25.75 時間、経産婦で 2.58±2.12 時間、治験薬適用から胎児娩出までの時間はそれぞれ 26.99±4.79 時間及び 7.95±0.42 時間であった。

9.2.5　安全性の結果

9.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

[redacted]-63 が適用された 9 例を安全性解析対象集団とした。[redacted]-63 の適用時間は、12 時間以上（12 時間 0～5 分）が 4 例、8～9 時間が 2 例、6～7 時間が 2 例、0～5 時間（2 時間 50 分）が 1 例であった。

9.2.5.2　有害事象

有害事象の発現率及び発現件数は 66.7%（6/9 例）15 件、重症度別の発現件数は、軽度 7 件、中等度 6 件及び重度 2 件であった。副作用の発現率及び発現件数は 55.6%（5/9 例）10 件であり、重症度別の発現件数は、軽度 4 件、中等度 5 件及び重度 1 件であった。重度の副作用は胎児ジストレスであり重篤な有害事象と判断された。いずれの事象も適用期間中又は中止後に回復した。

最も発現頻度の高かった有害事象は器官大分類（SOC）別では「妊娠、産褥および周産期の状態」の 6 件、次いで「臨床検査」3 件であった。

基本語（PT）別で 2 件以上に発現した有害事象は、子宮筋過緊張、子宮収縮運動亢進、胎児ジストレス及び胎児心拍減少でありいずれも子宮収縮に関連した事象であった。これらの事象は、3 例に発現しており、いずれも [redacted]-63 との因果関係は否定されなかった。

9.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象として胎児ジストレスが 1 例に発現した。当該被験者は帝王切開を実施し、胎児障害に至る危険性を有したことから重篤と判断され、[redacted]-63 との因果関係も「明らかに関連あり」と判断された。

3. 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象として、胎児心拍減少、胎児ジストレス及び子宮収縮運動亢進が各 1 例に発現した。各 1 例に発現した胎児心拍減少及び胎児ジストレスについては、臍帯巻絡に起因するものであり [redacted]-63 との因果関係は否定された。1 例に発現した子宮収縮運動亢進については [redacted]-63 抜去後 4 時間に認められており、[redacted]-63 との因果関係は「多分関連なし」と判断された。

9.2.5.4　臨床検査値

試験期間中、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目について、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。

9.2.5.5　バイタルサイン

試験期間中、適用後 2 時間の体温上昇を除き、ベースラインから臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

9.2.5.6　分娩監視装置による評価

子宮収縮回数は [redacted]-63 適用後 1 時間から増加し、適用後 4 時間で有意に増加した（対応のある t 検定、p=0.0238）。また、子宮収縮回数が 10 分区画内に 0 回の被験者は経時的に減少し、適用後 7 時間で全例に子宮収縮が認められた。子宮収縮回数が 10 分区画内に 1 回に到達する時間（平均±SD）は 3.9±2.7 時間であった。子宮収縮回数と PGE_2 放出量との相関係数は r=–0.6660、子宮収縮回数と PGE_2 放出速度との相関係数は r=–0.0678 であった。

胎児心拍数は適用後 1、4 及び 12 時間で有意に増加したが、基準値内での変動であった。

9.2.5.7　総合的安全性

総合的安全性を表 2.7.6.9-3 に示した。

安全率（「安全性に問題なし」の被験者の割合）は 44.4%であった。また、分娩に悪影響を及ぼすと考えられる副作用として、胎児ジストレス、子宮筋過緊張、子宮収縮運動亢進、胎児心拍減少が計 3 例の被験者に発現した。

表 2.7.6.9-3　総合的安全性（安全性解析対象集団）

	問題なし	やや問題あり	問題あり	重度の問題あり	判定不能	計
初産	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	0	0	7 (100)
経産	2 (100)	0	0	0	0	2 (100)
計	4 (44.4)	4 (44.4)	1 (11.1)	0	0	9 (100)

［63-PG-CP-01 試験：添付資料 5.3.4.2-6 Table 9.6 1］から引用

9.2.6　結論

子宮頸管熟化不全の被験者を対象に[redacted]-63 の薬物動態、有効性及び安全性を検討した。妊娠 37 週以上の被験者 9 例を本試験に登録した。

薬物動態の評価では、有効性解析の対象となった 8 例において、血漿中 PGE_m 濃度は適用後 1 時間の時点から増加を示した。適用後 4 時間には 1000 pg/mL を上回り、さらに適用後 12 時間まで高い値で推移した。このような濃度の増加は[redacted]-63 に起因するものであると考えられた。血漿中 PGE_m 濃度と BS の相関、血漿中 PGE_m 濃度と副作用の相関、及び血漿中 PGE_m 濃度と子宮収縮回数の相関は認められなかった。

したがって、本試験で観察された範囲の濃度は、有効性及び安全性の予測因子とはならないと考えられた。また、PGE_2 放出速度は 0.359 mg/h であり、海外の臨床試験で報告された値とほぼ同じであった。

有効性の評価では、有効性解析対象集団 8 例において、BS は適用後 6 及び 12 時間の時点で有意な増加を示しており、適用後 12 時間の時点では 6 点を上回った。子宮頸管熟化不全の改善状況は全例が「改善」又は「顕著に改善」と判定された。以上の結果より、[redacted]-63 は子宮頸管熟化剤として有効であると考えられる。

安全性に関しては、安全性解析対象集団 9 例中 5 例に副作用が発現し、総合的安全性の評価による安全率（「問題なし」と判定された被験者の割合）は 44.4%であった。分娩に悪影響を及ぼすと考えられる副作用として、胎児ジストレス、子宮筋過緊張、子宮収縮運動亢進、胎児心拍減少が 3 例に発現した。

また、全例で子宮収縮回数の増加が認められ、PGE_2 の子宮収縮活性がその原因であると考えられた。しかし、子宮収縮回数と PGE_2 放出量、子宮収縮回数と PGE_2 放出速度、及び子宮収縮回数と血漿中 PGE_m 濃度に明らかな相関は認められなかった。

以上より、本試験では、子宮頸管熟化不全に対する[redacted]-63 の有効性が示された。だが一方、分娩に悪影響を及ぼすと考えられる副作用も認められた。したがって、[redacted]-63 の使用は厳重な観察下で行う必要があると考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

10 国内臨床薬理試験［63-PG-CP-02試験：参考資料5.3.4.2-7］ 2
10.1 試験方法 2
10.2 結果の要約 6
10.2.1 被験者の内訳 6
10.2.2 解析したデータセット 6
10.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 6
10.2.4 有効性の結果 6
10.2.5 安全性の結果 7
10.2.6 結論 8

表の目次

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要 2

10　国内臨床薬理試験［63-PG-CP-02 試験：参考資料 5.3.4.2-7］

標題：ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）　[redacted]-63）の臨床薬理試験：放出特性試験

10.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • 子宮頸管熟化不全と診断された妊娠末期の妊婦における、ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（以下、[redacted]-63 注））の放出特性、並びに有効性と安全性を検討する 注）本試験ではジノプロストン膣内留置用製剤の開発権を保有していた企業で定められた治験薬番号[redacted]-63 を名称として用いた。
開発のフェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検試験 本試験に適格な妊婦から試験参加の同意を文書により取得した。アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）（長時間作用型製剤の場合は 2 日間、例：ピロキシカム）及びアセトアミノフェンを投与している場合は適用前 4 時間、プラステロン硫酸（デヒドロエピアンドロステロンサルフェート：DHA-S）製剤を投与している場合は適用前 1 週間、子宮収縮抑制薬を投与している場合は 2 日間の washout 期間を設けた。 [redacted]-63 適用前 30 分間を前観察期間とした。[redacted]-63 を後腟円蓋内に 1、2、4、8 又は 12 時間適用し、最初の 2 時間は臥位を保ち、その後は可能な限り臥位を保つこととした。 [redacted]-63 抜去後 12 時間を追跡期間とした。追跡期間終了から出産完了までを後観察期間とした。試験期間中、プロスタグランジン E_2（PGE_2）放出量、ビショップスコア（BS）、有害事象、その他を測定又は観察し、放出特性、子宮頸管熟化不全の改善状況、及び総合的安全性を評価した。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 20～40 歳である妊婦 2) 妊娠 37 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 子宮頸管熟化を必要とする妊婦 4) 胎児が頭位児である妊婦 5) 初産婦又は 3 回以下の経産婦 6) BS 4 点以下の妊婦 7) ノンストレス・テストでリアクティブである妊婦 8) 入院している妊婦

項目	内容
	9) 同意の能力がある妊婦 (2) 除外基準 1) 狭骨盤、児頭骨盤不適合、胎位異常（例：骨盤胎位、前置胎盤、胎盤早期剥離、その他）を有する妊婦 2) 胎児ジストレス（例：心拍数減少、遅発一過性徐脈、変動一過性徐脈）が認められる妊婦 3) 子宮に瘢痕（帝王切開又は他の理由により）のある妊婦 4) 緑内障又は眼圧上昇の既往を有する妊婦 5) 喘息（成人後に再発しなかった小児喘息は除く）の既往を有する妊婦 6) 体温が 38℃以上の妊婦 7) 心疾患に関連する既往又は身体的所見（例：原発性肺高血圧症、僧帽弁狭窄症及び／又は大動脈狭窄、特発性肥大性大動脈弁下狭窄症又はその他、及び PGE_2 の降圧作用が危険性を誘発する恐れのある心臓血管疾患）を有する妊婦 8) プロスタグランジン（PG）によるアレルギーの既往を有する妊婦 9) 超音波診断により羊水過多の疑いのある妊婦 10) 破水した妊婦 11) 自然性器出血の見られる妊婦 12) 10 分区画内に 1 回以上の子宮収縮の見られる妊婦 13) 骨盤内炎症性疾患を有する妊婦 14) 腟炎の治療を要する妊婦 15) 治験薬適用前 4 時間以内にアスピリン、NSAIDs（長時間作用型製剤の場合は 2 日間以内、例：ピロキシカム）又はアセトアミノフェンを投与された妊婦 16) 治験薬適用前 2 日以内に子宮収縮抑制薬を使用した妊婦 17) PG 又はオキシトシンを投与されている妊婦 18) 1 週間以内に妊娠に関連して DHA-S 製剤を投与された妊婦 19) 分娩誘発のため器械的子宮頸管熟化処置（例：ラミナリア、メトロイリーゼ、ブジー挿入法）を実施された妊婦 20) 母体又は胎児に分娩による有害事象となる医学的に重篤な症状が見られる場合
併用禁止薬	以下に示す薬剤及び療法は、適用後 24 時間まで併用を禁止した。併用が必須となる場合は、適用後 12.5 時間以降に併用可能とし、十分なモニタリング下で併用することとした。なお、未承認薬は試験期間中の併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • 治験薬適用前 4 時間からアスピリン、NSAIDs（ピロキシカムなどの長時間作用型製剤は適用前 2 日間から併用禁止とした）及びアセトアミノフェンは併用禁止とした

項目	内容
	• 子宮収縮抑制薬（リトドリン塩酸塩、塩酸イソクスプリン、硫酸マグネシウム） • オキシトシン（併用が必要な場合、[redacted]-63 抜去後 30 分以上の間隔を空けて併用可能とした。） • PG（PGE_2、$PGF_{2\alpha}$） • DHA-S 製剤 • 未承認薬 • [redacted]-63 の薬理作用に影響を及ぼす可能性のある製剤 (2) 併用禁止療法 • ラミナリア • 卵膜用手剥離 • メトロイリーゼ • 人工破膜 • ブジー挿入法 • [redacted]-63 の薬理作用に影響を及ぼす可能性のある療法
被験者数	目標被験者数：30 例 被験者数の設定根拠： 海外の臨床試験を参考に被験者数を設定した。101-701 試験の被験者数は、適用時間（0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間）別に各 3 例計 30 例であった。日本では[redacted]-63 の放出特性を評価するために必要な適用時間は 1、2、4、8 及び 12 時間の 5 群を設定した。測定結果のばらつきを考慮して、本試験では各適用時間の目標被験者数を 6 例、計 30 例とした。
治験薬	[redacted]-63 は、PGE_2 10 mg を含有する平たい薄板（スラブ）状の親水性ポリマーと、取り出し用ネットとで構成されている。[redacted]-63 の親水性ポリマー部は両端に丸みを持たせた長方形の厚さ 0.8 mm の板状であり、取り出し用ネットは全長 300 mm のネット状である。
用法・用量	[redacted]-63（PGE_2 10 mg を含有）は適用前に室温に戻し、腟鏡を用いて、後腟円蓋の子宮頸部間近にしっかりと適用した。被験者には適用後 2 時間、臥位を保たせた。その後もできるだけ長く臥位を保つことが望ましいこととした。取り出し用ネットの余分な部分は切断して適切な長さにする、若しくは、必要に応じて大腿の内側に貼付けた。
投与期間	最長 12 時間

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>(1) 有効性
1) 主要評価項目
• 子宮頸管熟化不全の改善状況（BS で評価）
<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="11">抜去時</td></tr>
<tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>≥9</td></tr>
<tr><td rowspan="5">適用前</td><td>0</td><td>変化なし</td><td colspan="3">やや改善</td><td colspan="3">改善</td><td colspan="3">顕著に改善</td><td>顕著に改善</td></tr>
<tr><td>1</td><td></td><td>変化なし</td><td colspan="3">やや改善</td><td colspan="3">改善</td><td colspan="3">顕著に改善</td><td>顕著に改善</td></tr>
<tr><td>2</td><td></td><td></td><td>変化なし</td><td colspan="3">やや改善</td><td>改善</td><td colspan="3">改善</td><td>顕著に改善</td></tr>
<tr><td>3</td><td></td><td></td><td></td><td>変化なし</td><td colspan="3">やや改善</td><td colspan="3">改善</td><td>顕著に改善</td></tr>
<tr><td>4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>変化なし</td><td>やや改善</td><td colspan="3">改善</td><td>顕著に改善</td></tr>
</table>
適用前と適用後 12 時間（抜去時）の BS の比較により評価した。適用後 12 時間以内に経腟分娩が起こった場合、スコアは満点の 13 点とした。抜去時の BS を判定できなかった場合、子宮頸管熟化不全の改善状況は判定不能とした。
• 血漿中 PGE_m 濃度
• PGE_2 放出量及び PGE_2 放出速度
2) 副次評価項目
• BS の変化量
• 陣痛及び分娩の臨床経過（治験薬適用から陣痛発来までの時間、治験薬適用から胎児娩出までの時間）
(2) 安全性
• 有害事象
2 分以上持続する子宮収縮を子宮筋過緊張とし、10 分区画内に 5 回以上発現する子宮収縮を子宮収縮運動亢進とした。
また、筋緊張亢進又は子宮筋の筋緊張亢進として報告された有害事象を子宮筋過緊張（MedDRA PT）、一過性徐脈を胎児徐脈（MedDRA PT）として集計した。
• 副作用
• 臨床検査
• バイタルサイン
• 分娩監視装置による評価
• 総合的安全性（1. 安全性に問題なし、2. 安全性にやや問題あり、3. 安全性に問題あり、4. 安全性に重度の問題あり、5. 判定不能）</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>(1) 主要変数</td></tr>
</table>

項目	内容
	PGE_2 残存量、血漿 PGE_m 濃度の時間的推移、子宮頸管熟化不全の改善状況、及び総合的安全性を主要変数とした。子宮頸管熟化不全の改善状況の評価では、「顕著に改善」と判定された被験者及び「改善」と判定された被験者を改善症例として扱い、改善率の算出及び解析を行った。改善率の分母は、子宮頸管熟化不全の改善状況の評価対象に含めた被験者数とした。総合的安全性の評価では、「安全性に問題なし」と判定された被験者を安全症例として扱い、安全率の算出及び解析を行った。安全率の分母は、総合的安全性の評価対象に含めた被験者数とした。 (2) 副次変数 副次変数は、BS のベースラインからの変化量、陣痛及び分娩の臨床経過、分娩時の所見及びその他とし、探索的に検討した。 (3) 解析方法 適用前と適用後の比較では、対応のある t-検定、Wilcoxon の符号付き順位検定、その他の手法を用い、探索的な評価を行った。統計的検定は両側検定とし、有意水準 α=0.05 とした。
実施医療機関	日本、8 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

10.2 結果の要約

10.2.1 被験者の内訳

本試験には 30 例登録し、[redacted]-63 を適用した。そのうち、2 例は副作用により適用を中止し、5 例は陣痛発来のため治験責任（分担）医師の判断により適用を中止した。試験を完了した 23 例中 2 例は適用後 12 時間以内に経腟分娩となった。

10.2.2 解析したデータセット

[redacted]-63 を適用した 30 例を安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とした。適用時間別の被験者数は、適用時間 1 時間が 7 例、2 時間が 7 例、4 時間が 10 例、8 時間が 4 例、12 時間が 2 例であった。

10.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団 30 例の平均年齢は 30.8 歳、34 歳以下が 23 例、35 歳以上が 7 例であった。平均妊娠週数は 40.0 週であった。初産婦が 24 例、経産婦が 6 例であった。ベースラインの BS は 2 点が最も多く 10 例、次いで、3 点が 8 例、1 点が 7 例であった。

10.2.4 有効性の結果

10.2.4.1 主要評価項目

1. 子宮頸管熟化不全の改善状況

改善率（「顕著に改善」又は「改善」と判定された被験者の割合）は、適用時間 1 及び 2 時間の被験者で 21.4%（3/14 例）、適用時間 4、8 及び 12 時間の被験者で 68.8%（11/16 例）であった。

2. 血漿中 PGE_m 濃度

血漿中 PGE_m 濃度は、被験者間で大きなばらつきがみられたものの適用後から増加を示した。

血漿中 PGE_m 濃度と BS との間の相関係数は r=0.1660 であり、血漿中 PGE_m 濃度と BS の間に関連性は認められなかった。

3. PGE_2 放出量及び PGE_2 放出速度

適用時間と [redacted]-63 の PGE_2 残量から算出した PGE_2 放出速度は 0.245 mg/h であった。海外の臨床試験で報告されている放出速度は 0.266 mg/h であり、本試験の結果とほぼ同様であった。また、子宮収縮回数と PGE_2 放出量との間の相関係数は r=0.1035、子宮収縮回数と被験者ごとに算出した PGE_2 放出速度との間の相関係数は r=0.0869 であった。

10.2.4.2 副次評価項目

1. BS のベースラインからの変化量

BS は適用後 4 時間までにベースラインから増加した。適用時間が 8 時間及び 12 時間の被験者が少なかったため、適切な値であると考えられなかった。

2. 陣痛及び分娩の臨床経過

治験薬適用から陣痛発来までの時間（平均値±SD）は、適用時間 1 及び 2 時間の初産婦で 34.55±36.85 時間、経産婦で 21.80±24.63 時間、適用時間 4、8 及び 12 時間の初産婦で 25.46±25.39 時間、経産婦で 25.46±33.06 時間、治験薬適用から胎児娩出までの時間は、適用時間 1 及び 2 時間の初産婦で 36.88±24.37時間、経産婦で25.49±31.13時間、適用時間4、8及び12時間の初産婦で32.30±13.60時間、経産婦で29.86±34.26時間であった。

10.2.5 安全性の結果

10.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

[redacted]-63 が適用された 30 例を安全性解析対象集団とした。[redacted]-63 の適用時間は、1 時間が 7 例、2 時間が 7 例、4 時間が 10 例、8 時間が 4 例、12 時間が 2 例であった。

10.2.5.2 有害事象

有害事象の発現率及び発現件数は 36.7%（11/30 例）30 件、重症度別の発現件数は、軽度 15 件、中等度 12 件、重度 3 件であった。副作用の発現率及び発現件数は 13.3%（4/30 例）10 件、重症度別の発現件数は、軽度 4 件、中等度 5 件、重度 1 件であり、重度な副作用は子宮筋過緊張であった。死亡例はなかった。重篤な有害事象として新生児感染 NOS が 1 例に、他の重要な有害事象として子宮筋過緊張が 2 例に発現した。

最も発現頻度の高かった有害事象は器官大分類（SOC）別では「心臓障害」の 9 件、次いで「妊娠、産褥および周産期の状態」7 件であった。

基本語（PT）別で 2 件以上に発現した有害事象は、胎児徐脈 8 件、子宮筋過緊張 6 件、胎児心拍数減少 3 件、弛緩出血 2 件であり、いずれも子宮収縮に関連した事象であった。

副作用は、子宮筋過緊張が 3 例 4 件、胎児心拍数減少が 1 例 2 件、胎児徐脈が 1 例 2 件、子宮収縮運動亢進が 1 例 1 件、体温上昇が 1 例 1 件に発現した。

10.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象として新生児感染 NOS が 1 例に発現した。入院期間延長となり重篤な有害事象と判断された。[redacted]-63 との因果関係は否定された。

3. 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象として、子宮筋過緊張が 2 例に発現した。1 例は、適用後早期に発現し、抜去後に回復し、別の 1 例は、適用後 3 時間 50 分で発現し、適用後 4 時間 5 分で消失した。いずれの事象も[redacted]-63 との因果関係は「明らかに関連あり」と判断された。

10.2.5.4　臨床検査値

試験期間中、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査項目について、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。

10.2.5.5　バイタルサイン

試験期間中、ベースラインから臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

10.2.5.6　分娩監視装置による評価

子宮収縮回数は[redacted]-63 適用後 1 時間から有意に増加した（対応のある t 検定、p=0.0075）。子宮収縮回数が 10 分区画内に 1 回以上に到達する時間（平均値±SD）は 2.2±1.5時間であった。子宮収縮回数と PGE_2 放出量との相関係数は r=0.1035、子宮収縮回数と PGE_2 放出速度との相関係数は r=0.0869 であった。

10.2.5.7　総合的安全性

安全率（「安全性に問題なし」の被験者の割合）は 86.7%であった。また、分娩に影響を及ぼすと考えられる副作用として、子宮筋過緊張、子宮収縮運動亢進、胎児徐脈及び胎児心拍数減少が計 3 例の被験者に発現した。

10.2.6　結論

子宮頸管熟化不全の被験者を対象に[redacted]-63 の放出特性、有効性及び安全性を検討した。妊娠 37 週以上の被験者 30 例を本試験に登録した。

PGE_2 放出量と適用時間から算出した PGE_2 放出速度は 0.245 mg/h であった。海外の臨床試験結果では 0.266 mg/h であり、日本人の PGE_2 放出速度は欧米人と同程度であることを確認した。

有効性解析対象集団 30 例において、適用時間 4 時間未満の場合、BS は適用時間が長いほど高くなった。子宮頸管熟化不全の改善率（「顕著に改善」及び「改善」の被験者の割合）は、適用時間 1、2 時間の被験者では 21.4%、適用時間 4、8、12 時間の被験者では 68.8%であった。適用時間 4 時間以上の被験者における改善率は、海外の臨床試験で報告されている改善率（65.2%）とほぼ同じであった。以上の結果より、[redacted]-63 が有効性を発揮するために、少なくとも 4 時間以上適用する必要があると考

えられ、4 時間以上適用した場合、[redacted]-63 は子宮頸管熟化剤として有効であると考えられる。さらに、[redacted]-63 は子宮収縮作用も示した。

安全性解析対象集団 30 例中 4 例に副作用が発現した。総合的安全性の評価における安全率（「安全性に問題なし」の被験者の割合）は 86.7%であった。同時に実施した薬物動態試験における安全率は 44.4%であった。本試験での安全率が高い要因として、本試験では被験者に異なる適用時間を割付けたため、一部の被験者の適用時間が短かったことが挙げられる。分娩に影響を及ぼすと考えられる副作用として、子宮筋過緊張、子宮収縮運動亢進、胎児徐脈及び胎児心拍数減少が、計 3 例に発現した。全ての副作用は適用後 4 時間以内に発現した。

また、ほぼ全例で子宮収縮回数の増加が認められ、PGE_2 が有する子宮収縮作用によるものであると考えられた。しかしながら、子宮収縮回数と PGE_2 放出量、及び子宮収縮回数と PGE_2 放出速度との間に明らかな相関は認められなかった。

[redacted]-63 が有効性を示すために 4 時間以上の適用時間が必要である。だが、分娩に影響を及ぼすと考えられる副作用が適用後 4 時間以内に発現しており、効果より副作用が早く発現する傾向が見られた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

11 海外第Ⅲ相試験［MISO-OBS-004試験：参考資料5.3.5.1-2］ 2
11.1 試験方法 2
11.2 結果の要約 9
11.2.1 被験者の内訳 9
11.2.2 解析したデータセット 9
11.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 9
11.2.4 有効性の結果 9
11.2.5 安全性の結果 12
11.2.6 結論 14

表の目次

表 2.7.6.11-1 試験方法の概要 2

11　海外第Ⅲ相試験［MISO-OBS-004 試験：参考資料 5.3.5.1-2］

標題：子宮頸管熟化及び分娩誘発を必要とする女性を対象としジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）との比較によるミソプロストール膣内留置用製剤（MVI）の有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化二重盲検第Ⅲ相試験

11.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • ミソプロストール膣内留置用製剤 100 µg（以下、MVI 100）群に無作為割付けされた被験者における治験薬適用から経腟分娩までの時間が、ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（以下、本剤）群に無作為割付けされた被験者よりも有意に短縮することを証明する • MVI 100 群に無作為割付けされた被験者の帝王切開率が本剤群に無作為割付けされた被験者の帝王切開率に対し非劣性であることを確認する 副次目的 副次有効性目的は、以下の項目について MVI 100 と本剤、及びミソプロストール膣内留置用製剤 50 µg（以下、MVI 50）と本剤を比較する。 • 適用後 12 時間時点の改訂ビショップスコア（mBS）より評価した成功に基づく子宮頸管熟化 • 適用後 12 時間及び 24 時間以内の経腟分娩の割合 • 分娩第 1 期及び／又は第 2 期におけるオキシトシンの必要性 • 治験薬適用からアクティブな分娩までの時間 三次目的 三次目的は以下の項目について MVI 100 と本剤、及び MVI 50 と本剤を比較する。 • 分娩誘発不成功の割合（治験薬適用から 24 時間以内にアクティブな分娩がない） • 入院期間、分娩室滞在期間、及び該当する場合は母児の ICU 在室期間に関する医薬品の経済性評価 • 治験薬適用から破水までの時間 • オキシトシンの合計投与量 • オキシトシンの投与時間 • 陣痛促進のためにオキシトシン投与を必要とした被験者の割合 • 分娩誘発のためにオキシトシン投与を必要とした被験者の割合

項目	内容
	• 帝王切開率及びその理由 • 全般的安全性
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験 試験参加の同意を文書により取得し、本試験に適格な分娩誘発及び子宮頸管熟化を必要とする妊娠末期の女性 1302 例を、MVI 100 群、MVI 50 群、本剤群の各群に各 434 例ずつ無作為に割付けた。 必要な場合には、治験薬適用後オキシトシンを追加投与した。被験者を医療機関及び出産歴によって層別化し、初産婦が合計 780 例、経産婦が 520 例（初産婦が約 60%、経産婦が 40%）となるように調整した。早期に取り出す必要が生じない場合、治験薬は 24 時間適用した。 試験期間中、mBS、分娩監視装置モニタリング、アプガースコア、分娩データ及び出産データ、有害事象、併用薬及び併用療法を測定又は観察した。 独立して監視を行い、試験の進行及び実施を審査することによって科学的厳格性を維持し、試験に参加している被験者の健康を保証するために、データ安全性モニタリング委員会を設置した。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 妊娠 36 週 0 日以上の妊婦 2) 年齢 18 歳以上の妊婦 3) 薬理的な分娩誘発を希望している妊婦 4) 単胎妊娠の妊婦 5) ベースラインの mBS 4 点以上の妊婦 6) 出産回数が 3 回以下の妊婦（妊娠 24 週以上に出産又は死産） 7) 文書同意の得られる妊婦 (2) 除外基準 1) アクティブな分娩が発来している妊婦 2) 子宮又は子宮頸部に瘢痕又は子宮異常（例：双角子宮）の妊婦。子宮頸管の円錐切除を含む生検は除いた。 3) 本試験への登録前 7 日間以内にオキシトシン、子宮頸管熟化剤、分娩誘発剤（器械的方法を含む）又は子宮収縮抑制薬を使用した妊婦。妊娠高血圧腎症又は妊娠高血圧症の治療のため硫酸マグネシウムの使用は除いた。 4) 中枢神経系所見、溶血性貧血、肝酵素増加、血小板低下症候群、又は他の末端臓器疾患の兆候を伴う重度の妊娠高血圧腎症 5) 児頭骨盤不適合、胎位異常の疑い又は診断された妊婦 6) 胎児異常と診断された妊婦

項目	内容
	7) 子宮内胎児発育遅延の疑い又は診断された妊婦（妊娠日数の推定児体重が10%未満） 8) ベースラインに胎児の障害となる所見が認められた妊婦（例：胎児機能不全又は羊水混濁） 9) 治験薬適用 4 時間以内に非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）（アスピリンを含む）を使用した妊婦 10) 適用開始 48 時間以上前の破水又は絨毛羊膜炎の疑いがある妊婦 11) 発熱（口腔体温又は耳内温>37.5℃） 12) 経膣分娩が禁忌の妊婦（例：前置胎盤又は妊娠 24 週以上の原因不明の性器出血） 13) ミソプロストール、ジノプロストン、他のプロスタグランジン（PG）製剤、又は製剤の添加物に過敏症の既往又は疑いのある妊婦 14) 緊急を要する分娩の必要のある妊婦 15) 治験実施計画書の遵守が困難である妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤及び療法は、適用後 24 時間まで併用を禁止した。併用が必要な場合は、有効性評価終了後に併用可能とした。なお、未承認薬は試験期間中の併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • アスピリン、NSAIDs（適用前 4 時間から併用禁止とした） • オキシトシン（適用前 7 日間から併用禁止とし、併用が必要な場合、治験薬抜去後 30 分以上の間隔を空けて併用可能とした） • PG（適用前 7 日間から併用禁止とした） • 他の分娩誘発剤（適用前 7 日間から併用禁止とした） • 子宮収縮抑制薬（適用前 7 日間から併用禁止とした） • Cytotec®（ミソプロストール）
被験者数	目標被験者数：1302 例 被験者数の設定根拠： 本試験では、治験薬適用から経膣分娩までの時間を主要評価項目として、MVI 100 の本剤に対する優越性、また、帝王切開率も主要評価項目として、MVI 100 の本剤に対する非劣性を示すこととした。 MVI の第Ⅱ相試験（Miso-Obs-002 試験及び Miso-Obs-003 試験）及び本剤の臨床試験の結果（被験者の割合：初産婦 60%及び経産婦 40%）から、MVI 100 の治験薬適用から経膣分娩までの時間を 16.4 時間、適用後 24 時間以内に経膣分娩に至らない被験者の割合を 36.3%、本剤の治験薬適用から経膣分娩までの時間を 24.3 時間、適用後 24 時間以内に経膣分娩に至らない被験者の割合を 50.4%と仮定して、MVI 100 の本剤に対する優越性を示すために必要な被験者数は、α=0.05、検出力 90%で各群約 340 例となった。

項目	内容
	また、MVI の第Ⅱ相試験の結果では、MVI 100 の帝王切開率は本剤より低いことが示されており、MVI 100 の本剤に対する非劣性を示すために必要な被験者数は、α=0.05、β=0.2434 で、帝王切開率の差（MVI 100–本剤）が≤–1.5%とした場合、各群 434 例、計 1302 例となった。 以上より、本試験の目標被験者数を各群 434 例、計 1302 例と設定した。
治験薬	ミソプロストール膣内留置用製剤（MVI）50 µg ミソプロストール膣内留置用製剤（MVI）100 µg ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg
用法・用量	治験薬を後膣円蓋の子宮頸部間近に横方向に適用した。被験者には適用後 30 分間、臥位を保たせた。
投与期間	最長 24 時間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 治験薬適用から経膣分娩までの時間（中央値）の Kaplan-Meier 推定値（時間間隔は、MVI 又は本剤適用の日付及び時刻から、経膣分娩の日付及び時刻までであり、帝王切開が必要となった被験者又は分娩をせずに帰宅した被験者はこの解析から除外した。） • 帝王切開率（安全性の主要評価項目） 2) 副次評価項目 • 適用後 12 時間時点の mBS に基づく複合エンドポイントの達成に基づき子宮頸管熟化が成功したと判断された被験者の割合（mBS がベースラインから 3 点以上増加、mBS 6 点以上、又は経膣分娩（mBS 12 点とみなすがみられた場合、子宮頸管熟化成功と判断した。） • 適用後 12 時間及び 24 時間以内に経膣分娩した被験者の割合 • 分娩第 1 期又は第 2 期にオキシトシンを投与された被験者の割合 • 治験薬適用からアクティブな分娩の発来までの時間（時間間隔は、MVI 又は本剤適用の日時から、陣痛発来の日時までとした。） 3) 三次評価項目 • 分娩誘発不成功（治験薬適用から 24 時間以内に陣痛が発来しない場合と定義）の被験者の割合 • 入院日数、分娩室滞在時間、及び該当する場合は母児の ICU 在室日数 • 治験薬適用から破水までの時間（人工破膜処置を実施した被験者の割合及び自然破水した被験者の割合） • 分娩までにオキシトシンを投与した被験者について、分娩第 1 期及び第 2 期に投与したオキシトシンの合計投与量

項目	内容
	• 分娩までにオキシトシンを投与した被験者について、分娩第 1 期及び第 2 期に要したオキシトシンの投与時間 • 治験薬抜去後、分娩誘発のためにオキシトシン投与を必要とした被験者（オキシトシン投与開始までにアクティブな分娩が発来しなかった者）の割合及び治験薬抜去後、分娩誘発のためにオキシトシン投与を必要とした被験者（オキシトシン投与開始前にアクティブな分娩が発来した者）の割合 (2) 安全性 • 帝王切開率（安全性主要評価項目）及びその理由 • 有害事象及び重篤な有害事象 胎児機能不全又は胎児アシドーシスを伴う緊張性収縮又は頻回の子宮収縮を子宮過剰刺激とし、2 分以上持続する子宮収縮を子宮筋過緊張とし、10 分区画内に 5 回以上発現する子宮収縮を子宮頻収縮とした。 胎児機能不全は臨床的介入を要する胎児心拍数とし、以下の 1 項目以上を含めることとした。 • 胎児徐脈（胎児心拍数基線が<110 bpm へ低下） • 胎児頻脈（胎児心拍数基線が>160 bpm へ増加） • 原因不明の基線細変動正常（5～15 bpm）の消失 • 早発一過性徐脈（子宮収縮発現時に認められる一過性徐脈であり、一過性徐脈の振幅 40 bpm 以下） • 遅発一過性徐脈（子宮収縮の最強点から 15 秒以上後に認められる最下点の一過性徐脈であり、一過性徐脈の振幅 40 bpm 以下） • 変動一過性徐脈（子宮収縮の状態と一致しない一過性徐脈であり、一過性徐脈の振幅 40 bpm 以下傾向） • 遷延一過性徐脈（胎児心拍数 30 bpm 以上の減少が少なくとも 2 分以上持続する一過性徐脈） • その他の介入を要する胎児心拍数
統計手法	(1) 有効性 1) 主要評価項目 主要評価項目は、治験薬適用から経腟分娩までの時間（治験薬適用から経腟分娩までの分単位の時間）とした。帝王切開を受けた全被験者を経腟分娩までの時間の解析における打ち切りとし、治験薬適用から帝王切開までの日時までの最大期間を解析した。分娩前に退院した全被験者は打ち切りとし、治験薬投与から分娩室から退室した日時までの最大期間を解析した。この期間は初回の入院のみに基づいて算出した。

項目	内容
	MVI 100 群（必要に応じてオキシトシン投与）及び本剤群（必要に応じてオキシトシン投与）のイベント時間の分布関数の比較には Cox 比例ハザードモデルを用いた。Cox 比例ハザードモデルにおける独立因子は投与群、実施医療機関、及びオキシトシンの曝露（あり/なし）とした。本モデルには実施医療機関と治療（オキシトシン）の交互作用を含めた。 MVI 100 群の被験者の治験薬適用から経腟分娩までの時間が短く、MVI 100 群及び本剤群間の比較の有意差が $p<0.05$ であり、MVI 100 群の帝王切開の割合が本剤群に対し非劣性であった場合、MVI 50 群（必要に応じてオキシトシン投与）及び本剤群（必要に応じてオキシトシン投与）間のイベント時間の分布関数について、Cox 比例ハザードモデルを用いて比較した。Cox 比例ハザードモデルにおける独立因子は投与群、実施医療機関、及びオキシトシンの曝露（あり/なし）とした。本モデルには実施医療機関と治療（オキシトシン）の交互作用を含めた。MVI 50 群の被験者の治験薬適用から経腟分娩までの時間が短く、MVI 50 群及び本剤群間の比較の有意差が $p<0.05$ であり、MVI 50 群の帝王切開の割合が、本剤群に対して非劣性であった場合、本剤に対する MVI 50 の優越性が検証されることとした。 MVI 100 群及び本剤群間の比較における $p\geq0.05$ 又は MVI 100 群が帝王切開の割合が本剤群に劣っていた（例：MVI 100 群の帝王切開の割合が高い）場合、優越性の主張を裏付けるための、MVI 50 群の治験薬適用から経腟分娩までの時間は本剤群との比較は実施しなかった。 オキシトシン曝露（分娩前のオキシトシンの使用又は未使用）に関する二分法に加えて、2 つの部分集団解析を追加し、分娩前のオキシトシンの総合的な有効性を評価した。最初の部分集団は陣痛発来後のみ分娩前のオキシトシンを投与された被験者の集団とし、これらの被験者はオキシトシンによる陣痛促進があったとみなされる。2 つ目の部分集団は陣痛発来前に分娩前のオキシトシンを投与された被験者の集団とし、これらの被験者は陣痛のオキシトシンによる誘発があったとみなされる。 2) 副次評価項目 割合に基づく副次解析、特に二項分布となる 2 値変数としての従属変数は、最尤法に基づく一般化線形モデルを用いて行った。このモデルに含まれる因子は投与群及び実施医療機関であった。実施医療機関と投与群の交互作用の項も含めた。$p\geq0.10$ であった場合、交互作用の項は最終モデルから除外された。 副次評価項目 4 項目の重要度の順に基づき、割合と発現率の投与群間差を発生順に算出した。各副次評価項目の評価は有意差を認めない（$p\geq0.05$）又は MVI 100 に対して本剤が有意差を認めるまで継続した。残りの副次評価項目の追加解析は、本剤に対する MVI 100 の優越性が検証されない時点で実施しなかった。 3) 三次評価項目

項目	内容
	三次評価項目、特に二項分布となる 2 値変数としての従属変数は、最尤法に基づく一般化線形モデルを用いて解析した。本モデルに実施医療機関と投与群の交互作用項も含めた。p≥0.10 で交互作用項は最終モデルから除外した。オキシトシン総投与量とオキシトシン使用時間の解析は最尤法に基づく一般化線形モデルに基づいた。p≥0.10 で交互作用項は最終モデルから除外した。 (2) 安全性 安全性の主要評価項目は、MVI 100 群（必要に応じてオキシトシン投与）及び本剤群（必要に応じてオキシトシン投与）で認められた帝王切開の割合の差に基づいて非劣性を評価した。非劣性は MVI 100 群及び本剤群間の発現率の差の片側 95%信頼区間の上限を用い、非劣性マージンは本剤群の帝王切開率のパーセンテージ（15%）とした。 安全性と忍容性データの解析には曝露量、有害事象〔器官別大分類（SOC）、基本語（PT）〕、及び曝露時間の要約を含めた。有害事象及び重篤な有害事象の概要を表で示し、被験者データを一覧で示した 母体と胎児の安全性評価には、子宮過剰刺激症候群及びその個々の事象などの陣痛中及び分娩中に発現した事象の発現率を含めた。安全性評価は総合的な母体（分娩後）及び新生児の有害事象の発現率を含めた。新生児の安全性イベントはアプガースコア 5 分値≤6 点及び通常の観察時以外の原因に対する NICU への入院の発現率で示した。各変数を両側検定による Fisher の直接確率検定に基づいて統計的に比較した。 また、以下事象を含む特に注目した事象の有害事象と転帰を要約した。 子宮筋過緊張、子宮頻収縮、子宮過剰刺激、（治療が必要な）胎児機能不全、胎児アシドーシス（頭皮 pH<7.20（第一期）又は臍帯 pH<7.15（第二期））、子宮破裂、分娩前出血、分娩後出血、羊水中胎便、胎便吸引、アプガースコア 5 分値のアプガースコア低値、新生児呼吸窮迫症候群、新生児呼吸困難、新生児一過性過呼吸、母体死亡、胎児死亡、新生児死亡、子宮収縮抑制剤の必要性、及び帝王切開の割合 有害事象は以下の分類に基づき要約の表及び被験者データ一覧表を示した：母体/胎児（分娩前）、母体（分娩後）、及び新生児。 有害事象は治療により発現した兆候及び症状（TESS）アルゴニズムに基づいて示された。TESS 事象は治験薬投与開始後、初期に観察された又は登録前の状態の悪化（通常、重篤なもの）を示した。被験者の病歴及びベースラインの身体的検査を相互参照する慢性的な有害事象の再発は登録前の状態と立証されたものと考え、TESS 有害事象とは考えないこととした。投与中止後 2 日以内に発現した場合、非重篤な有害事象に含まれ、投与中止後 14 日以内に報告されたものが重篤な有害事象に含まれる。

項目	内容
	母体/胎児、分娩後の母体、及び新生児の有害事象データは SOC 及び PT で示された。事象は投与された全被験者に対して投与群別に SOC 及び PT について MedDRA を用いて分類した。被験者は SOC 及び PT 別に各 1 例として数え、同じ PT が複数回発現している被験者は最も重症度の高い事象に対して 1 例として数えた。同じ SOC で 1 件以上の事象が発現した被験者はそれぞれの PT で 1 例として数えた。母体/胎児、分娩後の母体、及び新生児の有害事象件数は SOC と PT によって示した。
実施医療機関	米国 46 医療機関、カナダ 3 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	2006 年 4 月～2007 年 8 月

11.2 結果の要約

11.2.1 被験者の内訳

1308 例を無作為に割付け、MVI 100 群 428 例、MVI 50 群 444 例及び本剤群 436 例となった。そのうち MVI 50 群の 1 例の文書同意が得られなかったことから、MVI 100 群 428 例、MVI 50 群 443 例、本剤群 436 例を ITT とした。そのうち、MVI 100 群 426 例（99.5%）、MVI 50 群 440 例（99.3%）、本剤群 431 例（98.9%）が試験を完了し、MVI 100 群 2 例、MVI 50 群 3 例、本剤群 5 例が試験を中止した。初回入院時に経腟分娩であった被験者は MVI 100 群 302 例（70.6%）、MVI 50 群 305 例（68.8%）、本剤群 309 例（70.9%）であり、初回入院時に帝王切開であった被験者はそれぞれ 119 例（27.8%）、124 例（28.0%）及び 115 例（26.4%）であった。

11.2.2 解析したデータセット

MVI 100 群 428 例、MVI 50 群 443 例、本剤群 436 例を ITT とした。

11.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT の人口統計学的データのいずれの項目も投与群間で統計学的な有意差を認めず、全ての投与群で同程度であった。また、出産歴、ベースラインの羊膜状態、妊娠期間、mBS 及び分娩誘発の理由についても、投与群間で統計学的な有意差を認めず、ベースラインの被験者の特性は全ての群で同様であった。分娩誘発の理由で最も多かったのが過期産で、次いで、選択的誘発、高血圧、羊水過少症、糖尿病、及び妊娠高血圧腎症であった。

11.2.4 有効性の結果

11.2.4.1 主要評価項目

1. 治験薬適用から経腟分娩までの時間

MVI 100 群の治験薬適用から経腟分娩までの時間（中央値）は 1595.50 分（26.6 時間）であり、本剤群の 1649.50 分（27.5 時間）と比べて短かったが、統計学的に有意な差は認めなかった（Log-rank 検定、p=0.974）。MVI 50 群の治験薬適用から経腟分娩までの時間（中央値）は 2127.00 分（35.5 時間）で、本剤群と比べて統計学的に有意に長かった（Log-rank 検定、p=0.011）。

2. 帝王切開率（安全性主要評価項目）

帝王切開率は、MVI 100 群 27.8%（119/428 例）、MVI 50 群 28.0%（124/443 例）、本剤群 26.4%（115/436 例）と、3 群で同程度であり、MVI 100 群及び MVI 50 群ともに本剤群と比べて統計学的に有意な差は認めなかった（Fisher の直接確率検定、それぞれ p=0.64 及び p=0.59）。

初産婦では、MVI 100 群 37.1%（99/267 例）、MVI 50 群 37.6%（103/274 例）、本剤群 36.8%（99/269 例）と、3 群で同程度であり、MVI 100 群及び MVI 50 群ともに本剤群と比べて統計学的に有意な差は認めなかった（それぞれ p=0.93 及び p=0.87）。

経産婦では、MVI 100 群 12.4%（20/161 例）、MVI 50 群 12.4%（21/169 例）、本剤群 9.6%（16/166 例）と、3 群で同程度であり、MVI 100 群及び MVI 50 群ともに本剤群と比べて統計学的に有意な差は認めなかった（それぞれ p=0.49及び p=0.50）。

帝王切開の理由別では、3 群ともに有害事象が最も多く、MVI 100 群 78.2%（93/119 例）、MVI 50 群 78.2%（97/124 例）、本剤群 81.7%（94/115 例）であった。高頻度に認められた有害事象は、胎児機能不全、難産及び子宮頸管拡張停止／拡張不全であった。その他の帝王切開の理由として分娩誘発の不成功があった。

治験薬抜去後、帝王切開までの時間（平均値±SD）は、MVI 100 群 907.4±715.4 分、MVI 50 群 1040.9±660.4 分、本剤群 937.4±706.0 分であり、MVI 100 群及び MVI 50 群ともに本剤群と比べて統計学的に有意な差は認めなかった（Log-rank 検定、それぞれ p=0.547及び p=0.645）。

11.2.4.2 副次評価項目

1. 適用後 12 時間時点の mBS 複合スコアに基づく子宮頸管熟化成功の割合

適用後 12 時間時点の mBS 複合スコアに基づく子宮頸管熟化が成功した被験者の割合は、本剤群 59.6%に対し、MVI 100 群では 59.3%（Fisher の直接確率検定、p=1.000）及び MVI 50 群では 50.3%（p=0.003）であった。本剤群と MVI 100 群の差–0.29%について、片側 95% 信頼区間の下限値は –4.57%であり、本剤との比較における 10%の非劣性マージン内であった。

2. 適用後 12 時間及び 24 時間以内に経腟分娩した被験者の割合

適用後 12 時間以内に経腟分娩した被験者の割合は、本剤群 16.5%に対し、MVI 100 群では 11.9%（Fisher の直接確率検定、p=0.115）及び MVI 50 群では 7.5%（p<0.001）であった。適用後 24 時間以内に経腟分娩した被験者の割合は、本剤群 60.2%に対し、MVI 100 群では 61.3%（p=0.891）及び MVI 50 群では 41.8%（p<0.001）であった。

3. 分娩第 1 期又は第 2 期にオキシトシンを投与された被験者の割合

分娩前にオキシトシンを投与された被験者の全体的な割合は、MVI 100 群 68.5%、MVI 50 群 80.8%及び本剤群 69.0%であった。

分娩第 1 期にオキシトシンを投与された被験者の割合は、MVI 100 群 30.7%、MVI 50 群 29.6%及び本剤群 29.2%、分娩第 2 期ではそれぞれ 5.5%、4.5%及び 5.0%であった。

4. 治験薬適用からアクティブな分娩の発来までの時間

治験薬適用からアクティブな分娩の発来までの時間（中央値）は、本剤群 924 分に対し、MVI 100 群 926 分（Log-rank 検定、p=0.766 ）及び MVI 50 群 1335 分（p<0.001）であった。

アクティブな分娩から経膣分娩までの時間（中央値）は、本剤群 489 分に対し、MVI 100 群 467 分（p=0.783）及び MVI 50 群 489 分（p=0.734）であった。

5. ベースラインに破水前であった被験者又は人工破膜を実施した被験者の経膣分娩までの時間

ベースラインに破水前であった被験者の治験薬適用から経膣分娩までの時間（中央値）は、MVI 100 群では 1597.00 分であり、本剤群の 1674.00 分と比べて短かったが、統計学的に有意な差は認めなかった（Log-rank 検定、p=0.954）。MVI 50 群の治験薬適用から経膣分娩までの時間は 2168.50 分で、本剤群と比べて統計学的に有意に長かった（Log-rank 検定、p=0.010）。

人工破膜を実施した被験者の治験薬適用から経膣分娩までの時間は、MVI 100 群では 1285.00 分、MVI 50 群 1364.00 分であり、本剤群の 1123.00 分と比べていずれも長かったが、統計学的に有意な差は認めなかった（それぞれ p=0.427、p=0.309）。

11.2.4.3 三次評価項目

1. 分娩誘発不成功の被験者の割合

分娩誘発不成功の被験者の割合は、MVI 100 群では 15.4%（66/428 例）であり、本剤群の 19.0%（83/436 例）と比べて低かったが統計学的に有意な差は認めなかった（p=0.177）。MVI 50 群では 33.4%（148/443 例）であり、本剤群と比べて統計学的に有意に多かった（p<0.001）。

2. 入院日数、分娩室滞在時間、及び該当する場合は母児の ICU 在室日数

被験者の入院日数は MVI 100 群 4.5 日、MVI 50 群 4.7 日及び本剤群 4.5 日、胎児の入院日数は MVI 100 群 3.6 日、MVI 50 群 3.5 日及び本剤群 3.6 日であり、MVI 100 群及び MVI 50 群ともに本剤群と比べて統計学的に有意な差は認めなかった（一般化線形モデル、p≥0.098）。

分娩室滞在時間は、MVI 100 群では 1683.6 分であり、本剤群の 1729.5 分と比べて短かったが統計学的に有意な差は認めなかった（p=0.427）。MVI 50 群では 2010.0 分であり、本剤群と比べて統計学的に有意に長かった（一般化線形モデル、p<0.001）。

本剤群 1 例（被験者／胎児）及び MVI 50 群 1 例（被験者：産後）が ICU へ入室した。また、NICU へ入室した新生児の割合は、MVI 100 群 6.8%（29/428 例）、MVI 50 群 4.7%（21/443 例）、本剤群 7.6%（33/436 例）であった。

3. 治験薬適用から破水までの時間（人工破膜処置を実施した被験者の割合及び自然破水した被験者の割合）

治験薬適用から破水までの時間は MVI 100 群及び本剤群と比べて MVI 50 群で長かったが、本剤群と比べて MVI 100 群及び MVI 50 群ともに統計学的に有意な差は認めなかった（Log-rank 検定、それぞれ p=0.427 及び p=0.309）。

自然破水の被験者の割合は、MVI 100 群 32.5%（133/428 例）、MVI 50 群 25.6%（106/443 例）、本剤群 30.4%（126/436 例）、人工破膜処置を実施した被験者の割合はそれぞれ 65.5%（268/428 例）、71.3%（295/443 例）及び 67.2%（279/436 例）であった。

4. 分娩までにオキシトシンを投与した被験者について、分娩第 1 期及び第 2 期のオキシトシンの合計投与量

分娩第 1 期及び分娩第 2 期のオキシトシンの合計投与量（平均値±SD）は、MVI 100 群では 5.77±8.985 Units、MVI 50 群 7.26±9.564 Units、本剤群 6.01±6.757 Units であった。

11.2.5 安全性の結果

11.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

MVI 100 が適用された 428 例、MVI 50 が適用された 443 例及び本剤が適用された 436 例を安全性解析対象集団とした。

適用時間（平均値±SD）は、MVI 100 群 837.3±388.94 分（範囲：57～1538 分）、MVI 50 群 1017.6±408.16 分（範囲：60～1529 分）、本剤群 824.1±429.79 分（範囲：8～1582 分）であった。

有害事象（母体／胎児）を発現した被験者の適用時間は、MVI 100 群 828.7±402.00 分、MVI 50 群 993.6±415.18 分、本剤群 803.4±436.52 分であった。治験薬抜去に至った有害事象（母体／胎児）を発現した被験者の適用時間は、MVI 100 群 558.7±235.60 分、MVI 50 群 797.1±379.40 分、本剤群 481.8±277.05 分であった。

11.2.5.2 有害事象

1. 有害事象の概要

有害事象の発現率は、母体／胎児、分娩後の母体及び新生児のいずれのカテゴリーにおいても、3 群で同程度であった。母体／胎児で MVI 100 群 64.7%（277/428 例）、MVI 50 群 64.3%（285/443 例）、本剤群 65.1%（284/436 例）、分娩後の母体で MVI 100 群 28.5%（122/428 例）、MVI 50 群 25.5%（113/443 例）、本剤群 26.6%（116/436 例）、新生児で MVI 100 群 28.7%（123/428 例）、MVI 50 群 23.3%（103/443 例）、本剤群で 27.3%（119/436 例）であった。

重症度別有害事象の発現率も 3 群間で同程度であり、3 群ともに重度の有害事象の発現率は低く、各カテゴリー内でも有害事象の発現率は 3 群間で同程度であった。重度の有害事象の発現率は、母体／胎児で MVI 100 群 4.7%（20/428 例）、MVI 50 群 3.8%（17/443 例）、本剤群 4.8%（21/436 例）、分娩後の母体で MVI 100 群 0.9%（4/428 例）、MVI 50 群 1.4%（6/443 例）、本剤群 1.4%（6/436 例）、新生児で MVI 100 群 1.4%（6/428 例）、MVI 50 群 0.9%（4/443 例）、本剤群で 2.1%（9/436 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）の発現率もいずれのカテゴリーでも 3 群間で同程度であり、母体／胎児で MVI 100 群 31.3%（134/428 例）、MVI 50 群 22.3%（99/443 例）、本剤群 34.2%（149/436 例）、分娩後の母体で MVI 100 群 3.0%（13/428 例）、MVI 50 群 1.1%（5/443 例）、本剤群 2.5%（11/436 例）、新生児で MVI 100 群 3.3%（14/428 例）、MVI 50 群 1.4%（6/443 例）、本剤群で 2.8%（12/436 例）であった。

重篤な有害事象の発現率も 3 群間で同程度であり、母体／胎児で MVI 100 群 22.2%（95/428 例）、MVI 50 群 23.0%（102/443 例）、本剤群 22.7%（99/436 例）、分娩後の母体で MVI 100 群 3.3%（14/428 例）、MVI 50 群 2.5%（11/443 例）、本剤群 4.1%（18/436 例）、新生児で MVI 100 群 9.8%（42/428 例）、MVI 50 群 8.1%（36/443 例）、本剤群で 9.9%（43/436 例）であった。いずれの群でも死亡は認められなかった。

母体／胎児で 1 例（本剤群）及び出産後の母体で 1 例（MVI 50 群）が ICU に入院した。新生児 ICU への入院率は、MVI 100 群では 6.8%、MVI 50 群では 4.6%、本剤群では 7.6%であった。

帝王切開は経腟分娩と比較し入院期間の延長となる可能性が高いため、大部分が重篤な有害事象とされた。全ての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、投与群間で一貫して同程度であると考えられた。有害事象によって本試験を中止した被験者はい

ずれの群にもなかった。20 例の被験者（1.5%）が副作用のため治験薬を中止し、MVI 100 群、MVI 50 群及び本剤群でそれぞれ 9 例（2.1%）、6 例（1.4%）及び 5 例（1.1%）で帝王切開が実施された。

2. 有害事象の発現率

母体／胎児期に発現した SOC 別の有害事象では「妊娠、産褥および周産期の状態」が最も高頻度に報告され、その発現率は、MVI 100 群 62.6%（268/428 例）、MVI 50 群 60.3%（267/443 例）、本剤群 61.7%（269/436 例）であった。最も高頻度に報告された PT 別有害事象は、胎児心拍障害〔MVI 100 群 41.1%（176/428 例）、MVI 50 群 39.7%（176/443 例）、本剤群 38.3%（167/436 例）〕、子宮収縮異常〔MVI 100 群 19.4%（83/428 例）、MVI 50 群 13.8%（61/443 例）、本剤群 18.6%（81/436 例）〕及び羊水中胎便〔MVI 100 群 8.9%（38/428 例）、MVI 50 群 10.2%（45/443 例）、本剤群 10.1%（44/436 例）〕であった。

分娩後の母体に発現した SOC 別の有害事象でも、「妊娠、産褥および周産期の状態」が最も高頻度に報告され、その発現率は、MVI 100 群 11.9%（51/428 例）、MVI 50 群 11.3%（50/443 例）、本剤群 11.9%（52/436 例）であった。最も高頻度に報告された PT 別有害事象は、「妊娠、産褥および周産期の状態」の会陰裂傷〔MVI 100 群 4.9%（21/428 例）、MVI 50 群 6.3%（28/443 例）、本剤群 4.8%（21/436 例）〕、分娩後出血〔MVI 100 群 4.2%（18/428 例）、MVI 50 群 4.5%（20/443 例）、本剤群 5.5%（24/436 例）〕、産褥期発熱〔MVI 100 群 2.6%（11/428 例）、MVI 50 群 0.7%（3/443 例）、本剤群 2.1%（9/436 例）であった。

新生児に発現した SOC 別の有害事象でも「妊娠、産褥および周産期の状態」が最も高頻度に報告され、その発現率は、MVI 100 群 9.8%（42/428 例）、MVI 50 群では 8.4%（37/443 例）、本剤群 6.7%（29/436 例）であった。「妊娠、産褥および周産期の状態」では 4%を超える被験者に発現した事象はなく、最も頻繁に報告された有害事象は、新生児低血糖症が MVI 100 群 3.3%（14/428 例）、MVI 50 群 1.8%（8/443 例）、本剤群 2.5%（11/436 例）、産瘤が MVI 100 群 1.9%（8/428 例）、MVI 50 群 2.0%（9/443 例）、本剤群 0.7%（3/436 例）、頭血腫が MVI 100 群 1.6%（7/428 例）、MVI 50 群 0.9%（4/443 例）、本剤群 1.4%（6/436 例）、新生児黄疸が MVI 100 群 1.4%（6/428 例）、MVI 50 群 0.5%（2/443 例）、本剤群 0.2%（1/436 例）及び臍帯頚部巻絡が MVI 100 群 0.5%（2/428 例）、MVI 50 群 0.7%（3/443 例）、本剤群 1.4%（6/436 例）であった。

アプガースコア 5 分値が 6 点以下は、MVI 100 群、MVI 50 群、及び本剤群のそれぞれ 4 例（0.9%）、7 例（1.6%）及び 4 例（0.9%）の新生児で報告された。

3. 副作用の発現率

母体／胎児で高頻度に報告された副作用は、胎児心拍障害〔MVI 100 群 15.0%（64/428 例）、MVI 50 群 12.4%（55/443 例）、本剤群 15.6（68/436 例）〕、子宮収縮異常〔MVI 100 群 15.2%（65/428 例）、MVI 50 群 8.1%（36/443 例）、本剤群 14.9%（65/436 例）〕、胎児に影響する異常分娩〔MVI 100 群 4.0%（17/428 例）、MVI 50 群 1.4%（6/443 例）、本剤群 4.8%（21/436 例）〕、子宮筋過緊張〔MVI 100 群 2.8%（12/428 例）、MVI 50 群 2.0%（9/443 例）、本剤群 4.4%（19/436 例）〕であった。

分娩後の母体で 2 例以上に報告された副作用は、MVI 100 群に報告された分娩後出血 0.9%（4/428 例）のみであり、MVI 50 群及び本剤群では認められなかった。

新生児で 2 例以上に報告された副作用は、新生児呼吸抑制〔MVI 100 群 1.4%（6/428 例）、MVI 50 群 0.2%（1/443 例）、本剤群 0.5%（2/436 例）〕、新生児高ビリルビン血症〔MVI 100 群 0.5%（2/428 例）、MVI 50 群発現なし、本剤群 0.7%（3/436 例）〕、アプガースコア低値〔MVI 100 群 0.2%（1/428 例）、MVI 50 群 0.7%（3/443 例）、本剤群 0.2%（1/436 例）〕であった。

11.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象で治験薬との因果関係を関連あるかもしれない、多分関連あり又は明らかに関連ありと判断された事象の発現率は、母体／胎児、出産後の母体及び新生児のいずれのカテゴリーにおいても、3 群で同程度であった。各カテゴリーで治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は、母体／胎児では MVI 100 群 5.1%（22/428 例）、MVI 50 群 3.8%（17/443 例）、本剤群 3.4%（15/436 例）、分娩後の母体では MVI 100 群及び MVI 50 群では認められず本剤群 0.5%（2/436 例）、新生児では MVI 100 群 1.2%（5/428 例）、MVI 50 群 0.7%（3/443 例）、本剤群 0.7%（3/436 例）であった。

母体／胎児で、最も高頻度に報告された治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は胎児心拍障害で、MVI 100 群 4.2%（18/428 例）、MVI 50 群 3.2%（14/443 例）、本剤群 2.5%（11/436 例）に発現した。

分娩後の母体で、最も高頻度に報告された重篤な有害事象は分娩後出血で、MVI 100 群 0.2%（1/428 例）、MVI 50 群 0.9%（4/443 例）、本剤群 0.7%（3/436 例）に発現し、次いで子宮内膜炎が MVI 100 群 0.5%（2/428 例）、MVI 50 群 0.5%（2/443 例）、本剤群 0.7%（3/436 例）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、分娩後出血及び子宮弛緩で本剤群の各 1 例に認められた。

新生児で、最も高頻度に報告された重篤な有害事象は新生児高ビリルビン血症で、MVI 100 群 1.4%（6/428 例）、MVI 50 群 1.1%（5/443 例）、本剤群 1.8%（8/436 例）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、MVI 100 群で新生児徐脈、新生児高ビリルビン血症、アプガースコア低値及び新生児呼吸抑制が各 1 例、新生児吸引が 2 例、MVI 50 群で新生児呼吸抑制が 1 例、新生児呼吸窮迫症候群が 2 例、本剤群で新生児高ビリルビン血症が 1 例、新生児吸引が 2 例に発現した。

3. その他の重要な有害事象

最も高頻度に報告された特に重要な有害事象は、直ちに臨床的処置が必要となる胎児機能不全で MVI 100 群 41.1%（176/428 例）、MVI 50 群 39.7%（176/443 例）、本剤群 38.3%（167/436 例）、帝王切開 MVI 100 群 28.5%（122/428 例）、MVI 50 群 29.6%（131/443 例）、本剤群 27.8%（121/436 例）、子宮頻収縮 で MVI 100 群 19.4%（83/428 例）、MVI 50 群 13.8%（61/443 例）、本剤群 18.6%（81/436 例）に発現した。特に重要な有害事象で MVI 100 群と本剤群と発現率に統計学的に有意な差は認めなかった。子宮頻収縮、子宮過剰刺激及び新生児呼吸困難については、MVI 50 群の発現率は本剤群と比べて統計学的に有意に低かった（Fisher の直接確率検定、それぞれ p=0.029、p=0.032 及び p=0.019）。

11.2.5.4　バイタルサイン及び身体的所見

試験期間中、ベースラインから臨床的に問題となるバイタルサイン及び身体的所見の変化は認められなかった。

11.2.6　結論

子宮頸管熟化不全の被験者を対象に MVI 100、MVI 50 及び本剤の有効性及び安全性を検討した。

MVI 100 群の治験薬適用から経腟分娩までの時間（中央値）は 1595.50 分（26.6 時間）で、本剤群の 1649.50 分（27.5 時間）と比べて短かったが統計学的な有意差は認めなかった。MVI 50 群の治験薬適

用から経膣分娩までの時間（中央値）は 2127.0 分（35.5 時間）で、本剤群と比べて統計学的に有意に長かった。

MVI 100 群と MVI 50 群における安全性主要評価項目の帝王切開率は本剤群と同程度であった。最初の入院時における帝王切開率は、MVI 100 群、MVI 50 群及び本剤群でそれぞれ 27.8%、28.0%及び 26.4%であった。MVI 100 群と本剤群との差の非劣性限界 20.07%は、治験実施計画書で規定した非劣性限界 15%に達しなかった。

本試験で解析した有効性評価項目から、MVI 100 の有効性は本剤と同等であると考えられた。有効性主要評価項目は、子宮頸管熟化成功、治験薬適用から経膣分娩及び分娩全体までの時間、12 時間及び 24 時間以内の経膣分娩の割合、分娩前のオキシトシンの必要性及び治験薬適用からアクティブな分娩の発来までの時間とした。

MVI 100 では 12 時間時点の子宮頸管熟化成功率は 59.3%であったのに対し、本剤では 59.6%であった。この差は非劣性限界の 10%以内であった。

MVI 100、MVI 50 及び本剤の安全性プロファイルは類似していた。本試験で認められた有害事象は、陣痛及び分娩の状況下で予測される事象であり、本試験で用いた用量及び投与経路で、臨床的に明らかな全身性の有害事象が母体又は胎児で生じると考えられなかった。有害事象の種類及び頻度は MVI 100 と本剤間で非常に類似していた。MVI 50 では同様の種類の事象が観察されたが、多くの場合、MVI 50 での発現率は MVI 100 及び本剤と比べてやや低かった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

12 海外第Ⅲ相試験［MISO-OBS-303試験：参考資料5.3.5.1-3］ 2
12.1 試験方法 2
12.2 結果の要約 8
12.2.1 被験者の内訳 8
12.2.2 解析したデータセット 8
12.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 8
12.2.4 有効性の結果 8
12.2.5 安全性の結果 12
12.2.6 結論 15

表の目次

表 2.7.6.12-1 試験方法の概要 2

12　海外第Ⅲ相試験［MISO-OBS-303 試験：参考資料 5.3.5.1-3］

標題：妊娠末期の妊婦を対象に経膣分娩の時間短縮を目的としたミソプロストール膣内留置用製剤（MVI 200）及びジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）の有効性及び安全性を比較する外因性プロスタグランジンの多施設共同無作為化二重盲検第Ⅲ相試験

12.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に示した。

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 有効性 • ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（以下、本剤）群と比べて、ミソプロストール膣内留置用製剤 200 µg（以下、MVI 200）群で経膣分娩までの時間が短いことを示す 安全性 • 安全性の主目的として MVI 200 群に無作為割付けされた被験者の帝王切開率が本剤群に無作為割付けされた被験者と比べて低いことを示す 副次目的 有効性：以下の項目について MVI 200 と本剤を比較する。 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間（経膣分娩又は帝王切開） • 治験薬適用からアクティブな分娩までの時間 • 胎児娩出前にオキシトシンを投与された被験者の割合 • 適用後 12 時間以内に経膣分娩した被験者の割合 • 適用後 24 時間以内に経膣分娩した被験者の割合 • 適用後 12 時間以内に胎児娩出（経膣分娩／帝王切開）した被験者の割合 • 適用後 24 時間以内に胎児娩出（経膣分娩／帝王切開）した被験者の割合 • 経膣分娩した被験者の割合 • 適用後 12 時間で子宮頸管熟化に成功した被験者の割合 安全性 • 安全性の主目的である MVI 200 群の帝王切開率が本剤群と比べて低いことが示された場合、MVI 200 群の本剤群に対する優越性を評価する • 分娩時及び分娩後の母体、新生児の有害事象及び重篤な有害事象の発現率を評価する 三次目的 三次目的は以下の医薬品の経済性評価項目について MVI 200 と本剤を比較する。

項目	内容
	• 分娩室滞在期間 • 治験薬適用から胎児娩出までのオキシトシンの投与時間 • 母体／新生児の入院期間 • ICU 又は NICU に入院した母体／新生児の割合 • 抗生物質を投与した母体／新生児の割合 • 分娩誘発不成功（胎児娩出せずに退院した被験者）の割合
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験 本試験は、妊娠末期（妊娠 36 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する約 1350 名の被験者を対象に実施した。スクリーニング／ベースライン期間に治験参加の適格性を判定し、治験参加の同意を文書により取得し、適格である被験者に治験薬を適用した。治験薬の適用から退院までの期間の分娩様式、有害事象及び併用薬について被験者を観察した。新生児については、出生から退院までの期間、また再入院及び救急受診した場合についてはさらに 30 日間にわたり、有害事象及び併用薬について観察した。 被験者を MVI 200 群又は本剤群に無作為に割付けた。初産婦及び経産婦は二重盲検法に従い出産歴別に無作為に各群に割付けた。治験薬適用後は、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 時間膣内に留置した。治験薬抜去後、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。試験への登録は実施医療機関及び出産歴によって層別し、初産婦が約 60%、経産婦が 40%に登録されるように無作為化した。本試験では、アクティブな分娩を、子宮収縮（その頻度は問わない）を伴う 4 cm の子宮頸管拡張、又は子宮頸管の進行性変化を引き起こし、かつ 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、周期的、安定的で十分な子宮収縮と定義した。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 文書同意の得られる妊婦 2) 妊娠 36 週 0 日以上の妊婦 3) 年齢 18 歳以上の妊婦 4) 薬理的な分娩誘発を希望している妊婦 5) 単胎妊娠で胎児が頭位児の妊婦 6) 出産回数が 3 回以下の妊婦（妊娠 24 週 0 日以上に 1 人以上出産又は死産） 7) 本試験登録時の肥満指数（BMI）≤50 kg/m^2 の妊婦 8) ベースラインの改訂ビショップスコア（mBS）4 点以上の妊婦 (2) 除外基準 1) アクティブな分娩が発来している妊婦

項目	内容
	2) 治験薬適用前 7 日間以内に以下の薬剤を使用した妊婦 • オキシトシン • 子宮頸管熟化剤又は分娩誘発剤（器械的方法を含む、例：子宮頸管内 Foley バルーンの使用） • 子宮収縮抑制薬を使用した妊婦（妊娠高血圧腎症又は妊娠高血圧症の治療のため硫酸マグネシウムの使用は許可した。） 3) 治験薬適用前に羊水注入法又は胎児機能不全の他の治療を受けた妊婦 4) ベースラインに胎児の障害となる所見が認められた妊婦（例：ノンストレステスト又はストレステスト異常、羊水混濁、又は胎児機能不全の診断又は既往） • 胎児発育遅延（10%未満）；羊水過多及び羊水過少は胎児の障害の所見とみなさず除外基準から除いた。 5) 子宮又は子宮頸部に瘢痕がある妊婦 • Loop electrosurgical excision procedure（LEEP）及び子宮頸管のコールドナイフ法による円錐切除又はパンチ生検を含む子宮頸管の生検は除いた。 6) 子宮異常（例：双角子宮）を有する妊婦 7) 溶血性貧血、肝酵素増加、血小板低下症候群（HELLP）、他の末端臓器疾患、又は軽度の頭痛以外の中枢神経系の兆候を伴う重度の妊娠高血圧腎症を合併している妊婦 8) 胎位異常と診断された妊婦 9) 胎児先天異常（多指症は除く）と診断された妊婦 10) 適用開始 48 時間以上前に破水した妊婦 11) 絨毛膜羊膜炎の症状又は兆候がある妊婦（例：体温>99.5°F／37.5℃、子宮圧痛、化膿性腟分泌物、又は母体あるいは胎児の持続性頻脈 12) 発熱（口腔体温又は耳内温>37.5℃）がある妊婦 13) 妊娠 24 週以上の原因不明の性器出血がある妊婦 14) 経腟分娩が禁忌の妊婦（例：前置胎盤） 15) ミソプロストール、ジノプロストン、他のプロスタグランジン（PG）製剤、又は製剤の添加物に過敏症の既往又は疑いのある妊婦 16) 緊急を要する分娩の必要のある妊婦 17) 治験実施計画書の遵守が困難である妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤及び療法は、適用期間中は併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • オキシトシン（適用前 7 日間から併用禁止とし、併用が必要な場合、治験薬抜去後 30 分に静脈内投与を可能とした） • PG 製剤及び他の子宮頸管熟化剤（適用前 7 日間から併用禁止とし、治験責任（分担）医師がさらに子宮頸管熟化を要すると判断した場合、治験薬抜去後 1 時間に投与可能とした）

項目	内容
	• 子宮頸管熟化の器械的方法（適用前 7 日間から併用禁止とした） • 子宮収縮抑制薬（適用前 7 日間から併用禁止とした） • 羊水注入法 • Cytotec®（ミソプロストール）
被験者数	目標被験者数：1350 例 被験者数の設定根拠： Miso-Obs-204 試験で MVI 200 の治験薬適用から経膣分娩までの時間の中央値は 1181 分、Miso-Obs-004 試験で本剤の治験薬適用から経膣分娩までの時間の中央値は 1650 分であった。本試験で MVI 200 群の治験薬適用から経膣分娩までの時間が本剤群と比べて 320 分以上改善（本剤群より 20%改善）するために必要な被験者数は、本剤の治験薬適用から経膣分娩までの時間の中央値を 1600 分、脱落率 34%と仮定して、両側検定 5%、検出力 90%で各群 675 例となった。 また、Miso-Obs-204 試験で MVI 200 の帝王切開率は 22.9%、Miso-Obs-004 試験で本剤の帝王切開率は 26.4%であった。近年米国での帝王切開率の増加（30%超）に基づき推定帝王切開率を調整し、MVI 200 の帝王切開率を 26%、本剤の帝王切開率を 30%と仮定して、本剤に対する 10%非劣性限界を用いてα=0.05、検出力 80%での目標被験者数（各群 675 例）は、MVI 200 の本剤に対する非劣性を検証するために十分な被験者数である。 以上より、本試験の目標被験者数を各群 675 例、計 1350 例と設定した。
治験薬	ミソプロストール膣内留置用製剤（MVI）200 µg ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg
用法・用量	治験薬を後膣円蓋の子宮頸部間近まで横方向に適用した。被験者には適用後 30 分間、臥位を保たせた。
投与期間	最長 24 時間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 治験薬適用から経膣分娩までの時間 • 帝王切開率（安全性の主要評価項目） 2) 副次評価項目 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間（経膣分娩又は帝王切開）：初回入院時 • 治験薬適用からアクティブな分娩までの時間：初回入院時 • 分娩前にオキシトシンを投与された被験者の割合：初回入院時 • 適用後 12 時間以内に経膣分娩した被験者の割合 • 適用後 24 時間以内に経膣分娩した被験者の割合

項目	内容
	• 適用後 12 時間以内に胎児娩出した被験者の割合 • 適用後 24 時間以内に胎児娩出した被験者の割合 • 経膣分娩した被験者の割合 • 適用後 12 時間で子宮頸管熟化に成功した被験者の割合（mBS ベースラインから 3 点以上増加、mBS が 6 点以上、又は経膣分娩の 1 つ以上を満たした場合、子宮頸管熟化成功とした） 3) 三次評価項目 • 分娩室滞在期間 • 治験薬適用から胎児娩出までのオキシトシンの投与時間 • 母体／新生児の入院期間 • ICU 又は NICU に入院した母体／新生児の割合 • 抗生物質を投与した母体／新生児の割合 • 分娩誘発不成功（胎児娩出せずに退院した被験者）の割合 (2) 安全性 • 帝王切開率（安全性主要評価項目）及びその理由 • 有害事象及び重篤な有害事象 波形分類 II に該当する胎児心拍数波形については、分娩時蘇生が必要、オキシトシン投与量の減量、器械的経膣分娩が必要又は帝王切開が必要（重篤な有害事象として報告）のいずれかに該当した場合、有害事象として報告した。波形分類Ⅲに該当する胎児心拍数波形については、有害事象として報告し、帝王切開に至った場合は重篤な有害事象として報告した。本試験では、波形分類Ⅱ又はⅢに該当する胎児心拍数波形として報告された有害事象は、胎児心拍障害（MedDRA PT）として集計した。 子宮頻収縮は、遅発一過性徐脈、徐脈又は遷延一過性徐脈を伴う頻収縮の場合、また、子宮収縮抑制剤（例：テルブタリン）の治療を要する子宮頻収縮の場合、有害事象として報告した。本試験では治療を要した子宮頻収縮として報告された有害事象を子宮収縮異常（MedDRA PT）として集計し、遅発一過性徐脈、徐脈又は遷延一過性徐脈を伴う子宮頻収縮として報告された有害事象を胎児に影響する異常分娩（MedDRA PT）として集計した。
統計手法	(1) 有効性 1) 主要評価項目 主要有効性評価項目は治験薬適用から経膣分娩までの時間とし、ITT 解析集団を対象に Log-rank 検定を用いた時間事象分析に基づいた。各群の生存関数を、Kaplan-Meier 推定量を用いて推定した。帝王切開した被験者は本解析から打ち切られ、治験薬投与日時から帝王切開までの日時まで最大時間を用いた。

項目	内容
	分娩前に退院した被験者は治験薬投与日時から分娩室から退室した日時までの最大時間を用いた。初回の入院時に分娩せずに退院した場合、又は分娩前に同意を撤回した場合は治験薬投与から退院までの最大時間を用いた。 Log-rank 検定で p 値が 0.05 未満であった場合、治験薬適用から経腟分娩までの時間について MVI 200 の本剤に対する優越性を認めると判断した。主要有効性評価項目は重大な治験実施計画書逸脱による影響を評価するため PP 集団についても実施した。 初回入院時の帝王切開率は安全性解析集団を対象に群間の差に基づいて解析した。群間の発現率の差の漸近的な両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージンよりも小さい場合、MVI 200 は本剤に対する非劣性が示されたとみなした。分娩せずに分娩室から退室した、帝王切開を受けることなく早期中止した、又は追跡不能であった被験者は、イベント発現なしとして分類した。主要安全性評価項目は重大な治験実施計画書の逸脱による影響を評価するため PP 集団についても実施した。 2) 副次評価項目 副次有効性の解析は ITT 集団を用いた。副次的評価項目のうち最初の 3 項目は、有意水準を制御するため多重性について調整した。主要解析が有意であった場合、これら 3 項目の解析を以下に示す順で解析することとした。これらの項目についての MVI 200 の本剤に対する優越性の評価は、投与群間に有意差を認めなくなるまで実施した。優越性を認めなかった場合、残りの評価項目についての正式な検定は実施せず、参考とする目的で p 値を示した。 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間（経腟分娩又は帝王切開） • 治験薬適用からアクティブな分娩までの時間 • 胎児娩出前にオキシトシンを投与された被験者の割合 以下の副次評価項目は多重性の調整は実施しなかった。 • 適用後 12 時間以内に経腟分娩した被験者の割合 • 適用後 24 時間以内に経腟分娩した被験者の割合 • 適用後 12 時間以内に胎児娩出した被験者の割合 • 適用後 24 時間以内に胎児娩出した被験者の割合 • 経腟分娩した被験者の割合 • 適用後 12 時間で子宮頸管熟化に成功した被験者の割合 治験薬投与から胎児娩出及びアクティブな分娩までの時間は、主要評価項目の治験薬適用から経腟分娩までの時間と同様の手法で解析した。 子宮頸管熟化は複合エンドポイントで評価し、適用後 12 時間以内に以下の項目の 1 つ以上を満たした場合、子宮頸管熟化成功と定義した。 • mBS がベースラインから 3 点以上増加 • mBS が 6 点以上

項目	内容
	• 経腟分娩 被験者が適用後 12 時間以内に帝王切開を受けるか、適用後 12 時間までに分娩がなく、さらに適用後 12 時間の mBS のデータがない場合、適用後 6 時間の mBS を用いることとした（LOCF）。いずれの項目にも該当しない場合、この複合エンドポイントについては不成功とみなした。 3) 三次評価項目 三次評価項目の解析は ITT 集団を対象に、被験者の初回入院時に実施した。発現率を Fisher の直接確率検定を用いて解析した。期間については one-way ANOVA モデルを用いて評価した。 (2) 安全性 有害事象は、分娩時、分娩後（新生児を含む）について評価した。有害事象及び重篤な有害事象の概要を表で示し、被験者データを一覧で示した。
実施医療機関	米国、37 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	2010 年 9 月～2012 年 3 月

12.2 結果の要約

12.2.1 被験者の内訳

1358 例を無作為に割付け、MVI 200 群 678 例及び本剤群 680 例となり、全例を ITT 集団とした。試験中止した被験者はなく、全例が試験を完了した。

さらに各群 1 例、計 2 例が登録されたが、いずれも 17 歳の被験者であり全ての解析対象集団から除外した。

12.2.2 解析したデータセット

MVI 200 群 678 例、本剤群 680 例を ITT 及び安全性解析対象集団とした。また重大な治験実施計画書からの逸脱を認めた被験者を除き MVI 200 群 656 例、本剤群 664 例を PP 集団とした。最も多かった逸脱理由は胎位異常であった。

12.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT の人口統計学的データのいずれの項目も投与群間で統計学的な有意差を認めず、全ての投与群で同程度であった。平均年齢は 26.0 歳、BMI はほとんどの被験者で 30.0 kg/m^2 以上であった。また、出産歴、ベースラインの羊膜状態（破水の有無及び時期）、妊娠期間、mBS 及び分娩誘発の理由についても、投与群間で統計学的な有意差を認めず、ベースラインの被験者の特性は投与群間で同様であった。分娩誘発の理由で最も多かったのが過期産で、次いで、高血圧及び選択的誘発であった。

12.2.4 有効性の結果

12.2.4.1 主要評価項目

1. 治験薬適用から経腟分娩までの時間：初回入院時

MVI 200 群の治験薬適用から経腟分娩までの時間（中央値）は 1292.00 分（21.5 時間）であり、本剤群の 1968.50 分（32.8 時間）と比べて統計学的に有意に短かった（Log-rank 検定、p<0.001）。また、出産歴別にみても、経産婦及び初産婦のいずれも MVI 200 群の治験薬適用から経腟分娩までの時間が本剤群と比べて統計学的に有意に短かった（各 p<0.001）。

初回入院時に分娩に至らなかった被験者は MVI 200 群 5 例及び本剤群 9 例、計 14 例であった。そのうち MVI 200 群 2 例及び本剤群 4 例の計 6 例は、次の入院時に経腟分娩した。この 6 例中 4 例（MVI 200 群 1 例、本剤群 3 例）の治験薬適用時間は 24 時間で、残る本剤群の 1 例は 22 時間、MVI 200 群の 1 例は 6 時間（子宮頻収縮のため）であった。その他の 8 例は帝王切開となった。

2. 帝王切開率（安全性主要評価項目）：初回入院時

初回入院時の帝王切開率は、MVI 200 群 25.96%〔95%CI（22.70, 29.43）〕、本剤群 27.06%〔95%CI（23.75, 30.57）〕、群間差は–1.10%〔95%CI（–5.79, 3.59）〕であった。帝王切開率の群間差の 95%CI（両側）の上限値が、非劣性マージン（MVI 200 群の帝王切開率が本剤群の 10%）を下回る場合、本剤群に対する MVI 200 群の非劣性が示されるとした。本剤群に対する非劣性マージンは 2.71%、群間差の 95%CI の上限値は 3.59%であったことから、本剤群に対する MVI 200 群の非劣性は示されなかった。

初産婦の帝王切開率は、MVI 200 群 34.47%〔95%CI（30.04, 39.11）〕、本剤群 37.25%〔95%CI（32.77, 41.90）〕、群間差は–2.78%〔95%CI（–9.08, 3.51）〕であった。本剤群に対する非劣性マージンは 3.73%、群間差の 95%CI の上限値は 3.51%で非劣性マージンを下回ったことから、初産婦では、本剤群に対する MVI 200 群の非劣性が示された。

経産婦の帝王切開率は全被験者の 8.58%（経産婦 40/466 例）で、MVI 200 群 10.13%（24/237 例）、本剤群 6.99%（16/229 例）であった。

PP 集団でも同様の結果であった。初回入院時の帝王切開率は MVI 200 群では 25.15%〔95%CI（21.87, 28.66）〕、本剤群 26.81%〔95%CI（23.47, 30.35）〕、群間差は–1.65%〔95%CI（–6.39, 3.08）〕であった。

部分集団（人種、BMI、年齢、妊娠期間）解析でも、全体の帝王切開率と同様に、MVI 200 群が本剤群と比べて低かった。本試験では、最も多かった帝王切開の理由は有害事象発現（MVI 200 群 25.1%、本剤群 24.7%）であった。初回入院時に帝王切開となった理由として、各群で高頻度であった有害事象は、波形分類 II に該当する胎児心拍数波形（MVI 200 群 9.1%、本剤群 6.2%）、子宮頸管拡張停止／拡張不全（MVI 200 群 8.6%、本剤群で 12.5%）、収縮停止／収縮不全（MVI 200 群 3.5%、本剤群 4.1%）であった。

12.2.4.2 副次評価項目

1. 治験薬適用から胎児娩出（経腟分娩又は帝王切開）までの時間：初回入院時

治験薬適用から胎児娩出（経腟分娩又は帝王切開）までの時間（中央値、Kaplan-Meier 法）は、本剤群 1639.50 分（27.3 時間）、MVI 200 群 1096.50 分（18.3 時間）であり、本剤群と比べて MVI 200 群は統計学的に有意に短かった（Log-rank 検定、p<0.001）。また、出産歴別にみても初産婦又は経産婦のいずれも同様の結果であった。

2. 治験薬適用からアクティブな分娩までの時間：初回入院時

治験薬適用からアクティブな分娩を、子宮収縮（その頻度は問わない）を伴う 4 cm の子宮頸管拡張、又は子宮頸管の進行性変化を引き起こし、かつ 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、周期的、安定的で十分な子宮収縮と定義した。

治験薬適用からアクティブな分娩までの時間（中央値）は、本剤群 1116.50 分（18.6 時間）、MVI 200 群（726.50 分（12.1 時間）であり、本剤群と比べて MVI 200 群は統計学的に有意に短かった（Log-rank 検定、p<0.001）。また、出産歴別にみても初産婦又は経産婦のいずれも同様の結果であった。

3. 胎児娩出前にオキシトシンを投与された被験者の割合：初回入院時

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は、本剤群と比べて MVI 200 群は統計学的に有意に低かった（Fisher の直接確率検定、p<0.001）。また、胎児娩出前のオキシトシン投与量、胎児娩出前のオキシトシン使用時間、及び最大投与量／分も、すべて本剤群と比べて MVI 200 群は統計学的に有意に低かった（ANOVA、p<0.001）。更に、出産歴別にみても初産婦又は経産婦のいずれも同様の結果であった。

4. 適用後 12 時間以内に経腟分娩した被験者の割合

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 8.38%（57/680 例）、MVI 200 群 19.76%（134/678 例）であり、本剤群と比べて、MVI 200 群は統計学的に有意に高かった（Fisher の直接確率検定、 p<0.001）。また、出産歴別にみても初産婦又は経産婦のいずれも同様の結果であった。

5. 適用後 24 時間以内に経腟分娩した被験者の割合

適用後 24 時間以内に経腟分娩した被験者の割合は、本剤群 33.97%（231/680 例）、MVI 200 群 54.57%（370/678 例）であり、本剤群と比べて MVI 200 群は統計学的に有意に高かった（Fisher の直接確率検定、p<0.001）。また、出産歴別にみても初産婦又は経産婦のいずれも同様の結果であった。

6. 適用後 12 時間以内に胎児娩出した被験者の割合

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、本剤群 9.26%（63/680 例）、MVI 200 群 23.16%（157/678 例）であり、本剤群と比べて MVI 200 群は統計学的に有意に高かった（Fisher の直接確率検定、p<0.001）。また、出産歴別にみても初産婦又は経産婦のいずれも同様の結果であった。

7. 適用後 24 時間以内に胎児娩出した被験者の割合

適用後 24 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、本剤群 40.74%（277/680 例）、MVI 200 群 67.70%（459/678 例）であり、本剤群と比べて MVI 200 群は統計学的に有意に高かった（Fisher の直接確率検定、p<0.001）。また、出産歴別にみても初産婦又は経産婦のいずれも同様の結果であった。

8. 経腟分娩した被験者の割合

初回入院時の経膣分娩した被験者の割合は、本剤群及び MVI 200 群に統計学的に有意な差を認めなかった。また、出産歴別にみても初産婦又は経産婦のいずれも本剤群及び MVI 200 群に統計学的に有意な差を認めなかった。

9. 適用後 12 時間で子宮頸管熟化に成功した被験者の割合

適用後 12 時間で子宮頸管熟化に成功した被験者の割合は、本剤群 66.0%（449/680 例）、MVI 200 群 81.3%（551/678 例）であり、本剤群と比べて MVI 200 群は統計学的に有意に高かった（Fisher の直接確率検定、p<0.001）。また、出産歴別にみても初産婦又は経産婦のいずれも同様の結果であった。

12.2.4.3 三次評価項目

1. 分娩室滞在期間

分娩室滞在期間（平均値）は、本剤群 1954.2 分（32.6 時間）、MVI 200 群 1484.6 分（24.7 時間）であり、本剤群と比べて MVI 200 群は統計学的に有意に短かった（ANOVA、p<0.001）。

2. 治験薬適用から胎児娩出までのオキシトシンの投与時間

治験薬適用から胎児娩出までのオキシトシンの投与時間（平均値）は、本剤群 657.2 分（10.95 時間）、MVI 200 群 500.6 分（8.34 時間）であり、本剤群と比べて MVI 200 群は統計学的に有意に短かった（ANOVA、p<0.001）。

治験薬適用から胎児娩出までのオキシトシンの投与量（平均値）も、本剤群 14.1 mU、MVI 200 群 10.6 mU であり、本剤群と比べて MVI 200 群は統計学的に有意に低かった（ANOVA、p<0.001）

3. 母体／新生児の入院期間

被験者（母体）の入院期間（平均値）は、本剤群 4.5 日、MVI 200 群 4.1 日であり、本剤群と比べて MVI 200 群は統計学的に有意に短かった（ANOVA、p<0.001）。新生児の入院期間（平均値）は、両群ともに 3.5 日であった。

4. ICU 又は NICU に入院した母体／新生児の割合：初回入院時

分娩時に ICU に入院した被験者の割合は、本剤群 0.1%（1/680 例）、MVI 200 群 0.1%（1/678 例）であった。分娩時に発現した有害事象（重篤な有害事象）として、本剤群の 1 例に上室性頻脈、MVI 200 群の 1 例に子宮破裂を認め、いずれも ICU へ入院した。分娩後の有害事象のため ICU へ入院した被験者はなかった。

NICU へ入院した新生児の割合は、本剤群 10.4%（71/680 例）、MVI 200 群 9.0%（61/678 例）であった。NICU への入院に至った新生児の有害事象の発現率（1.0%以上）は、感染予防（本剤群 4.3%、MVI 200 群 3.2%）、新生児呼吸抑制（本剤群 2.1%、MVI 200 群 1.5%）、新生児低血糖症（本剤群 0.7%、MVI 200 群 1.6%）、新生児一過性頻呼吸（本剤群 1.0%、MVI 200 群 0.9%）であった。

5. 抗生物質を投与した母体／新生児の割合：初回入院時

胎児娩出時に抗生物質を投与した被験者（母体）の割合は、本剤群 11.3%（77/680 例）、MVI 200 群 8.1%（55/678 例）であった。

胎児娩出後に抗生物質を投与した被験者（母体）の割合は、本剤群 9.6%（65/680 例）、MVI 200 群 5.6%（38/678 例）であった。

抗生物質を投与した新生児の割合は、本剤群 9.7%（66/680 例）、MVI 200 群 7.2%（49/678 例）であった。

6. 分娩誘発不成功（胎児娩出せずに退院した被験者）の割合：初回入院時に出産せず退院に至った

分娩誘発が不成功であった被験者の割合は、本剤群 1.3%（9/680 例）、MVI 200 群 0.7%（5/678 例）であり、本剤群及び MVI 200 群に統計学的に有意な差を認めなかった（Fisher の直接確率検定、p=0.422）。

12.2.5 安全性の結果

12.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

MVI 200 が適用された 678 例、本剤が適用された 680 例を安全性解析対象集団とした。適用時間（平均値±SD）は、MVI 200 群 712.6±391.52 分（範囲：60～1508 分）、本剤群 983.0±435.84 分（範囲：48～1560 分）であった。

12.2.5.2 有害事象

1. 有害事象の概要

有害事象の発現率は、分娩時（母体／胎児）、分娩後の母体及び新生児のいずれのカテゴリーにおいても、両群で同程度であった。有害事象の発現率は、母体／胎児で MVI 200 群 55.5%（376/678 例）、本剤群 54.6%（371/680 例）、分娩後の母体で MVI 200 群 21.4%（145/678 例）、本剤群 21.2%（144/680 例）、新生児で MVI 200 群 53.4%（362/678 例）、本剤群 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 MVI 200 群 13.1%（89/678 例）、本剤群 4.3%（29/680 例）であり、本剤群と比べて MVI 200 群の発現率は統計学的に有意に高かった（Fisher の直接確率検定、p<0.001）。分娩後の母体で MVI 200 群 0.1%（1/678 例）、本剤群 0.1%（1/680 例）であり、両群で同程度であった。新生児では MVI 200 群 0.7%（5/678 例）、本剤群 0.1%（1/680 例）であり、本剤群と比べて MVI 200 群の発現率は高かった。

重篤な有害事象の発現率は、母体／胎児で MVI 200 群 11.9%（81/678 例）、本剤群 6.9%（47/680 例）であり、本剤群と比べて MVI 200 群の発現率は統計学的に有意に高かった（Fisher の直接確率検定、p=0.002）。分娩後の母体では MVI 200 群 1.3%（9/678 例）、本剤群 1.6%（11/680 例）であり、両群で同程度であった。新生児でも MVI 200 群 8.0%（54/678 例）、本剤群 7.6%（52/680 例）であり、両群で同程度であった。

重篤な副作用の発現率は、母体／胎児で MVI 200 群 3.7%（25/678 例）、本剤群 0.7%（5/680 例）、新生児で MVI 200 群 0.3%（2/678 例）であった。本剤群の分娩後の母体及び新生児、MVI 200 群の分娩後の母体に重篤な副作用は認められなかった。

中止に至った有害事象の発現率は、MVI 200 群 11.4%（77/678 例）、本剤群 4.0%（27/680 例）であり、本剤群と比べて MVI 200 群の発現率は統計学的に有意に高かった（Fisher の直接確率検定、p<0.001）。中止に至った副作用の発現率も、MVI 200 群 9.4%（64/678 例）、本剤群 2.5%（17/680 例）であり、本剤群と比べて MVI 200 群の発現率は統計学的に有意に高かった（Fisher の直接確率検定、p<0.001）。

分娩時（母体／胎児）、分娩後の被験者及び新生児の死亡はなかった。

2. 有害事象の発現率

母体／胎児に発現した器官別大分類（SOC）別の有害事象では「妊娠、産褥および周産期の状態」が最も高頻度に報告された。発現率が 10%以上であった基本語（PT）別有害事象は、胎児心拍障害〔MVI 200 群 26.0%（176/678 例）、本剤群 26.0%（177/680 例）〕、分娩過程停止〔MVI 200 群 14.2%（96/678 例）、本剤群 18.8%（128/680 例）〕、羊水中胎便〔MVI 200 群 17.7%（120/678 例）、本剤群 13.5%（92/680 例）〕、胎児に影響する異常分娩〔MVI 200 群 10.3%（70/678 例）、本剤群 2.8%（19/680 例）〕であった。

分娩後の母体に発現した SOC 別の有害事象でも、「妊娠、産褥および周産期の状態」が最も高頻度に報告された。最も高頻度に発現した PT 別有害事象は、分娩後出血〔MVI 200 群 6.2%（42/678 例）、本剤群 5.9%（40/680 例）〕であった。

新生児に発現した SOC 別の有害事象でも「妊娠、産褥および周産期の状態」が最も高頻度に報告された。発現率が 10%以上であった PT 別有害事象は、臍帯頚部巻絡〔MVI 200 群 27.1%（184/678 例）、本剤群 28.5%（194/680 例）〕、新生児高ビリルビン血症〔MVI 200 群 9.1%（62/678 例）、本剤群 11.5%（78/680 例）〕であった。

3. 副作用の発現率

母体／胎児で最も高頻度に発現した副作用は、胎児に影響する異常分娩〔MVI 200 群 6.0%（41/678 例）、本剤群 1.2%（8/680 例）〕、胎児心拍障害〔MVI 200 群 5.0%（34/678 例）、本剤群 1.3%（9/680 例）〕であった。

分娩後の母体では、MVI 200 群に子宮内膜炎が 0.1%（1/678 例）、本剤群に分娩後出血が 0.1%（1/680 例）に発現した。

新生児では 5 例にアプガースコア低値、新生児呼吸抑制、新生児一過性頻呼吸、感染予防、低酸素性虚血性脳症、胎児アシドーシス、新生児呼吸窮迫症候群が発現し、本剤群では 1 例に感染予防が発現した。両群とも 2 例以上に発現した副作用は認められなかった。そのうち、MVI 200 群に発現した低酸素性虚血性脳症は重篤な副作用として報告された。

12.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の報告ガイドラインでは、帝王切開に至った事象は全て、入院期間の延長のため重篤な有害事象として報告した。この方法では、分娩時の重篤な有害事象の発現率は MVI 200 群で 26.0%、本剤群で 27.1%であった。米国食品医薬品局（FDA）との合意に基づき胎児循環不全又は過剰な子宮収縮反応が認められない帝王切開例は非重篤な有害事象とした。胎児の危険又は過剰な子宮収縮反応を認める事象による帝王切開になった例のみを重篤な有害事象として報告した〔波形分類Ⅱ又はⅢに該当する胎児心拍数波形（PT：胎児心拍障害）、子宮頻収縮（PT：子宮収縮異常）、遅発一過性徐脈を伴う子宮頻収縮、徐脈、又は遷延一過性徐脈（PT：胎児に影響する異常分娩）、臍帯に関するトラブルなど〕。収縮停止／収縮不全（PT：分娩過程停止）、拡張停止／拡張不全（PT：分娩過程

停止）、胎位異常、妊娠高血圧腎症、絨毛膜羊膜炎及び高血圧などにより帝王切開に至った有害事象については、重篤な有害事象として分類しなかった。

母体／胎児で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、胎児心拍障害〔MVI 200 群 9.6%（65/678 例）、本剤群 6.8%（46/680 例）〕、胎児に影響する異常分娩〔MVI 200 群 1.9%（13/678 例）、本剤群は発現なし〕であり、重篤な副作用は、胎児心拍障害〔MVI 200 群 2.1%（14/678 例）、本剤群 0.7%（5/680 例）〕、胎児に影響する異常分娩〔MVI 200 群 1.2%（8/678 例）、本剤群発現なし〕であった。

分娩後の母体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、子宮内膜炎〔MVI 200 群 0.3%（2/678 例）、本剤群 0.1%（1/680 例）〕、分娩後出血〔MVI 200 群 0.3%（2/678 例）、本剤群 0.4%（3/680 例）〕であった。重篤な副作用は報告されなかった。

新生児で発現率が 1%以上であった重篤な有害事象は、MVI 200 群では心房中隔欠損症 1.2%（8/678 例）、本剤群では先天性毛巣嚢胞 1.0%（7/680 例）であった。その他に 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、MVI 200 群では先天性舌小帯短縮症、停留精巣、尿道下裂、動脈管開存症、陰茎捻転、先天性毛巣嚢胞、多指症、VACTERL 症候群、心室中隔欠損症、低酸素性虚血性脳症、新生児低血糖症、本剤群では先天性舌小帯短縮症、心房中隔欠損症、停留精巣、尿道下裂、動脈管開存症、包茎、多指症、多乳頭、新生児哺乳障害、新生児低血糖症、新生児吸引であった。重篤な副作用は、MVI 200 群の低酸素性虚血性脳症及び胎児アシドーシスの各 1 例であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な副作用は、母体／胎児及び新生児に認められ、MVI 200 群 27 例、本剤群 5 例に発現した。発現した事象の持続期間はほとんどが 6 時間以下であり、いずれも回復又は消失した。MVI 200 群の新生児 1 例に発現した低酸素性虚血性脳症のみ転帰は追跡不能であった。

3. その他の重要な有害事象

特に重要な有害事象として、頻収縮（有害事象及び非有害事象）は MVI 200 群 49.1%（333/678 例）、本剤群 24.6%（167/680 例）に発現し、子宮頻収縮（有害事象として報告された用語）は MVI 200 群 13.3%（90/678 例）、本剤群 4.0%（27/680 例）に発現した。

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 MVI 200 群 24.9%（169/678 例）、本剤群 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 MVI 200 群 1.3%（9/678 例）、本剤群 0.7%（5/680 例）であった。

羊水中胎便は MVI 200 群 17.7%（120/678 例）、本剤群 13.5%（92/680 例）、子宮収縮抑制薬使用は MVI 200 群 12.2%（83/678 例）、本剤群 4.1%（28/680 例）であった。

アプガースコア 5 分値のアプガースコア低値（7 点未満）は MVI 200 群 2.1%（14/678 例）、本剤群 1.0%（7/680 例）〕、新生児脳症は MVI 200 群 0.6%（4/678 例）、本剤群 0.1%（1/680 例）、胎児アシドーシスは MVI 200 群 1.2%（8/678 例）、本剤群 0.6%（4/680 例）であった。

12.2.5.4 臨床検査

試験期間中、臨床的に重要な有害事象となるベースラインからの変動は認められなかった。

12.2.5.5　バイタルサイン及び身体的所見

試験期間中、新生児の所見に新たな安全性上の懸念となる事象は認められなかった。MVI 200 群及び本剤群の新生児のアプガースコア 1 分値及び 5 分値及び新生児の体重に統計学的な有意差又は臨床的に意味のある差は認められなかった。

12.2.6　結論

子宮頸管熟化不全の妊婦を対象に MVI 200 及び本剤の有効性及び安全性を検討した。

子宮頸管熟化不全（mBS 4 点以上）の妊婦に MVI 200 を投与した際、必要に応じてオキシトシンを投与し、治験薬適用から経膣分娩までの時間を安全に短縮させた。MVI 200 群の初回入院時の帝王切開率は本剤群の帝王切開率と同程度であったが、非劣性は示されなかった。経膣分娩の割合を除くすべての有効性副次評価項目及び部分集団解析で MVI 200 の本剤に対する優越性を認めたことから、MVI 200 の有効性の頑健性がさらに示された。

母体及び胎児の安全性に対する MVI 200 及び本剤の明らかな差は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

13 海外第Ⅲ相試験［101-003試験：参考資料5.3.5.1-4］ 2
13.1 試験方法 2
13.2 結果の要約 5
13.2.1 被験者の内訳 5
13.2.2 解析したデータセット 5
13.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 5
13.2.4 有効性の結果 5
13.2.5 安全性の結果 6
13.2.6 結論 7

表の目次

表 2.7.6.13-1 試験方法の概要 2

13　海外第Ⅲ相試験［101-003 試験：参考資料 5.3.5.1-4］

標題：子宮頸管熟化不全に対する医学的又は産科的適応の分娩誘発におけるジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）に含まれる PGE_2 の子宮頸管熟化剤としての多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検試験

13.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.13-1 に示した。

表 2.7.6.13-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（以下、本剤[注)]）の安全性及び有効性をプラセボと比較する。 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）を「本剤」と記載した。
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験 本試験は、妊娠末期（妊娠 37 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に実施した。 本試験に適格な被験者を本剤群又はプラセボ群に無作為に割付けた。ベースラインのビショップスコア（BS）を評価後、治験薬を子宮頸部に接するように後腟円蓋に 12 時間適用した。適用時間 12 時間に母体及び胎児のモニタリングを実施した。適用後 6 時間及び 12 時間の時点で治験薬が体内にある場合は、BS を再評価した。本試験では、3 分間隔で 45 秒以上継続する子宮収縮を認めた場合、陣痛とした。適用時間 12 時間以内に陣痛が発来した場合は、治験薬を取り出すように治験期間中に治験実施計画書を改訂した。適用時間 12 時間終了時に、治療不成功と診断された被験者の盲検コードを開鍵した。プラセボを適用された被験者は続く 12 時間に実薬を適用可能とした。（101-003 試験クロスオーバー期）
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 18 歳以上の妊婦（18 歳未満の場合、同意取得でき、法的に独立していると判断された妊婦） 2) 妊娠 37 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 初産婦、又は出産経験が 3 回以下の経産婦 5) 分娩誘発の医学的又は産科的適応となる妊婦 6) 入院時の BS 4 点以下の妊婦 7) 胎児がノンストレステストでリアクティブである妊婦 (2) 除外基準 1) 子宮瘢痕がある妊婦 2) 腟出血が認められる妊婦

項目	内容
	3) 治験薬適用 4 時間以上前に破水した妊婦 4) 発熱が認められる妊婦 5) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーがある妊婦 6) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦、成人での再発のない小児喘息は除く 7) 胎児ジストレスが認められる妊婦 8) 陣痛が開始している妊婦 9) 非協力的な妊婦又は文書同意を取得できない妊婦 10) 超音波検査により羊水過多の疑いがある妊婦 11) 治験薬適用前 4 時間以内にアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又はアセトアミノフェンを投与された妊婦（その後も併用禁止とする） 12) 原発性肺高血圧症、僧帽弁狭窄症、大動脈弁狭窄症、特発性肥大性大動脈弁下狭窄症などの心疾患、プロスタグランジン E_2（PGE_2）の降圧作用が危険性を誘発する恐れのある心臓血管疾患を有する妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • アスピリン、NSAIDs、アセトアミノフェン（適用前 4 時間から併用禁止とした） • オキシトシン（併用が必要な場合、治験薬抜去後 30 分に投与可能とした）
被験者数	371 例 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）10 mg （PGE_2 10 mg を含有するリザーバーを包含し、0.3 mg/h で放出する）
用法・用量	治験薬を後腟円蓋の子宮頸部間近に適用した。
投与期間	最長 12 時間

項目	内容
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 適用後 12 時間以内の経腟分娩の被験者数 • BS が 6 点以上の被験者数 • BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者数 2) 副次評価項目 • 治験薬適用から陣痛発来までの時間 • オキシトシン投与を必要とした被験者数 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 • 帝王切開の割合 (2) 安全性 • 母体 • バイタルサイン • 子宮収縮の主観的／客観的評価 • 子宮内圧 • 臨床検査 • 有害事象 2 分以上持続する子宮収縮を筋緊張亢進とし、10 分区画内に 5 回以上発現する子宮収縮を運動亢進とした。 • 胎児 • 胎児心拍 • 有害事象 • 新生児 • アプガースコア 1 及び 5 分値
統計手法	人口統計的データ、治験薬適用から胎児娩出までの時間などの連続変数は中央値、平均値及び標準偏差を用いて要約した。ANOVA による群間比較、又は正規分布に従っていない場合は、Wilcoxon 順位和検定を用いた。治験薬適用から陣痛発来までの時間及び治験薬適用から胎児娩出までの時間は Kaplan-Meier 法による生命表を用いて解析した。BS などの順序カテゴリーを伴うカテゴリー変数及び治療成功率、有害事象発現率などの二値変数は頻度分布として表示した。群間差は、ANOVA（SAS CATMOD）の Grizzle/Starmer/Koch 重み付き最小二乗法によって解析した。
実施医療機関	米国、6 医療機関
公表文献	Am. J. Obs Gyn 165(4) Part 1, 1006-1009. Obstetrics and Gynaecology 79 (3) 1992. 374-379.

項目	内容
試験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

13.2 結果の要約

13.2.1 被験者の内訳

371 例を無作為に割付け、本剤群 176 例（初産婦 111 例及び経産婦 65 例）、プラセボ群 195 例（初産婦 124 例及び経産婦 71 例）とし、全例を ITT とした。そのうち、本剤群 150 例（初産婦 90 例及び経産婦 60 例）及びプラセボ群 183 例（初産婦 119 例及び経産婦 64 例）の計 333 例を有効性解析対象集団とした。

本試験では、治験実施計画書を改訂し、「事象に関わらず、治験薬を 12 時間以上膣内に留めないこととし、適用時間 12 時間以内に陣痛が発来した場合は直ちに治験薬を取り出す」こととした。有効性解析対象集団の本剤群 103 例及びプラセボ群 114 例は、治験実施計画書改訂前に終了し、本剤群 73 例及びプラセボ群 81 例は、治験実施計画書改訂後に終了した。

治療不成功と診断されたプラセボ群 142 例は、本試験のクロスオーバー期に移行し、クロスオーバー法により本剤を投与された。クロスオーバー期に移行した 142 例については安全性のみ評価した。

13.2.2 解析したデータセット

本剤群 176 例（初産婦 111 例及び経産婦 65 例）、プラセボ群 195 例（初産婦 124 例及び経産婦 71 例）の計 371 例を ITT 及び二重盲検期の安全性解析対象集団とした。そのうち、治験実施計画書からの逸脱を認めた 38 例を除き、本剤群 150 例（初産婦 90 例及び経産婦 60 例）及びプラセボ群 183 例（初産婦 119 例及び経産婦 64 例）の計 333 例を有効性解析対象集団とした。

クロスオーバー期に移行した 142 例をクロスオーバー期の安全性解析対象集団とした。

13.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団の本剤群の初産婦の平均年齢は 27.3 歳、経産婦の平均年齢は 28.5 歳、プラセボ群ではそれぞれ 25.1 歳及び 28.1 歳であり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差を認めた（p=0.02）。また、身長及び体重、出産歴（流産又は中絶を含む）、妊娠期間、BS 及び分娩誘発の理由については、投与群間で統計学的な有意差を認めず、ベースラインの被験者の特性は投与群間で同様であった。ITT の人口統計学的データ及びベースラインの特性も同様の結果であった。

13.2.4 有効性の結果

13.2.4.1 主要評価項目

1. 治療成功率

治療成功率は、本剤群の初産婦 71%（64/90 例）、経産婦 75%（45/60 例）、プラセボ群の初産婦 22%（26/119 例）、経産婦 22%（14/64 例）であり、本剤群の治療成功率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（p<0.001）。治療成功の理由である適用後 12 時間以内の経腟分娩、BS が 6 点以上、又は BS がベースラインから 3 点以上の増加の被験者の割合はいずれもプラセボ群と比べて本剤群で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。本剤群及びプラセボ群ともに BS が 3 点以上増加したため治療成功と判断された被験者が最も多かった。

13.2.4.2 副次評価項目

1. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治験薬適用から陣痛発来までの時間（平均値）は、本剤群の初産婦 28.4 時間及び経産婦 15.3 時間であった。また、クロスオーバー期に移行した初産婦 21.0 時間及び経産婦 10.1 時間であった。

2. オキシトシン投与を必要とした被験者数

オキシトシン投与を必要とした被験者数は、本剤群の治療成功した初産婦 36 例及び経産婦 16 例、治療不成功の初産婦 23 例及び経産婦 14 例であった。また、クロスオーバー期に移行し、治療成功した初産婦 25 例及び経産婦 15 例、治療不成功の初産婦 34 例及び経産婦 9 例であった。

3. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（平均値）は、本剤群の初産婦 41.7 時間及び経産婦 25.0 時間であった。また、クロスオーバー期に移行した初産婦 34.3 時間及び経産婦 18.3 時間であった。

4. 帝王切開した被験者数

帝王切開した被験者数は、本剤群の初産婦 32 例及び経産婦 7 例であった。また、クロスオーバー期に移行した初産婦 30 例及び経産婦 8 例であった。

13.2.5 安全性の結果

13.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した 176 例、プラセボを適用した 195 例の計 371 例を安全性解析対象集団とした。二重盲検期の本剤群の適用時間（平均値）は、初産婦 10.8 時間及び経産婦 10.0 時間、クロスオーバー期の適用時間はそれぞれ 10.0 時間及び 9.5 時間であった。

13.2.5.2 有害事象

1. 有害事象の概要

治験薬適用時間中の母体の有害事象の発現率は、本剤群の初産婦 18.9%（21/111 例）、経産婦 12.3%（8/65 例）、プラセボ群の初産婦 2.4%（3/124 例）、経産婦 7.0%（5/71 例）であった。副作用の発現率は、本剤群の初産婦 16.2%（18/111 例）、経産婦 4.6%（3/65 例）であり、プラセボ群では副作用を認めなかった。

治験薬適用時間中の胎児の有害事象の発現率は、本剤群の初産婦 30.6%（34/111 例）、経産婦 12.3%（8/65 例）、プラセボ群の初産婦 1.6%（2/124 例）、経産婦 8.5%（6/71 例）であった。副作用の発現率は、本剤群の初産婦 9.0%（10/111 例）、経産婦 1.5%（1/65 例）であり、プラセボ群では副作用を認めなかった。

クロスオーバー期の母体の有害事象の発現率及び発現件数は、21.8%（31/142 例）34 件、副作用の発現率は 14.8%（21/142 例）であった。胎児の有害事象の発現率は、21.8%（31/142 例）、副作用の発現率は 9.2%（13/142 例）であった。

2. 有害事象及び副作用

本試験の二重盲検期の母体では、本剤群 176 例中 21 例（11.9%）に治験薬との因果関係が否定できない副作用が 21 件発現した。発現した副作用のうち、子宮収縮増加に関連した事象として子宮過剰刺激 15 例、子宮収縮頻度増加 3 例の計 18 例に発現し、そのうち 4 例は胎児心拍変動を認める胎児ジストレスを伴う子宮過剰刺激であった。発現した有害事象は治験薬抜去後に回復した。その他の副作用として顔面紅潮、悪心及び嘔吐、胸痛、膣出血が各 1 例に発現した。

プラセボ群 195 例中 8 例（4.1%）に有害事象が認められ、そのうち 1 例に胎児ジストレスを伴う子宮過剰刺激が認められた。

本試験の二重盲検期の胎児では、本剤群の 11 例に治験薬との因果関係が否定できない副作用が発現した。変動一過性徐脈 5 例、一過性徐脈 3 例、徐脈 3 例であり、そのうち 4 例は子宮過剰刺激を伴う事象であった。

本試験のクロスオーバー期の母体では、142 例中 21 例（14.8%）に治験薬との因果関係が否定できない副作用が発現した。発現した副作用のうち、子宮収縮増加に関連した事象として子宮過剰刺激 16 例、強直性子宮収縮 2 例、子宮収縮頻度増加 1 例の計 19 例に発現し、そのうち 10 例は胎児心拍変動を認める胎児ジストレスを伴う子宮過剰刺激であった。発現した全ての有害事象は治験薬抜去後に回復した。その他の副作用として悪心、発熱、体温上昇、悪心及び下痢が各 1 例に発現した。

本試験のクロスオーバー期の胎児の有害事象として、142 例中 13 例に胎児心拍変動を認めた胎児ジストレスが発現した。このうち 8 例は母体の子宮過剰刺激と関連していた。

13.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

13.2.5.4　バイタルサイン及び身体的所見

本剤群及びプラセボ群のアプガースコア 1 及び 5 分値にいずれも統計学的な有意差を認めなかった。

13.2.5.5　臨床検査

ベースラインから臨床的に問題となる臨床検査値の変化は認められなかった。

13.2.6　結論

本試験は、妊娠末期（妊娠 37 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者に対してプラセボを対照に本剤の安全性及び有効性を検討した。

医学的又は産科的適応により分娩誘発が必要とされた妊娠末期の妊婦の子宮頸管熟化において、本剤は安全かつ有効であることが適切に示された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

14 海外第Ⅲ相試験［101-103試験：参考資料5.3.5.1-5］ 2
14.1 試験方法 2
14.2 結果の要約 5
14.2.1 被験者の内訳 5
14.2.2 解析したデータセット 5
14.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 5
14.2.4 有効性の結果 5
14.2.5 安全性の結果 6
14.2.6 結論 7

表の目次

表 2.7.6.14-1 試験方法の概要 2

14　海外第Ⅲ相試験［101-103 試験：参考資料 5.3.5.1-5］

標題：子宮頸管熟化不全に対する医学的又は産科的適応の分娩誘発におけるジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）に含まれる PGE_2 の子宮頸管熟化剤としての多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検試験

14.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.14-1 に示した。

表 2.7.6.14-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（以下、本剤[注)]）の安全性及び有効性をプラセボと比較する。 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）を「本剤」と記載した。
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験 本試験は、妊娠末期（妊娠 37 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に実施した。 本試験に適格な被験者を初産婦又は経産婦（出産回数 3 回以下）に層別し、本剤群又はプラセボ群に無作為に割付けた。ベースラインのビショップスコア（BS）を評価し、治験薬を後腟円蓋に横に 12 時間適用した。適用時間 12 時間に母体及び胎児のモニタリングを実施した。適用後 6 及び 12 時間の時点で、BS を再評価した。本試験では、3 分間隔で 45 秒以上継続する子宮収縮を認めた場合、陣痛とした。自然破水、有害事象発現、又は緊急帝王切開のために治験薬を取り出す必要がない限り、治験薬を腟内に 12 時間留置した。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 18 歳以上の妊婦（18 歳未満の場合、同意取得でき、法的に独立していると判断された妊婦） 2) 妊娠 37 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 初産婦、又は出産経験が 3 回以下の経産婦 5) 分娩誘発の医学的又は産科的適応となる妊婦 6) 入院時の BS 4 点以下の妊婦 7) 胎児がノンストレステストでリアクティブである妊婦 (2) 除外基準 1) 子宮瘢痕がある妊婦 2) 腟出血が認められる妊婦 3) 治験薬適用 4 時間以上前に破水した妊婦

項目	内容
	4) 発熱が認められる妊婦 5) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーがある妊婦 6) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦、成人での再発のない小児喘息は除く 7) 胎児ジストレスが認められる妊婦 8) 陣痛が開始している妊婦 9) 非協力的な妊婦又は文書同意を取得できない妊婦 10) 超音波検査により羊水過多の疑いがある妊婦 11) 治験薬適用前 4 時間以内にアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又はアセトアミノフェンを投与された妊婦（その後も併用禁止とする） 12) 原発性肺高血圧症、僧帽弁狭窄症、大動脈弁狭窄症、特発性肥大性大動脈弁下狭窄症などの心疾患、危険性を誘発する恐れのある心臓血管疾患を有する妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • アスピリン、NSAIDs、アセトアミノフェン（適用前 4 時間から併用禁止とした） • オキシトシン（適用時間内）
被験者数	81 例 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）10 mg 〔プロスタグランジン E_2（PGE_2）〕 10 mg を含有し、0.3 mg/h で放出する）
用法・用量	治験薬を後膣円蓋に横に適用した。
投与期間	最長 12 時間

項目	内容
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 適用後 12 時間以内の経膣分娩の被験者の割合 • BS が 6 点以上の被験者の割合 • BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合 2) 副次評価項目 • オキシトシン投与を必要とした被験者の割合 • オキシトシンの投与量 • 治験薬適用から陣痛発来までの時間 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 • 経膣分娩の割合 (2) 安全性 • 母体 • バイタルサイン • 子宮収縮の主観的／客観的評価 • 子宮内圧 • 臨床検査 • 分娩時の推定出血量 • 有害事象 2 分以上持続する子宮収縮を過緊張とし、10 分区画内に 5 回以上発現する子宮収縮を運動亢進とした。 • 胎児／新生児 • 胎児心拍 • アプガースコア • 身体的所見
統計手法	人口統計的データ、治験薬適用から胎児娩出までの時間などの連続変数は中央値、平均値及び標準偏差を用いて要約した。ANOVA による群間比較、又は正規分布に従っていない場合は、Wilcoxon 順位和検定を用いた。治験薬適用から陣痛発来までの時間及び治験薬適用から胎児娩出までの時間は Kaplan-Meier 法による生命表を用いて解析した。BS などの順序カテゴリーを伴うカテゴリー変数及び治療成功率、有害事象発現率などの二項変数は頻度分布として表示した。群間差は、ANOVA（SAS CATMOD）の Grizzle/Starmer/Koch 重み付き最小二乗法によって解析した。
実施医療機関	米国、1 医療機関

項目	内容
公表文献	Am. J. Obstet. Gynecol.166(3) 1992,830-834
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

14.2 結果の要約

14.2.1 被験者の内訳

81 例を無作為に割付け、本剤群 42 例（初産婦 26 例及び経産婦 16 例）、プラセボ群 39 例（初産婦 32 例及び経産婦 7 例）とし、全例を ITT とした。そのうち、本剤群 41 例（初産婦 26 例及び経産婦 15 例）及びプラセボ群 36 例（初産婦 30 例及び経産婦 6 例）の計 77 例を有効性解析対象集団とした。

14.2.2 解析したデータセット

本剤群 42 例（初産婦 26 例及び経産婦 16 例）、プラセボ群 39 例（初産婦 32 例及び経産婦 7 例）の計 81 例を ITT 及び安全性解析対象集団とした。そのうち、治験実施計画書からの逸脱を認めた 4 例を除き、本剤群 41 例（初産婦 26 例及び経産婦 15 例）及びプラセボ群 36 例（初産婦 30 例及び経産婦 6 例）の計 77 例を有効性解析対象集団とした。

14.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団の本剤群の初産婦の平均年齢は 23.5 歳、経産婦の平均年齢は 24.4 歳、プラセボ群ではそれぞれ 22.8 歳及び 25.0 歳であり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差を認めなかった。また、身長及び体重、出産歴（流産又は中絶回数）、妊娠期間、BS 及び分娩誘発の理由についても、投与群間で統計学的な有意差を認めず、ベースラインの被験者の特性は投与群間で同様であった。ITT の人口統計学的データ及びベースラインの特性も同様の結果であった。

14.2.4 有効性の結果

14.2.4.1 主要評価項目

1. 治療成功率

治療成功率は、本剤群の初産婦 65%（17/26 例）、経産婦 87%（13/15 例）、プラセボ群の初産婦 27%（8/30 例）、経産婦 33%（2/6 例）であり、本剤群の治療成功率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（p=0.001）。治療成功の理由である適用後 12 時間以内の経腟分娩、BS 6 点以上、又は 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いずれもプラセボ群と比べて本剤群で統計学的に有意に高かった（p=0.04）。本剤群の経産婦は適用後 12 時間以内の経腟分娩により治療成功と判断された被験者が最も多く、本剤群の初産婦及びプラセボ群の初産婦及び経産婦は、BS がベースラインから 3 点以上増加したため治療成功と判断された被験者が最も多かった。

14.2.4.2 副次評価項目

1. オキシトシン投与を必要とした被験者の割合

オキシトシン投与を必要とした被験者の割合は、本剤群の治療成功した初産婦 65%（11/17 例）及び経産婦 15%（2/13 例）、治療不成功の初産婦 100%（9/9 例）及び経産婦 50%（1/2 例）、プラセボ群の治療成功した初産婦 100%（8/8 例）及び経産婦 100%（2/2 例）、治療不成功の初産婦 100%（22/22 例）及び経産婦 100%（4/4 例）であった。

2. オキシトシンの投与量

オキシトシン投与量（平均値）は、本剤群の治療成功した初産婦 6506 Unit 及び経産婦 3509 Unit、治療不成功の初産婦 6887 Unit 及び経産婦 119 Unit、プラセボ群の治療成功した初産婦 5009 Unit 及び経産婦 6716 Unit、治療不成功の初産婦 13559 Unit 及び経産婦 6727 Unit であった。

3. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治験薬適用から陣痛発来までの時間（平均値）は、本剤群の初産婦 19.9 時間及び経産婦 7.2 時間、プラセボ群の初産婦 39.4 時間及び経産婦 23.3 時間であり、本剤群の治験薬適用から陣痛発来までの時間はプラセボ群と比べて統計学的に有意に短かった（$p<0.001$）。

4. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（平均値）は、本剤群の初産婦 33.7 時間及び経産婦 14.1 時間、プラセボ群の初産婦 51.4 時間及び経産婦 29.6 時間であり、本剤群の治験薬適用から胎児娩出までの時間はプラセボ群と比べて統計学的に有意に短かった（$p=0.001$）。

5. 経腟分娩の割合

経腟分娩であった被験者は、本剤群の初産婦 10 例及び経産婦 14 例、プラセボ群の初産婦 12 例及び経産婦 2 例であり、プラセボ群と比べて本剤群で経腟分娩が多い傾向が認められた（$p=0.06$）。また、本剤群の経産婦の経腟分娩に至った被験者は初産婦と比べて統計学的に有意に多かった（$p<0.03$）。

14.2.5 安全性の結果

14.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した 42 例、プラセボを適用した 39 例の計 81 例を安全性解析対象集団とした。治験薬の適用時間（平均値）は、本剤群の初産婦 11.8 時間及び経産婦 10.1 時間、プラセボ群の初産婦 12.2 時間及び経産婦 12.4 時間であった。

14.2.5.2 有害事象

1. 有害事象の概要

治験薬適用時間中の母体の副作用の発現率は、本剤群 14.3%（6/42 例）であり、プラセボ群では副作用を認めなかった。治験薬除去後の母体の治験薬との因果関係が否定された有害事象の発現率は、本剤群 11.9%（5/42 例）、プラセボ群 10.3%（4/39 例）であった。

治験薬適用時間中の胎児の副作用の発現率は、本剤群 7.1%（3/42 例）であり、プラセボ群では副作用を認めなかった。治験薬適用時間中ならびに治験薬除去後の母体の治験薬との因果関係が否定された有害事象の発現率は、本剤群 4.8%（4/42 例）、プラセボ群 7.7%（3/39 例）であった。

2. 副作用

母体に発現した副作用は、本剤群 42 例中 6 例 7 件であり、胎児ジストレスを伴う子宮過剰刺激が経産婦に 2 例、一過性の発熱が初産婦 2 例、一過性の軽度な下痢が経産婦 2 例、悪心及び嘔吐が経産婦 1 例に発現した。

胎児ジストレスを伴う子宮過剰刺激を発現した 2 例のうち、1 例は悪心及び嘔吐も認められた。別の 1 例では、治験薬抜去後に胎児ジストレスが発現し、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は否定されなかった。当該 2 例の治験薬適用時間は、それぞれ 1 時間及び 8.7 時間であった。母体に発現した事象はいずれも一過性及び可逆性の事象であった。

胎児に発現した副作用は、本剤群 42 例中 3 例 3 件であり、いずれも胎児ジストレスであった。そのうち、2 件は上述の母体に発現した事象であった。その他の 1 件では、陣痛発来と同時に治験薬を適用され、有効性解析対象として不適切であると判断された。陣痛発来後 7 時間の治験薬適用中に胎児の心拍異常が認められた。治験薬抜去後に経腟分娩し、新生児のアプガースコア 1 分値は 8 点、5 分値は 9 点であった。

周産期死亡が 1 例認められ、敗血症及び胎便吸引による気道閉塞が原因であった。治験薬抜去後 24 時間以上経過して死亡に至ったため、治験薬との因果関係は否定された。

14.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

周産期死亡が 1 例に発現した。被験者は本剤群の初産婦であり、年齢 30 歳、高血圧のため分娩誘発の適応となった。適用時間 12 時間では、母体及び胎児に有害事象の所見は認めなかった。治療不成功と判断され、オキシトシンを 24 時間投与された。遅発一過性徐脈、徐脈及び基線細変動の心拍数変動の胎児ジストレスを発現した。その後、発熱及び絨毛膜羊膜炎が発現した。被験者は低位鉗子経腟分娩となった。新生児を蘇生できず、死因は重度の胎便吸引に伴う敗血症であった。本事象は治験薬との因果関係は否定された。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

14.2.5.4　バイタルサイン及び身体的所見

死亡に至った 1 例を除き、アプガースコア 5 分値が 7 点以下となった新生児はなかった。

14.2.5.5　臨床検査

ベースラインから臨床的に問題となる臨床検査値の変化は認められなかった。

14.2.6　結論

本試験は、妊娠末期（妊娠 37 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者に対してプラセボを対照に本剤の安全性及び有効性を検討した。

医学的又は産科的適応として分娩誘発が必要とされた妊娠末期の妊婦の子宮頸管熟化において、本剤の安全性及び有効性が適切に示された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

15 海外第Ⅲ相試験［101-801試験：参考資料5.3.5.1-6］ 2
15.1 試験方法 2
15.2 結果の要約 5
15.2.1 被験者の内訳 5
15.2.2 解析したデータセット 5
15.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 5
15.2.4 有効性の結果 5
15.2.5 安全性の結果 6
15.2.6 結論 7

表の目次

表 2.7.6.15-1 試験方法の概要 2

15　海外第Ⅲ相試験［101-801 試験：参考資料 5.3.5.1-6］

標題：子宮頸管熟化不全に対する医学的又は産科的適応の分娩誘発におけるジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）に含まれる PGE_2 の子宮頸管熟化剤としての多施設共同プラセボ対照二重盲検試験

15.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.15-1 に示した。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（以下、本剤）の安全性及び有効性をプラセボと比較する。
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験 本試験は、妊娠末期（妊娠 37 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に実施した。 本試験に適格な被験者を本剤群又はプラセボ群に無作為に割付けた。ベースラインのビショップスコア（BS）の評価後、治験薬を子宮頸管に接するように後腟円蓋に横方向に 12 時間適用した。適用期間 12 時間に母体及び胎児のモニタリングを実施した。適用後 6 時間及び 12 時間の時点で治験薬が体内にある場合は、BS の評価を繰り返した。適用時間内に陣痛が開始する、出産、又は、有害事象のために取り出す必要があると判断された場合は、治験薬を取り出すこととした。 本試験では、3 分間隔で 45 秒以上持続する周期的な子宮収縮を陣痛とした。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 15 歳以上の妊婦 2) 妊娠 37 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 初産婦、又は出産経験が 3 回以下の経産婦 5) 治験責任（分担）医師の判断により医学的又は産科的適応として分娩誘発が必要な妊婦 6) 胎児がノンストレステストでリアクティブである妊婦 7) 文書同意の得られる妊婦 8) 入院時の BS 4 点以下の妊婦 (2) 除外基準 1) 子宮瘢痕がある妊婦（例：帝王切開の既往） 2) 入院時に自然腟出血が認められる妊婦 3) 破水している妊婦

項目	内容
	4) 38℃以上の発熱が認められる妊婦 5) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーの既往がある妊婦 6) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦、成人での再発のない小児喘息は除く 7) 胎児ジストレス（例：心拍数減少、遅発一過性徐脈、基線細変動）が認められる妊婦 8) 10 分を上回る頻度で子宮収縮がある妊婦 9) 超音波検査により羊水過多の疑いがある妊婦 10) 治験薬適用前 4 時間以内にアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又はアセトアミノフェンを投与された妊婦 11) 治験薬適用前 24 時間以内に子宮収縮抑制薬又はオキシトシンを投与された妊婦 12) 原発性肺高血圧症、僧帽弁狭窄症、大動脈弁狭窄症、特発性肥大性大動脈弁下狭窄症などの心疾患、プロスタグランジン E_2（PGE_2）の降圧作用が危険性を誘発する恐れのある心臓血管疾患の既往又は身体的所見を有する妊婦 13) 分娩の転帰に有害効果を及ぼす可能性のある他の重篤な医学的状態である妊婦（母体又は胎児）（例：重篤な母体の心肺疾患、陰部ヘルペス） 14) 治験実施計画書を遵守できない妊婦又は文書同意を取得できない妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • アスピリン、NSAIDs、アセトアミノフェン（適用前 4 時間から併用禁止とした） • オキシトシン（適用期間中）
被験者数	目標被験者数：200 例（各群 100 例） 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg プラセボ
用法・用量	治験薬を後腟円蓋の子宮頸部間近まで適用した。
投与期間	最長 12 時間

項目	内容
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 治療成功率（適用後 12 時間以内の経膣分娩、BS が 6 点以上、又は BS がベースラインから 3 点以上の増加のいずれかに該当した場合、治療成功とした） 2) 副次評価項目 • オキシトシン投与を必要とした被験者数 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 (2) 安全性 • 母体 • 有害事象 2 分以上持続する子宮収縮を過緊張とし、10 分区画内に 5 回以上発現する子宮収縮を運動亢進とした。 • バイタルサイン • 子宮収縮の客観的／主観的評価 • 臨床検査 • 推定出血量 • 胎児／新生児 • 有害事象 • 胎児心拍 • アプガースコア • 身体的所見 • 生後 4～6 週の追跡調査
統計手法	連続変数は平均値及び中央値を算出し、ANOVA 又は Wilcoxon の順位和検定（ノンパラメトリック法）を用いて比較した。カテゴリカルデータ及び二値変数の比較は ANOVA の Grizzle/Starmer/Koch の重み付き最小二乗法を用いて行った。
実施医療機関	米国、10 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

15.2 結果の要約

15.2.1 被験者の内訳

206 例を無作為に割付け、本剤群 102 例、プラセボ群 104 例とし、全例を ITT とした。有害事象又は治験実施計画書逸脱のため、治験薬を適用時間内に抜去した被験者が本剤群 10 例、プラセボ群 3 例であった。

15.2.2 解析したデータセット

本剤群 102 例及びプラセボ群 104 例の計 206 例を ITT 及び安全性解析対象集団とした。また有害事象又は治験実施計画書からの逸脱を認めたため、途中で治験薬を抜去した本剤群 10 例及びプラセボ群 3 例を除き、本剤群 92 例、プラセボ群 101 例の計 193 例を有効性解析対象集団とした。

15.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT では本剤群 102 例中、初産婦 60 例及び経産婦 42 例、プラセボ群 104 例中、初産婦 63 例及び経産婦 41 例であった。有効性解析対象集団では本剤群 92 例中、初産婦 54 例及び経産婦 38 例、プラセボ群 101 例中、初産婦 60 例及び経産婦 41 例であった。

ITT の年齢を除く人口統計学的データの全ての項目について投与群間で統計学的な有意差を認めず同程度であった。本剤群の初産婦の平均年齢は 23.4 歳、経産婦の平均年齢は 25.6 歳、プラセボ群はそれぞれ 24.4 歳及び 28.2 歳であり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差を認めた（p=0.03）。また、出産歴（流産又は中絶回数）、妊娠期間、BS 及び分娩誘発の理由については、投与群間で統計学的な有意差を認めず、ベースラインの被験者の特性は投与群間で同様であった。分娩誘発の理由で最も多かったのが過期産であった。有効性解析対象集団の人口統計学的データ及びベースラインの特性も同様の結果であった。

15.2.4 有効性の結果

15.2.4.1 主要評価項目

1. 治療成功率

治療成功率は、本剤群の初産婦 69%（37/54 例）、経産婦 61%（23/38 例）、プラセボ群の初産婦 47%（28/60 例）、経産婦 41%（17/41 例）であり、本剤群の治療成功率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（p=0.002）。いずれの投与群も BS が 6 点以上となったため治療成功と判断された被験者が最も多かった。

15.2.4.2 副次評価項目

1. オキシトシン投与を必要とした被験者数

治療成功した被験者でオキシトシン投与を必要とした被験者数は、本剤群の初産婦 15 例及び経産婦 9 例、プラセボ群の初産婦 8 例及び経産婦 3 例であり、両群間で統計学的な有意差は認めなかった（p=0.84）。

2. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（平均値）は、本剤群の初産婦 31.3 時間及び経産婦 54.7 時間、プラセボ群の初産婦 53.2 時間及び経産婦 45.9 時間であり、本剤群の治験薬適用から胎児娩出までの時間はプラセボ群と比べて統計学的に有意に短かった（p<0.001）。

また、治験薬適用から胎児娩出までの時間（中央値）は、本剤群の初産婦 26.8 時間及び経産婦 20.6 時間、プラセボ群の初産婦 38.3 時間及び経産婦 27.4 時間であり、本剤群の治験薬適用から胎児娩出までの時間はプラセボ群と比べて統計学的に有意に短かった（p<0.001）。

15.2.5 安全性の結果

15.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した 102 例及びプラセボを適用した 104 例の計 206 例を安全性解析対象集団とした。

15.2.5.2 有害事象

1. 有害事象の概要

治験薬適用期間中の母体の有害事象の発現率は、本剤群の初産婦 15.0%（9/60 例）、経産婦 7.1%（3/42 例）、プラセボ群の初産婦 2.4%（1/63 例）であり、経産婦では有害事象を認めなかった。いずれも治験薬との関係は否定されず、副作用の発現率は同じであった。本剤群の母体の有害事象及び副作用の発現率は、プラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（p<0.03）。

治験薬適用期間中の胎児の有害事象の発現率は、本剤群の初産婦 6.7%（4/60 例）、経産婦 4.8%（2/42 例）、プラセボ群の初産婦 4.9%（2/63 例）、経産婦では 2.4%（1/42 例）であった。副作用の発現率は、本剤群の初産婦 6.7%（4/60 例）、経産婦 4.8%（2/42 例）、プラセボ群の初産婦 2.4%（1/63 例）であり、経産婦では副作用を認めなかった。胎児の有害事象及び副作用の発現率に統計学的な有意差は認めなかった。

新生児の有害事象の発現率は、本剤群の初産婦 3.3%（2/60 例）、経産婦 4.8%（2/42 例）、プラセボ群の初産婦 4.8%（3/63 例）、経産婦 2.4%（1/41 例）であった。副作用は認められなかった。

2. 有害事象及び副作用

母体の副作用が、本剤群 102 例中 8 例に発現した。その内訳は、胎児ジストレスを伴う子宮過剰刺激が 3 例、胎児ジストレスを伴わない子宮過剰刺激が 2 例、悪心／嘔吐が 1 例、悪心／嘔吐及び下痢が 1 例、子宮刺激及び疼痛が 1 例に発現した。全被験者が本剤を抜去した。副作用を認めた全ての被験者が経腟分娩により正常な新生児を出産した。

胎児の副作用が、本剤群 102 例中 6 例に発現した。その内訳は、子宮過剰刺激と関連する胎児ジストレスが 3 例、子宮過剰刺激を伴わない胎児心拍の変動が見られた胎児ジストレスが 3 例に発現した。1 例（子宮過剰刺激を伴わない胎児ジストレス）を除く全被験者が本剤を抜去した。プラセボ群で 2 例に遅発一過性徐脈及び変動一過性徐脈を認めた。プラセボ群では治験薬抜去時に重度の徐脈を伴う胎児ジストレスが 1 例に認められた。

新生児の有害事象は、小児科医が全新生児を評価した。1 例（アプガースコア 5 分値 6 点、10 分値 9 点）を除き全例でアプガースコア 5 分値が 7 点以上であった。プラセボ群の 1 例で生後 7.5 週に先天性心疾患による死亡を認めた。その他の重篤な有害事象として、プラセボ群の 1 例で、新生児の左中大脳動脈血栓症が発現したが、生後 7 ヵ月には、良好な健康状態であった。生後 4 週から 6 週までの新生児フォローアップの結果が 96 例で得られ（本剤群 52 例、プラセボ群 44 例）、異常は報告されなかった。

15.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

プラセボ群の 1 例で新生児死亡を認めた。当該被験者は、29 歳経産婦、プラセボを投与され、治療不成功と判断された。妊娠、陣痛及び分娩経過に問題はなく、経腟分娩により出産した。アプガースコア 1 分値で 9 点、5 分値で 10 点であったが、生後 7.5 週に先天性心疾患により新生児死亡に至った。本死亡と治験薬との因果関係は否定された。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象として、プラセボ群の 1 例で、新生児の左中大脳動脈血栓症が発現したが、生後 7 ヵ月には、良好な健康状態であった。

15.2.5.4　臨床検査

臨床的に重要な有害事象と判断された臨床検査値のベースラインからの変動は認められなかった。

15.2.6　結論

本試験は、妊娠末期（妊娠 37 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対してプラセボを対照に本剤の安全性及び有効性を検討した。

本試験の有害事象の発現率は低く、事象はいずれも回復しうるものであった。ネットありの本剤を使用することにより、必要なときに容易に取り出すことができるため、PGE_2の安全性プロファイルは向上した。報告された有害事象はいずれも重篤な後遺症を伴わなかった。本試験において、本剤群はプラセボ群より優れた有効性を示したことから、そのベネフィットはリスクを大きく上回ると考えられた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

16 海外第Ⅲ／Ⅳ相試験［PRO-002/003/004/005試験：参考資料5.3.5.1-7］ 2
16.1 試験方法 2
16.2 結果の要約 6
16.2.1 被験者の内訳 6
16.2.2 解析したデータセット 6
16.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 6
16.2.4 有効性の結果 6
16.2.5 安全性の結果 9
16.2.6 結論 11

表の目次

表 2.7.6.16-1 試験方法の概要 2

16　海外第Ⅲ／Ⅳ相試験［PRO-002/003/004/005 試験：参考資料 5.3.5.1-7］

標題：子宮頸管熟化及び分娩誘発のためのジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）及び PGE_2 含有ゲル製剤の同等性試験（医薬品の経済性評価を主要目的とし、フランス、スウェーデン、オランダ、ドイツで独立して実施した 4 試験についての報告）

16.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.16-1 に示した。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（以下、本剤）及びプロスタグランジン E_2（PGE_2）含有ゲル製剤（以下、ゲル剤）の同等性を治療成功率により評価した有効性に基づき検討する 副次目的 • 安全性を評価し、治験責任（分担）医師及び被験者に対する質問票を用いて実用性を評価する
開発のフェーズ	第Ⅲ／Ⅳ相
試験デザイン	国際共同（4 ヵ国）、多施設共同、無作為化、2 群間、非盲検比較試験 本試験は、妊娠末期（妊娠 37 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する約 476 例（本剤群 243 例、ゲル剤群 233 例）を対象にフランス、スウェーデン、オランダ、ドイツで独立する 4 試験として実施した。 スクリーニングで治験参加の適格性を判定し、治験参加の同意を文書により取得し、適格である被験者を実施医療機関、初産婦及び経産婦、又はビショップスコア（BS）（0～2 又は 3～4）別に層別化し、本剤群又はゲル剤群に無作為に 1：1 の割合で割付けた。本剤は後腟円蓋に、ゲル剤は経腟的に又は頸管内に適用した。本剤は陣痛発来後又は破水時に腟内から取り出すこととし、ゲル剤は適切に適用することとした。本剤の適用前及び取り出し後に BS を評価した。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 18 歳以上の妊婦 2) 単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 治験薬適用時の BS が 4 点以下の妊婦 5) 破水していない妊婦 6) 文書及び口頭同意の得られる妊婦 7) 妊娠末期（37 週以上）の妊婦 (2) 除外基準 1) 胎位異常の妊婦

項目	内容
	2) 過去に満期妊娠経験が 3 回以上の妊婦 3) 陣痛が開始している妊婦 4) プロスタグランジン（PG）を含む子宮収縮薬を既に静脈内投与されている妊婦 5) 子宮大手術の既往がある妊婦 6) 胎児ジストレスの所見又は疑いのある妊婦 7) 児頭骨盤不適合が認められる妊婦 8) PG に対するアレルギーの既往又は疑いのある妊婦 9) PGE_2 の降圧作用が危険性を誘発する恐れのある心疾患又は心臓血管疾患を有する妊婦 10) 適切な治療を開始していない骨盤内炎症性疾患を合併している妊婦 11) 治験薬適用前 4 時間以内にアスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を投与された妊婦 12) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、性感染症、又は肝炎を含む血液又は体液を介して感染を伝播する危険性があると治験責任（分担）医師が判断した妊婦 13) 妊娠期間中（妊娠初期を除く）に原因不明の腟出血がある妊婦 14) 難産又は外傷を伴う出産の既往がある妊婦 15) アルコール又は薬物依存の既往がある妊婦 16) 以前に本試験に参加した妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤及び療法は、適用期間中は併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • PG 製剤 • 子宮収縮薬（本剤を適用している場合、抜去後 30 分に投与可能とし、ゲル剤を投与している場合、実施医療機関の規定に従うこととした） • オキシトシン（併用が必要な場合、治験薬を抜去することとした） • 子宮収縮抑制薬（併用が必要な場合、治験薬を抜去することとした）
被験者数	目標被験者数：各群 262 例 被験者数の設定根拠： 本剤がゲル剤と同等でないという帰無仮説を棄却するために検出力 80%で必要な被験者数は各群 262 例となった。
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg Prostine E_2 腟内適用 PGE_2 含有ゲル 1 及び 2 mg（フランス） Minprostin 腟内適用 PGE_2 含有ゲル 2 mg（スウェーデン） Prostine E_2 腟内適用 PGE_2 含有ゲル入り 1 及び 2 mg Unit 投与シリンジ（オランダ）

項目	内容
	Prepidil 子宮頸管内適用 PGE_2 含有ゲル入りの 0.5 mg Unit 投与シリンジ（ドイツ）
用法・用量	本剤は後腟円蓋に適用し、陣痛が発来するか、破水が起きた場合は取り出すこととした。本剤は 12 時間の間隔を空けて、最大 2 個（2 回）まで使用可能とした。治験実施計画書改訂後は 1 回（1 個）適用したものを最長 24 時間まで留置可能とした。 ゲル剤は 6 時間ごと又は 8 時間ごと（ドイツのみ）に、腟内又は頸管内に適用し、子宮頸管熟化に成功するまで繰り返し適用できることとした。
投与期間	最長 24 時間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 治療成功率（適用後 12 時間以内の経腟分娩、BS 6 点以上、又は BS がベースラインから 3 点以上増加のいずれかに該当した場合、治療成功とした） 2) 副次評価項目 • 適用後 12 時間以内に経腟分娩した被験者の割合 • 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 • 適用後 12 時間時点に BS が 6 点以上の被験者の割合 • 適用後 24 時間以内に経腟分娩した被験者の割合 • 適用後 12 時間以内にアクティブな分娩となった被験者の割合 • 治験薬投与による分娩誘発から経腟分娩までの時間 • 有害事象 • 帝王切開率 • 器械分娩の割合 • 治療毎の投与/適用回数 • 被験者の受容性 • 産科医／助産師からみた利便性 • 子宮収縮薬の使用 (2) 安全性 • 有害事象 各地域の規定に従った時間間隔で、分娩監視装置による記録を行い、子宮収縮や不快感を伴う圧迫が起こった時、及び破水が起こった時に被験者をモニタリングすることとした。バイタルサイン及び診察は定期的な臨床診療に則して評価した。母体、胎児、及び新生児の有害事象の情報を収集した。

項目	内容
	10 分区画内に 5 回を超える子宮収縮を子宮頻収縮とし、胎位ジストレスと関連した 10 分区画内に 4 回以上の痛みを伴う子宮収縮、又は胎児ジストレスのない 10 分区画内に 5 回を超える子宮収縮を子宮過剰刺激とした。2 分以上持続する子宮収縮が 2 回以上の場合子宮筋過緊張とした。 以下の項目のうち 2 項目以上該当する場合、胎児ジストレスとした。 • 胎児頭皮 pH<7.2（分娩第 1 期）又は pH<7.15（分娩第Ⅱ期） • 羊水混濁 • 胎児心拍数異常 • 胎児低酸素症
統計手法	(1) 有効性 統計学的仮説を以下の通りとした。 • H_0：本剤群とゲル剤群の間で、治療成功した被験者の割合に全般的な差（overall difference）があり、それは 20%以上である • H_1：両群の治療成功率の差は 20%未満である 治療成功率の差がいずれの方向にも 20%以下であった場合、両群は同等であるとした。 両側 90%の信頼区間（有意水準 5%）として、両群の治療成功率の差について帰無仮説の検定を行うこととした。治療成功率の差、及びその標準誤差を重み付き回帰分析モデル（treatment difference）$_{trial}$=intercept から推定した。その重みは各独立試験及びその逆分散に対応しており、そのモデル及び誤差分散は第一種の推定可能関数を用いてモデリングされた。治療群間差と、その信頼区間の上限値及び下限値までの差が、ゲル剤の治療成功率の 20%未満であった場合、帰無仮説は棄却され、その治療の同等性が示されるものとした。 また、独立した試験間の異質性は 5%有意水準で検定した。異質性の検定で有意な結果が示された場合、次の手順を実施することとした：まず各試験と治療の交互作用を試験間で異なるが試験内では一貫した共変量についての各試験の推定治療群間差の回帰を用いて検討し、不均一性に寄与すると考えられる変数によって治療群間差を調整し、調整した群間差を用いて帰無仮説の再検定を行った。異質性の根拠がある場合、治療成功率を共変量（治療成功率、すべての層別化変数、及び各試験）として Cochran-Mantel-Haenszal 検定を用いて検討した。 治療成功とみなされる被験者、適用後 12 時間以内にアクティブな分娩となった被験者、適用後 12 時間以内に経腟分娩した被験者、適用後 24 時間以内に経腟分娩した被験者、適用後 12 時間時点で BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者及び適用後 12 時間時点で BS が 6 点以上の被験者を 2×2 度数分布表に治療群、及び治療群と層ごとの割合を示した。 経腟分娩までの時間は、中央値、平均値、標準偏差、最小値、最大値及び被験者数を治療群ごとに要約した。データの打ち切り（帝王切開）がない場合、中央値は生データから得ることとし、そうでない場合は Kaplan-Meir 曲線から得るものとした。平均値と標準偏差は他の試験との結果の比較するために示した。

項目	内容
	器械を用いた分娩で出生した新生児の数、及び治験薬の適用量／回数は治療群ごと、及び治療群と層ごとに頻度を示した。帝王切開率は治療群ごと、及び治療群と帝王切開の理由ごとに示した。使用した薬剤の量、被験者の受容性、及び産科医による利便性の評価を一覧にし、治療群ごとに要約した。 (2) 安全性 有害事象を一覧にし、治療群ごとに要約した。
実施医療機関	フランス、スウェーデン、オランダ、ドイツ、12 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

16.2 結果の要約

16.2.1 被験者の内訳

476 例を無作為に割付け、本剤群 243 例及びゲル剤群 233 例となった。そのうち、治験薬を投与されなかった本剤群 1 例及びゲル剤群 1 例、データが欠測であった本剤群 1 例及びゲル剤群 2 例、腟内ゲル剤の代わりに頸管内ゲル剤を適用した 1 例を除く本剤群 241 例及びゲル剤群 229 例を All patient treat（APT）集団とした。また、31 例を本剤適用手技の対象として本剤群に含め、安全性解析対象集団に含めた。

16.2.2 解析したデータセット

本剤群 241 例及びゲル剤群 229 例を APT 集団とした。そのうち治験薬を適用し、適用後 12 時間までに有効性主要評価項目の評価に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者である本剤群 189 例及びゲル剤群 173 例の計 362 例を PP12 集団とした。また、適用後 24 時間までに有効性主要評価項目の評価に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者である本剤群 178 例及びゲル剤群 161 例の計 339 例を PP24 集団とした。

16.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

APT 集団の平均年齢は本剤群 30.7 歳、ゲル剤群 31.0 歳、平均体重はそれぞれ 84.8 kg 及び 82.6 kg、平均身長はそれぞれ 166.9 cm 及び 165.8 cm であり、人口統計学的データの年齢、体重及び身長について投与群間の差はなかった。人種では本剤群の白人の割合が 92.9%（224/242 例）であり、ゲル剤群の 86.5%（198/230 例）と比べて大きかった。また、出産歴、妊娠期間、BS 及び分娩誘発の理由についても、投与群間で差を認めず、ベースラインの被験者の特性は投与群間で同様であった。分娩誘発の理由で最も多かった理由は両群ともに過期産であった。

16.2.4 有効性の結果

16.2.4.1 主要評価項目

1. 治療成功率（同等性の検証）

APT12 集団（適用時間 12 時間以内）の治療成功率は、本剤群 55.6%及びゲル剤群 60.3%、PP12 集団の治療成功率はそれぞれ 63.5%及び 74.0%、APT24 集団（適用時間 24 時間以内）の治療成功率は、それぞれ 71.0%及び 69.0%、PP24 集団の治療成功率はそれぞれ 87.1%及び 88.8%であった。

APT12 集団、APT24 集団及び PP24 集団で、本剤群及びゲル剤群間の差の信頼区間が同等性の限界内にあり、治療成功率の同等性を示したが、PP12 集団では同等性を示さなかった。PP12 集団で同等性が示されなかった原因として、PRO-002 試験の実施医療機関（Hospital Cochin）の治療成功率のデータの分布が極端に非対称であることが確認され、これが解析に影響を及ぼした。この実施医療機関から得られた結果を除外した場合、PP12 集団で両群の同等性が示された。

16.2.4.2 副次評価項目

1. 適用後 12 時間以内に経腟分娩した被験者の割合

PP12 集団で適用後 12 時間以内に経腟分娩した被験者の割合は、本剤群 23.8%（45/189 例）、ゲル剤群 37.6%（65/173 例）であり、本剤群と比べてゲル剤群は統計学的に有意に高かった（χ^2 検定、p=0.004）。APT 集団でも、適用後 12 時間以内に経腟分娩した被験者の割合は、本剤群 19.5%（47/241 例）、ゲル剤群 29.3%（67/229 例）であり、本剤群と比べてゲル剤群は統計学的に有意に高かった（χ^2 検定、p=0.014）。

2. 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

PP12 集団で適用後 12 時間以内に BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合は、本剤群 39.7%（75/189 例）、ゲル剤群 35.8%（62/173 例）であり、本剤群とゲル剤群との間に統計学的な有意差はなかった（χ^2 検定、p=0.451）。APT 集団でも、適用後 12 時間以内に BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合は、本剤群 36.1%（87/241 例）、ゲル剤群 31.0%（71/229 例）であり、本剤群とゲル剤群との間に統計学的に有意差はなかった（χ^2 検定、p=0.242）。

3. 適用後 12 時間時点に BS が 6 点以上の被験者の割合

PP12 集団で適用後 12 時間時点に BS が 6 点以上の被験者の割合は、本剤群 35.4%（67/189 例）、ゲル剤群 32.4%（56/173 例）であり、本剤群とゲル剤群との間に統計学的な有意差はなかった（χ^2 検定、p=0.537）。APT 集団でも、適用後 12 時間時点に BS が 6 点以上の被験者の割合は、本剤群 32.4%（78/241 例）、ゲル剤群 27.9%（64/229 例）であり、本剤群とゲル剤群との間に統計学的に有意差はなかった（χ^2 検定、p=0.297）。

4. 適用後 24 時間以内に経腟分娩した被験者の割合

PP24 集団で適用後 24 時間以内に経腟分娩した被験者の割合は、本剤群 68.5%（122/178 例）、ゲル剤群 73.3%（118/161 例）であり、本剤群とゲル剤群との間に統計学的な有意差は認めなかった（χ^2 検定、p=0.337）。APT 集団でも、適用後 24 時間以内に経腟分娩した被験者の割合は、本剤群 51.9%（125/241 例）、ゲル剤群 53.7%（123/229 例）であり、本剤群とゲル剤群との間に統計学的な有意差はなかった（χ^2 検定、p=0.689）。

5. 適用後 12 時間以内にアクティブな分娩となった被験者の割合

PP12 集団で適用後 12 時間以内にアクティブな分娩となった被験者の割合は、本剤群 58.7%（111/189 例）、ゲル剤群 66.5%（115/173 例）であり、本剤群とゲル剤群との間に統計学的な有意差はなかった（χ^2 検定、p=0.129）。APT 集団でも、適用後 12 時間以内にアクティブな分娩となった被験者の割合は、本剤群 56.0%（135/241 例）、ゲル剤群 63.3%（145/229 例）であり、本剤群とゲル剤群との間に統計学的に有意差はなかった（χ^2 検定、p=0.107）。

6. 分娩誘発から経腟分娩までの時間

PP12 集団の分娩誘発から経腟分娩までの時間（平均値）は、本剤群 26.3 時間、ゲル剤群 23.5 時間であった。APT 集団の分娩誘発から経腟分娩までの時間（平均値）は、本剤群 26.7 時間、ゲル剤群 25.9 時間であった。APT 集団で分娩誘発から経腟分娩までの時間について Kaplan-Meir による推定を実施した結果、2 群間で有意差はなかった（p=0.1508）。全集団で、分娩誘発から胎盤娩出までの時間は児の娩出までの時間と同様の傾向であった。

7. 帝王切開率

PP12 集団の帝王切開率は本剤群 22.2%（42/189 例）、ゲル剤群 15.0%（26/173 例）であった。APT 集団の帝王切開率は本剤群 24.5%（59/241 例）、ゲル剤群 23.1%（53/229 例）であり、本剤群とゲル剤群との間に統計学的に有意差はなかった（χ^2 検定、p=0.734）。

8. 器械分娩の割合

PP12 集団の鉗子分娩の割合は本剤群 9.0%（17/189 例）、ゲル剤群 6.4%（11/173 例）、吸引分娩の割合はそれぞれ 6.3%（12/189 例）、8.1%（14/173 例）であった。APT 集団の鉗子分娩の割合は本剤群 9.5%（23/241 例）、ゲル剤群 6.1%（14/229 例）、吸引分娩の割合はそれぞれ 9.1%（22/241 例）、8.3%（19/229 例）であった。

9. 治療群毎の投与/適用回数

PP12 集団の本剤群の治験薬の適用回数が 1 回であった被験者の割合は 79%、1 回を超えた被験者の割合は 21%、ゲル剤群ではそれぞれ 52%及び 48%であり、ゲル剤群と比べて本剤群の適用回数は統計学的に有意に少なかった（χ^2 検定、p<0.001）。APT 集団及び PP24 集団も同様の結果であった。

10.被験者の受容性

PP12 集団の治験薬の容易性に対する被験者の評価は、「不快感なし」が本剤群 54.8%（102/186 例）、ゲル剤群 56.5%（96/170 例）であり、両群間で同程度であった。APT 集団でも同様の結果であった。

PP12 集団の QOL の評価では、本剤群の適用後 1 及び 3 時間の疼痛スコア（平均値）は 1.08 及び 2.26、ゲル剤群ではそれぞれ 2.49 及び 3.28 であり、いずれの時点もゲル剤群と比べて本剤群で統計学的に有意に低かった（χ^2 検定、p<0.001）。APT 集団及び PP24 集団でも同様の結果であった。不安スコアについてはいずれの時点でも、PP12 集団、APT 集団及び PP24 集団の 2 群間で統計学的な有意差はなかった。

11.利便性に対する産科医又は助産師の評価

PP12 集団の利便性に対する産科医又は助産師の評価では、「難しくない」が本剤群で 59.7%（111/186 例）、ゲル剤群で 78.2%（133/178 例）、「中等度に難しい」及び「非常に難しい」が本剤群 12.4%（23/186 例）、ゲル剤群 10.6%（18/170 例）であった。同様に、APT 集団でも「中等度に難しい」及び「非常に難しい」が本剤群 12.8%（30/235 例）、ゲル剤群 9.3%（21/225 例）であった。

12.オキシトシンの使用

APT 集団でオキシトシンを使用した被験者の割合は、本剤群 67.2%（162/241 例）、ゲル剤群 68.1%（160/229 例）であり、両群間で差はなかった。

16.2.5 安全性の結果

16.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤が適用された 273 例、ゲル剤が適用された 233 例を安全性解析対象集団とした。

16.2.5.2 有害事象

1. 有害事象の概要

母体の有害事象の発現率は、本剤群 45.8%（125/273 例）、ゲル剤群 41.6%（97/233 例）、副作用の発現率は、本剤群 16.6%（45/273 例）、ゲル剤群 13.3%（31/233 例）、重篤な有害事象の発現率は、本剤群 0.7%（2/273 例）、ゲル剤群 3.4%（8/233 例）であった。死亡例はなかった。

胎児の有害事象の発現率は、本剤群 41.0%（112/273 例）、ゲル剤群 41.6%（97/233 例）であり、両群の発現率の差はなかった。副作用の発現率は、本剤群 14.3%（39/273 例）、ゲル剤群 12.4%（29/233 例）であった。重篤な有害事象の発現率は本剤群 10.6%（29/273 例）、ゲル剤群 10.7%（25/233 例）であった。

新生児の有害事象の発現率は、本剤群 11.7%（32/273 例）、ゲル剤群 11.6%（27/233 例）であり、両群の発現率の差はなかった。副作用の発現率は、本剤群には副作用は認められず、ゲル剤群 1.3%（3/233 例）であった。重篤な有害事象の発現率は本剤群 4.4%（12/273 例）、ゲル剤群 5.2%（12/233 例）であった。

2. 有害事象及び副作用

母体に発現した SOC 別の有害事象では「生殖系および乳房障害」が最も高頻度に報告された。本剤群及びゲル剤群の SOC 別の有害事象の発現率に著しい差はなかった。最も高頻度に発現した PT 別有害事象は両群ともに子宮収縮微弱であり、その発現率は、本剤群 19.4%（53/273 例）、ゲル剤群 13.3%（31/233 例）であった。5 例以上に発現した PT 別有害事象は、子宮収縮微弱、子宮過剰刺激、子宮収縮、子宮頻収縮、胎盤障害、分娩後出血、低血圧、頭痛、悪心、嘔吐、発熱であった。

最も高頻度に発現した PT 別副作用は、本剤群では子宮過剰刺激 4.4%（12/273 例）でありゲル剤群 1.3%（3/233 例）と比べて発現率は高かった。ゲル剤群では子宮頻収縮 5.6%（13/233 例）であり本剤群 2.6%（7/273 例）と比べて発現率は高かった。2 例以上に発現した PT 別副作用は、発熱、頭痛、悪心、下痢、嘔吐、子宮過剰刺激、子宮収縮、子宮頻収縮、子宮筋過緊張、子宮収縮微弱であった。

胎児に発現した有害事象のうち、最も高頻度に発現した PT 別有害事象は、胎児心拍数異常であり、その発現率は、本剤群 21.2%（58/273 例）、ゲル剤群 25.8%（60/233 例）であった。その他に発現した PT 別有害事象は、胎児徐脈、胎児ジストレス、胎便増加、胎児頻脈、胎位異常、尿道下裂、頭蓋奇形、皮膚奇形、末梢血管奇形であった。最も高頻度に発現した PT 別副作用は、胎児心拍数異常であり、その発現率は本剤群 8.1%（22/273 例）、ゲル剤群 7.3%（17/233 例）であった。その他に発現した PT 別副作用は、胎児徐脈、胎児頻脈、胎児ジストレス、胎便増加であった。

新生児に発現した有害事象のうち、本剤群で最も高頻度に発現した PT 別有害事象は、本剤群では新生児感染症及び新生児呼吸障害各 1.5%（4/273 例）、ゲル剤群では新生児黄疸 2.1%（5/233 例）であった。その他に発現した有害事象は、新生児アシドーシス、新生児低血糖症、新生児肺炎、妊娠期間に比して小さい児、血種、紫斑であった。本剤群に副作用は認められず、ゲル剤群では新生児呼吸障害 0.9%（2/233 例）及び新生児感染症 0.4%（1/233 例）であった。

16.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の本剤群の死亡例はなかった。ゲル剤群の 1 例が生後 4 週間 5 日に脳幹活性が低下し低酸素後脳症により死亡した。

2. その他の重篤な有害事象

母体に発現した重篤な有害事象では、分娩後出血〔本剤群 0.4%（1/273 例）、ゲル剤群 1.7%（4/233 例）〕が最も多く発現した。その他の重篤な有害事象は本剤群では子宮内膜症、ゲル剤群では羊水塞栓、血腫、胎盤障害、子宮弛緩、感染症が各 1 例にした。

胎児に発現した重篤な有害事象では、胎児心拍数異常〔本剤群 4.8%（13/273 例）、ゲル剤群 5.2%（12/233 例）〕が最も多く発現した。その他の重篤な有害事象は胎児ジストレス〔本剤群 4.4%（12/273 例）、ゲル剤群 3.4%（8/233 例）〕、胎児徐脈〔本剤群 1.5%（4/273 例）、ゲル剤群 1.7%（4/233 例）〕、尿道下裂〔本剤群 0.4%（1/273 例）、ゲル剤群発現なし〕、胎児頻脈〔本剤群発現なし、ゲル剤群 0.4%（1/233 例）〕であった。

新生児に発現した重篤な有害事象では、新生児感染症〔本剤群 1.1%（3/273 例）、ゲル剤群 1.7%（4/233 例）〕が最も多く発現した。その他の新生児 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、新生児呼吸障害〔本剤群 0.4%（1/273 例）、ゲル剤群 1.3%（3/233 例）〕、新生児黄疸〔本剤群発現なし、ゲル剤群 0.9%（2/233 例）〕、新生児敗血症〔本剤群 0.4%（1/273 例）、ゲル剤群 0.4%（1/233 例）〕であった。

3. その他の重要な有害事象

中止に至った有害事象の発現率は、本剤群 1.8%（5/273 例）、ゲル剤群 0.9%（2/233 例）であった。本剤群ではパニック状態及び子宮収縮微弱が 1 例、子宮筋過緊張及び胎児徐脈が 1 例、子宮収縮及び胎児ジストレスが 1 例、胎児ジストレスが 1 例、子宮収縮及び悪心が 1 例、ゲル剤群では子宮筋過緊張及び胎児ジストレスが 1 例、皮膚冷湿が 1 例、浮動性めまいが 1 例、頭痛及び悪心が 1 例に発現した。

16.2.5.4　臨床検査

試験期間中、標準的な臨床検査は実施しなかった。

16.2.5.5 バイタルサイン及び身体的所見

APT 集団で分娩監視装置の異常変動が本剤群 50 例（21.1%）及びゲル剤群 52 例（23.2%）に認められた。治験責任（分担）医師により臨床的に重要であると判断された異常変動は有害事象として報告した。

16.2.6 結論

各試験の本来の目的（異なる市場における医薬品の経済性評価の比較データを得る）は十分に達成された。異質性検定によりこれらの試験の有効性及び安全性のデータを統合した評価が可能であることが示され、MIT（Multiple Independent Trial）の目的（本剤とゲル剤の同等性を示す）も達成された。得られた安全性データと既知の安全性プロファイルとの間に顕著な差は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

17　海外第Ⅱ相試験［101-109試験：参考資料5.3.5.1-8］ 2
17.1　試験方法 2
17.2　結果の要約 4
17.2.1　被験者の内訳 4
17.2.2　解析したデータセット 4
17.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性 4
17.2.4　有効性の結果 4
17.2.5　安全性の結果 5
17.2.6　結論 6

表の目次

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要 2

17　海外第Ⅱ相試験［101-109 試験：参考資料 5.3.5.1-8］

標題：分娩誘発前の子宮頸部熟化におけるジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）の有効性、並びに分娩及び出産過程における子宮頸部熟化不成功例に対する人工破膜とジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）（2 つ目）の併用及び人工破膜とオキシトシンの併用との比較を検討する反復投与試験

17.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.17-1 に示した。

表 2.7.6.17-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	• 子宮頸管熟化不全、又は子宮頸管熟化が一部進んでいる〔ビショップスコア（BS）6 点以下〕と診断された初産婦を対象に子宮頸管熟化に用いるジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）（以下、本剤[注)]）の有効性を評価する • 本剤の最初の適用後に BS が 8 点以下であった被験者を対象に 2 つ目の本剤適用とオキシトキシン投与の安全性及び有効性を比較する 注）本試験ではジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）を「本剤」と記載した。
開発のフェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	単施設、無作為化（本剤とオキシトシンの比較に移行した被験者のみ）、非盲検試験 本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に実施した。 本試験に適格な被験者に対し、本剤を後膣円蓋に 12 時間適用し、終了時点で BS が 9 点以上、陣痛の発来又は経膣分娩のいずれかが認められた場合に、治療成功とした。BS が 8 点以下の場合、被験者を本剤（2 つ目）適用又はオキシトシン投与のいずれかに無作為に割付け、治験薬適用から破水及び胎児娩出までの時間、分娩様式、鎮痛の必要性及び新生児の転帰を比較した。被験者について、胎児又は母体のジストレスの徴候を分娩監視装置によりモニタリングした。観察時間は 6 時間とした。

項目	内容
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 16～40 歳の妊婦 2) 妊娠 38 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 初産婦 5) 分娩誘発の医学的又は産科的適応となる妊婦 6) 入院時の BS 6 点以下の妊婦 (2) 除外基準 1) 子宮瘢痕がある妊婦 2) 腟出血が認められる妊婦 3) 治験薬適用 4 時間以上前に早期破水している妊婦 4) 発熱が認められる妊婦 5) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーがある妊婦 6) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦 7) 胎児ジストレスが認められる妊婦 8) 陣痛が開始している妊婦 9) 非協力的な妊婦又は文書同意を取得できない妊婦 10) 超音波検査により羊水過多である妊婦
併用禁止薬	本試験では併用禁止薬を規定しなかった。
被験者数	本試験の被験者 27 例、本剤とオキシトシンの比較に移行した被験者 13 例 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）10 mg 〔プロスタグランジン E_2（PGE_2）10 mg を含有し、0.3 mg/h で放出する〕
用法・用量	治験薬を後腟円蓋に適用した。
投与期間	1 回あたり最長 12 時間、2 回目の適用は 1 回目の本剤抜去直後とした。
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目（本剤の有効性） • 治療成功率（BS 9 点、陣痛発来又は経腟分娩のいずれかの場合、治療成功とした） 2) 副次評価項目（本剤及びオキシトシンの比較） • BS のベースラインからの変化量 • 治験薬適用から自然破水又は人工破膜までの時間

項目	内容
	• 治験薬適用から胎児娩出までの時間 • 鎮痛の必要性 • 分娩様式 • 新生児転帰 (2) 安全性 • 母体／胎児 • 有害事象 • 新生児 • 有害事象
統計手法	被験者数が少ないため統計学的な評価は実施しなかった。
実施医療機関	英国、1 医療機関
公表文献	該当なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

17.2 結果の要約

17.2.1 被験者の内訳

27 例を本試験に組入れた。27 例に本剤を適用（1 回目）し、そのうち 15 例が治療成功となった。治療不成功の 12 例及び BS が 9 点となり治療成功に該当した 1 例（治験実施計画書の逸脱）の計 13 例が本剤とオキシトシンの比較に移行し、本剤群 8 例、オキシトシン群 5 例となった。

17.2.2 解析したデータセット

本試験に組入れた 27 例を有効性主要評価及び安全性の解析対象集団とした。また、本剤とオキシトシンの比較に移行した 13 例を有効性副次評価の解析対象集団とした。

17.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

有効性の解析対象集団 27 例の平均年齢 28.1 歳、平均身長 166 cm、平均体重 81.3 kg であった。また、妊娠期間（平均値）は 40.2 週、BS（平均値）は 3.1 点であった。分娩誘発の主な理由は過期産が最も多かった。

17.2.4 有効性の結果

17.2.4.1 主要評価項目

1. 治療成功率

適用後 12 時間以内に経腟分娩となった被験者 6 例、BS が 9 点以上又は陣痛発来となった被験者 9 例の計 15 例が治療成功であった。

17.2.4.2　副次評価項目

1. 治験薬適用から自然破水又は人工破膜までの時間

治験薬適用から自然破水又は人工破膜までの時間（平均値）は、本剤群 8.3 時間、オキシトシン群 3.7 時間であった。

2. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（平均値）は、本剤群 17.2 時間、オキシトシン群 11.4 時間であった。

3. 鎮痛の必要性

本剤群では、硬膜外麻酔を 7 例、亜酸化窒素投与を 1 例に実施した。オキシトシン群では、硬膜外麻酔を 3 例、ペチジン投与を 2 例に実施した。

4. 分娩様式

本剤群では、自然経腟分娩 2 例、鉗子分娩 2 例、帝王切開 3 例、吸引分娩 1 例、オキシトシン群では自然経腟分娩 1 例、鉗子分娩 2 例、帝王切開 2 例であった。

17.2.5　安全性の結果

17.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した 27 例を安全性解析対象集団とした。

17.2.5.2　有害事象

母体の有害事象として、本剤を初回適用時間中に子宮過剰刺激が 2 例に発現し、胎児の遅発一過性徐脈を伴う子宮過剰刺激、胎児の頻脈を伴う子宮過剰刺激であった。いずれも本剤抜去後に軽減し、治験薬との因果関係は否定されなかった。

胎児の有害事象として、治験薬を 2 回目適用時間中に胎児ジストレスが本剤群 1 例（遅発一過性徐脈）、オキシトシン群 1 例（変動一過性徐脈）に発現した。

また、本剤適用中に子宮内胎児死亡が 1 例に発現した。治験責任（分担）医師により、胎児死亡と治験薬との因果関係は否定された。

17.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

本剤適用中に子宮内胎児死亡が 1 例に認められた。当該被験者では分娩時に臍帯が児の一方の上肢にきつく巻付いており、治験責任（分担）医師により胎児死亡と本剤との因果関係は否定された。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

17.2.5.4 バイタルサイン及び身体的所見

新生児のアプガースコア 1 分値（平均値）は本剤群 8.4、オキシトシン群 9.0、5 分後では本剤群 9.9、オキシトシン群 10 であった。

17.2.5.5 臨床検査

該当なし

17.2.6 結論

本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に本剤の安全性及び有効性を検討した。

初回適用時間 12 時間に 15 例で BS が 9 点以上、陣痛の発来、又は経腟分娩を認めた。BS が 8 点以下であった被験者を対象に、本剤及びオキシトシンの有効性及び安全性を比較したが、被験者数が限られていたため、結論づけることはできなかった。

本試験では本剤と因果関係のある子宮過剰刺激を 2 例に認めた。また、本剤と因果関係のない子宮内胎児死亡を 1 例に認めた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

18 海外前期第Ⅱ相試験［101-100試験：参考資料5.3.5.1-9］ 2
18.1 試験方法 2
18.2 結果の要約 4
18.2.1 被験者の内訳 4
18.2.2 解析したデータセット 4
18.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 4
18.2.4 有効性の結果 4
18.2.5 安全性の結果 5
18.2.6 結論 6

表の目次

表 2.7.6.18-1 試験方法の概要 2

18　海外前期第Ⅱ相試験［101-100 試験：参考資料 5.3.5.1-9］

標題：経産婦及び初産婦を対象に分娩誘発の経過及び転帰におけるジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）及び非放出ハードファット PGE_2 腟ペッサリーの有効性及び安全性の比較試験

18.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.18-1 に示した。

表 2.7.6.18-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	初産婦と経産婦を対象に、子宮頸管熟化のために用いるジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）（以下、本剤[注)]）及び非放出ハードファットプロスタグランジン E_2（PGE_2）腟ペッサリー（以下、ハードファット）の分娩誘発、経過及び転帰の過程における有効性及び安全性を評価する。 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）を「本剤」と記載した。
開発のフェーズ	前期第Ⅱ相
試験デザイン	単施設、無作為化、並行群間、非盲検試験 本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に実施した。 本試験に適格な被験者を、本剤群又はハードファット群のいずれかに無作為に割付けた。上記 2 群への初産婦と経産婦の無作為割付けは、初回の子宮頸管評価の実施後に実施した。初産婦には本剤 10 mg 又はハードファット 5 mg を適用し、経産婦には本剤 5 mg 又はハードファット 2.5 mg を適用した。 治験薬を分娩誘発当日の午前 6 時に後腟円蓋に適用し、約 3 時間後に人工破膜を行った。適用後 3～4 時間後に分娩が成立しない場合は、オキシトシンを陣痛発来まで静脈内漸増投与した。本剤は分娩第 1 期終了時に抜去した。陣痛発来前、陣痛中、陣痛後に観察及び測定を実施した。 各被験者のデータとして年齢、出産歴、妊娠期間、分娩誘発の適応、ビショップスコア（BS）、治験薬投与時間、人工破膜の時間、オキシトシン投与時間（投与した場合）、分娩第 1 期及び第 2 期の開始時間、分娩後の出血量、麻酔の必要性、鉗子分娩、帝王切開を記録し、胎児及び新生児のデータとして胎児ジストレス、新生児の体重、アプガースコア 1 及び 5 分値、退院までの定期的な追跡調査を記録した。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 胎児が頭位児の単胎妊娠の妊婦 2) 治験薬適用前夜の mBS が 4～8 点の妊婦 3) 子宮摘出の既往又は帝王切開の既往がない妊婦

項目	内容
	4) 著しい胎盤機能不全の所見がない妊婦 5) 出産経験が 3 回未満の妊婦 6) 妊娠 38 週以上の妊婦
併用禁止薬	該当なし
被験者数	195 例（初産婦 103 例、経産婦 92 例） 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）10 mg ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）5 mg （PGE_2 10 mg 又は 5 mg を含有する） 非放出ハードファット PGE_2 腟ペッサリー 5 mg 非放出ハードファット PGE_2 腟ペッサリー 2.5 mg （PGE_2 5 mg 又は 2.5 mg を含有する）
用法・用量	治験薬を後腟円蓋に適用した。
投与期間	分娩第 1 期まで適用した。
評価項目	(1) 有効性 • BS のベースラインからの変化量 • 治験薬適用から人工破膜までの時間 • 治験薬適用から陣痛発来までの時間 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 • 分娩第 1 期の時間 • 分娩第 2 期の時間 • オキシトシン投与を必要とした被験者の割合 • 出血量 • 硬膜外麻酔をした被験者の割合 • 経腟分娩の割合 • 帝王切開の割合 (2) 安全性 • 母体 • 有害事象 • 胎児／新生児

項目	内容
	• 有害事象
統計手法	有害事象の発現率を算出した。
実施医療機関	英国、1 医療機関
公表文献	該当なし
試験実施期間	不明

18.2 結果の要約

18.2.1 被験者の内訳

195 例（初産婦 103 例及び経産婦 92 例）が本試験に参加し、適格であった 160 例を無作為に割付け、本剤群 74 例（初産婦 38 例及び経産婦 36 例）、ハードファット群 86 例（初産婦 46 例及び経産婦 40 例）となった。

18.2.2 解析したデータセット

本剤群 74 例（初産婦 38 例及び経産婦 36 例）、ハードファット群 86 例（初産婦 46 例及び経産婦 40 例）を解析対象とした。

18.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

本剤群の初産婦の平均年齢は 24.9 歳、経産婦の平均年齢は 28.8 歳、ハードファット群ではそれぞれ 24.6 歳及び 28.1 歳であり、本剤群とハードファット群との間に統計学的な有意差を認めなかった。また、身長及び体重、妊娠期間及び BS についても、投与群間で統計学的な有意差を認めず、ベースラインの被験者の特性は投与群間で同様であった。

18.2.4 有効性の結果

1. BS のベースラインからの変化量

BS のベースラインからの変化量（平均値）は、本剤群の初産婦 1.2 点及び経産婦 1.4 点、ハードファット群の初産婦 1.4 点及び経産婦 1.4 点であった。

2. 治験薬適用から人工破膜までの時間

人工破膜までの時間（平均値）は、本剤群の初産婦 3.9 時間及び経産婦 4.0 時間、ハードファット群の初産婦 3.8 時間及び経産婦 3.8 時間であった。

3. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治験薬適用から陣痛発来までの時間（平均値）は、本剤群の初産婦 6.0 時間及び経産婦 5.5 時間、ハードファット群の初産婦 4.7 時間及び経産婦 4.5 時間であった。

4. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（平均値）は、本剤群の初産婦 13.0 時間及び経産婦 9.2 時間、ハードファット群の初産婦 12.7 時間及び経産婦 8.1 時間であった。

5. 分娩第 1 期の時間

分娩第 1 期の時間（平均値）は、本剤群の初産婦 6.2 時間及び経産婦 3.5 時間、ハードファット群の初産婦 6.9 時間及び経産婦 3.3 時間であった。

6. 分娩第 2 期の時間

分娩第 2 期の時間（平均値）は、本剤群の初産婦 64 分及び経産婦 20 分、ハードファット群の初産婦 79 分及び経産婦 18 分であった。

7. オキシトシン投与を必要とした被験者の割合

オキシトシン投与を必要とした被験者の割合は、本剤群の初産婦 61%（23/38 例）及び経産婦 39%（14/36 例）、ハードファット群の初産婦 50%（23/46 例）及び経産婦 20%（8/40 例）であった。

8. 出血量

出血量（平均値）は、本剤群の初産婦 245 mL 及び経産婦 264 mL、ハードファット群の初産婦 303 mL 及び経産婦 240 mL であった。

9. 硬膜外麻酔をした被験者の割合

硬膜外麻酔をした被験者の割合は、本剤群の初産婦 44%（14/32 例）及び経産婦 23%（8/35 例）、ハードファット群の初産婦 50%（22/44 例）及び経産婦 10%（4/40 例）であった。

10.経腟分娩の割合

経腟分娩の割合は、本剤群の初産婦 63%（24/38 例）及び経産婦 94%（34/36 例）、ハードファット群の初産婦 65%（30/46 例）及び経産婦 97%（39/40 例）であった。

11.帝王切開の割合

帝王切開の割合は、本剤群の初産婦 16%（6/38 例）及び経産婦 3%（1/36 例）、ハードファット群の初産婦 4%（2/46 例）であり、経産婦では帝王切開はなかった。

18.2.5　安全性の結果

18.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した 74 例（初産婦 38 例及び経産婦 36 例）、ハードファットを適用した 86 例（初産婦 46 例及び経産婦 40 例）を解析対象とした。

18.2.5.2　有害事象

母体に有害事象は認められなかった。胎児の有害事象の発現率は、本剤群の初産婦 34%、経産婦 28%、ハードファット群の初産婦 41%、経産婦 13%であり、投与群間に統計学的な有意差を認めなかった。いずれの投与群にも副作用は認められなかった。

18.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の報告はなかった。

18.2.6　結論

本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者に対して非放出ハードファット PGE_2 膣ペッサリーを対照に本剤の安全性及び有効性を検討した。

いずれの治験薬も局所不快感は認められず、忍容性も良好であった。本剤又は非放出ハードファット PGE_2 膣ペッサリーによる副作用は報告されなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

19 海外前期第Ⅱ相試験［101-100試験児の追跡調査：参考資料5.3.5.1-10］ 2
19.1 試験方法 2
19.2 結果の要約 3
19.2.1 被験者の内訳 3
19.2.2 解析したデータセット 3
19.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 4
19.2.4 有効性の結果 4
19.2.5 安全性の結果 4
19.2.6 結論 4

表の目次

表 2.7.6.19-1 試験方法の概要 2

19　海外前期第Ⅱ相試験［101-100 試験児の追跡調査：参考資料 5.3.5.1-10］

標題：経産婦及び初産婦を対象に分娩誘発の経過及び転帰におけるジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）及び非放出ハードファット PGE_2 腟ペッサリーのレトロスペクティブ比較試験（児の追跡調査）

19.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.19-1 に示した。

表 2.7.6.19-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	初産婦と経産婦を対象に実施した子宮頸管熟化のために用いるジノプロストン腟内留置用製剤（1.1 mm ネットなし）（以下、本剤[注)]）及び非放出ハードファットプロスタグランジン E_2（PGE_2）腟ペッサリー（以下、ハードファット）の分娩誘発、経過及び転帰の過程における有効性及び安全性を評価した試験（101-100 試験：［添付資料 5.3.5.1-9］）の児の予後をレトロスペクティブに調査する。 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）を「本剤」と記載した。
開発のフェーズ	前期第Ⅱ相
試験デザイン	単施設、レトロスペクティブ調査 本試験は、101-100 試験で本剤又はハードファットを適用された妊婦から誕生した児及び実施医療機関にて自然経腟分娩、帝王切開、又は人工破膜及びオキシトシン投与により誕生した児の予後をレトロスペクティブに比較した。
対象	被験者はレトロスペクティブに医療記録により選定した。 • 101-100 試験で本剤を適用された妊婦から誕生した児 • 101-100 試験でハードファットを適用された妊婦から誕生した児 • PGE_2 又はオキシトシン未使用の自然経腟分娩により誕生した児 • PGE_2 未使用の帝王切開により誕生した児 • 人工破膜及びオキシトシン投与後に誕生した児
併用禁止薬	該当なし
被験者数	313 例 • 101-100 試験で本剤を適用された妊婦から誕生した児（本剤群）：51 例 • 101-100 試験でハードファットを適用された妊婦から誕生した児（ハードファット群）：70 例 • PGE_2 又はオキシトシン未使用の自然経腟分娩により誕生した児（自然経腟分娩群）：55 例

項目	内容
	• PGE_2 未使用の帝王切開により誕生した児（帝王切開群）：51 例 • 人工破膜及びオキシトシン投与後に誕生した児（オキシトシン群）：86 例
治験薬	101-100 試験で使用した治験薬 • ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）10 mg • ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）5 mg （PGE_2 10 mg 又は 5 mg を含有する） • 非放出ハードファット PGE_2 膣ペッサリー 5 mg • 非放出ハードファット PGE_2 膣ペッサリー 2.5 mg （PGE_2 5 mg 又は 2.5 mg を含有する）
用法・用量	治験薬を後膣円蓋に適用した。
投与期間	分娩第 1 期まで適用した。
評価項目	• 分娩時の母体及び新生児の特性（年齢、陣痛の時間、妊娠期間、過去の経膣分娩の回数、鎮痛薬の使用、分娩様式、新生児の体重、アプガースコア） • 生後 2 ヵ月の発達診査 • 生後 8 ヵ月の発達診査 • 生後 18 ヵ月の発達診査 • 生後 36 ヵ月の発達診査
統計手法	順序カテゴリカルデータは 25、50、75、 90 パーセンタイルを求めた。正規分布、χ^2 検定を用いた。
実施医療機関	英国、1 医療機関
公表文献	該当なし
試験実施期間	不明

19.2 結果の要約

19.2.1 被験者の内訳

本剤群 51 例、ハードファット群 70 例、自然経膣分娩群 55 例、帝王切開群 51 例及び人工破膜群 86 例の計 313 例を評価した。

19.2.2 解析したデータセット

本剤群 51 例、ハードファット群 70 例、自然経膣分娩群 55 例、帝王切開群 51 例及び人工破膜群 86 例の計 313 例を解析対象とした。

19.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

分娩時の母体の年齢、陣痛の時間（帝王切開群を除く）、妊娠期間（帝王切開群を除く）、過去の経膣分娩の回数、分娩様式（自然分娩群及び帝王切開群を除く）、新生児の体重、アプガースコアは全群で同程度であった。

19.2.4　有効性の結果

該当なし

19.2.5　安全性の結果

19.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

該当なし

19.2.5.2　生後 2 ヵ月の発達診査

生後 2 ヵ月の発達診査（身体、光、音）では、身体の正常な発達がみられず専門医への紹介が必要であった乳児はオキシトシン群の 2 例であった。

19.2.5.3　生後 8 ヵ月の発達診査

生後 8 ヵ月の発達診査（斜視、聴力、運動、骨格）では、自然経膣分娩群及び帝王切開群で専門医への紹介が必要であった乳児が多かった。本剤群、ハードファット群及びオキシトシン群で専門医への紹介が必要であった乳児数は自然経膣分娩群及び帝王切開群の 1/2 であり、該当する診査項目は骨格であった。

19.2.5.4　生後 18 ヵ月の発達診査

生後 18 ヵ月の発達診査（運動、歩行、言語）では、ほとんどの乳児に正常な発達が認められた。専門医への紹介が必要な診査項目は言語であり、各群の割合は 0～4%、自然経膣分娩群が最も高く、オキシトシン群が最も低かった。

19.2.5.5　生後 36 ヵ月の発達診査

生後 36 ヵ月の発達診査（運動、聴覚、会話、用便）では、専門医への紹介が必要であった割合は、自然経膣分娩群、本剤群及びハードファット群で高く 18～22%であり、そのうち 50%は会話及び聴覚の組み合わせに基づくものであった。生後 36 ヵ月の専門医の紹介が不要であった（正常な発達）児の割合を本剤群及び自然経膣分娩群で比較した場合、本剤群 78%（40/51 例）、自然経膣分娩群 84%（46/55 例）であり、統計学的な有意差は認められなかった（χ^2 検定、p=0.5761）。生後 3 年間を通じて、本剤から放出された PGE_2 により精神運動及び身体発達を含むパラメータの低下は認められなかった。

19.2.6　結論

本試験では、101-100 試験で本剤又はハードファットを適用された妊婦から誕生した児及び実施医療機関にて自然経膣分娩、帝王切開、又は人工破膜及びオキシトシン投与により誕生した児の予後をレトロスペクティブに比較した。

分娩時の母体と新生児及び児の発達診査の範囲で測定した様々なパラメータに顕著な差異は認められなかった。特に児の精神運動及び身体発達について各群間で差異は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

20 海外第Ⅲ相試験［101-003試験非盲検相：参考資料5.3.5.2-2］ 2
20.1 試験方法 2
20.2 結果の要約 5
20.2.1 被験者の内訳 5
20.2.2 解析したデータセット 5
20.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 5
20.2.4 有効性の結果 5
20.2.5 安全性の結果 6
20.2.6 結論 7

表の目次

表 2.7.6.20-1 試験方法の概要 2

20　海外第Ⅲ相試験［101-003 試験非盲検相：参考資料 5.3.5.2-2］

標題：子宮頸管熟化不全に対する医学的又は産科的適応の分娩誘発におけるジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）に含まれる PGE_2 の子宮頸管熟化剤としての多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検試験の非盲検期

20.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.20-1 に示した。

表 2.7.6.20-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（以下、本剤[注)]）の安全性及び有効性を検討する。 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）を「本剤」と記載した。
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	多施設共同、101-003 二重盲検比較試験の非盲検期 本試験は、妊娠末期（妊娠 37 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に実施した。 101-003 試験［添付資料 5.3.5.1-4］は本剤の子宮頸管熟化における有効性と安全性を検討する多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検試験であり、治験実施計画書の改訂により、ビショップスコア（BS）が 5 又は 6 点で本試験の二重盲検相に不適格となった被験者に対し本剤を適用し有効性と安全性を評価する非盲検期を設けた。この非盲検期の成績を本報告の対象とした。 適格な被験者を初産婦又は経産婦に層別化し、後腟円蓋に本剤を横方向に適用し、ベースラインの BS を評価した。本剤の適用前及び適用後 12 時間に、胎児と子宮収縮のモニタリングを行った。本剤適用後 6 時間及び 12 時間に BS を評価した。自然破水、又は有害事象や緊急の帝王切開のために取り出す必要がない限り、本剤を 12 時間にわたり腟内に留置した。

項目	内容
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 18 歳以上の妊婦（18 歳未満の場合、同意取得でき、法的に独立していると判断された妊婦） 2) 妊娠 37 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 初産婦、又は出産経験が 3 回以下の経産婦 5) 分娩誘発の医学的又は産科的適応となる妊婦 6) 入院時の BS 5 又は 6 点の妊婦 7) 胎児がノンストレステストでリアクティブである妊婦 (2) 除外基準 1) 子宮瘢痕がある妊婦 2) 腟出血が認められる妊婦 3) 治験薬適用 4 時間以上前に破水した妊婦 4) 発熱が認められる妊婦 5) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーがある妊婦 6) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦、成人での再発のない小児喘息は除く 7) 胎児ジストレスが認められる妊婦 8) 陣痛が開始している妊婦 9) 非協力的な妊婦又は文書同意を取得できない妊婦 10) 超音波検査により羊水過多の疑いがある妊婦 11) 治験薬適用前 4 時間以内にアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又はアセトアミノフェンを投与された妊婦（その後も併用禁止とする） 12) 原発性肺高血圧症、僧帽弁狭窄症、大動脈弁狭窄症、特発性肥大性大動脈弁下狭窄症などの心疾患、プロスタグランジン E_2（PGE_2）の降圧作用が危険性を誘発する恐れのある心臓血管疾患を有する妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • アスピリン、NSAIDs、アセトアミノフェン（適用前 4 時間から併用禁止とした） • オキシトシン（併用が必要な場合、治験薬抜去後 30 分に投与可能とした）
被験者数	67 例 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）10 mg

項目	内容
	（PGE_2 10 mg を含有するリザーバーを包含し、0.3 mg/h で放出する）
用法・用量	治験薬を後腟円蓋の子宮頸部間近に適用した。
投与期間	最長 12 時間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 治療成功率（適用後 12 時間以内の経腟分娩、又は BS がベースラインから 3 点以上増加のいずれかに該当した場合、治療成功とした） 2) 副次評価項目 • 治験薬適用から陣痛発来までの時間 • オキシトシン投与を必要とした被験者の割合 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 • 帝王切開の割合 (2) 安全性 • 母体 • バイタルサイン • 子宮収縮の主観的／客観的評価 2 分以上持続する子宮収縮を過緊張とし、10 分区画内に 5 回以上発現する子宮収縮を運動亢進とした • 子宮内圧 • 臨床検査 • 胎児娩出時の推定出血量 • 有害事象 • 胎児 • 胎児心拍 • 新生児 • アプガースコア 1 分値及び 5 分値 • 身体的所見
統計手法	本治験実施計画書の非盲検期の対象である BS 5 又は 6 点の全ての被験者のデータについて子宮頸管熟化の所見を集計し、主に安全性の評価を行った。
実施医療機関	米国、6 医療機関
公表文献	Am. J. Obs Gyn 165(4) Part 1, 1006-1009. Obstetrics and Gynaecology 79 (3) 1992. 374-379.
試験実施期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月

20.2 結果の要約

20.2.1 被験者の内訳

67 例（初産婦 50 例、経産婦 17 例）を本試験の非盲検期に組入れた。そのうち、有害事象発現のため本剤を早期に取り出した被験者は 28 例であった。

20.2.2 解析したデータセット

101-003 試験非盲検期に組入れた 67 例を ITT 及び安全性解析対象集団とした。有害事象発現のため本剤を早期に抜去した 28 例を除き、39 例を有効性解析対象集団とした。

20.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団の平均年齢は初産婦 26.9 歳、経産婦 27.4 歳であった。平均身長はそれぞれ 166 cm 及び 167 cm、平均体重はそれぞれ 87.6 kg 及び 81.8 kg であった。また、妊娠期間はそれぞれ 40 週 6 日及び 40 週 1 日であった。分娩誘発の理由は初産婦及び経産婦ともに過期産が最も多かった。ITT の人口統計学的データ及びベースラインの特性も同様の結果であった。

20.2.4 有効性の結果

20.2.4.1 主要評価項目

1. 治療成功率

治療成功率は、初産婦 59%（17/29 例）、経産婦 90%（9/10 例）、全体で 67%（26/39 例）であった。治療成功の理由は、適用後 12 時間以内に BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合が多く、初産婦 76%（13/17 例）、経産婦 67%（6/9 例）、全体で 73%（19/26 例）であった。

20.2.4.2 副次評価項目

1. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治験薬適用から陣痛発来までの時間（平均値）は、初産婦 6.6 時間及び経産婦 9.1 時間であった。

2. オキシトシン投与を必要とした被験者の割合

オキシトシン投与を必要とした被験者数は、治療成功した初産婦 41%（7/17 例）、経産婦 22%（2/9 例）、治療不成功の初産婦 92%（11/12 例）、経産婦ではオキシトシン投与を必要とした被験者はなかった。

3. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（平均値）は、初産婦 18.9 時間、経産婦 14.2 時間であった。

4. 帝王切開の割合

帝王切開の割合は、初産婦 34%（10/29 例）、経産婦 10%（1/10 例）であり、いずれも治療成功に至らなかった被験者であった。また、帝王切開を受けた 11 例のうち 6 例は児頭骨盤不適合以外の理由によるものであった。

20.2.5 安全性の結果

20.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した 67 例を安全性解析対象集団とした。

20.2.5.2 有害事象

1. 有害事象の概要

治験薬適用時間中の母体の有害事象の発現率は、初産婦 44%（22/50 例、23 件）、経産婦 35%（6/17 例、7 件）、全体で 42%（28/67 例、30 件）であった。副作用の発現率は、初産婦 40%（20/50 例）、経産婦 35%（6/17 例）であった。

治験薬適用時間中の胎児の有害事象の発現率は、初産婦 16%（8/50 例、11 件）、経産婦 12%（2/17 例、2 件）であった。副作用の発現率は、初産婦 12%（6/50 例）であり、経産婦では副作用を認めなかった。

新生児の有害事象は、初産婦の新生児に 3 例 3 件、経産婦の新生児に 2 例 2 件発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2. 有害事象及び副作用

母体の有害事象として、胎児ジストレスを伴わない子宮過剰刺激が 19 例（初産婦 14 例、経産婦 5 例）、胎児一過性徐脈を伴う子宮過剰刺激及びが 3 例（初産婦 2 例、経産婦 1 例）、発熱が 3 例（初産婦）、胎盤早期剥離、悪心及び嘔吐、胎児基線細変動消失を伴う上室性頻脈、胎児ジストレスを伴わない強直性子宮収縮が各 1 例（いずれも初産婦）に発現した。そのうち、初産婦 1 例に発現した胎児ジストレスを伴わない子宮過剰刺激、初産婦 2 例に発現した発熱を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

胎児の有害事象として、子宮過剰刺激を伴わない変動一過性徐脈が 6 例（初産婦 5 例、経産婦 1 例）、子宮過剰刺激を伴う変動一過性徐脈が 2 例（初産婦）、基線細変動消失が 2 例（初産婦 1 例、経産婦 1 例）、胎便、頻脈、母体の上室性頻脈を伴う変動一過性徐脈が各 1 例（いずれも初産婦）に発現した。そのうち副作用は、初産婦に子宮過剰刺激を伴わない変動一過性徐脈が 3 例（初産婦）、子宮過剰刺激を伴う変動一過性徐脈が 2 例（初産婦）、基線細変動消失が 1 例（初産婦）、母体の上室性頻脈を伴う変動一過性徐脈が 1 例（初産婦）に発現し、経産婦には認められなかった。

新生児の有害事象として、アプガースコア低値が 5 例（初産婦 3 例、経産婦 2 例）に発現し、経産婦の新生児 2 例に発現したアプガースコア低値は治験薬との因果関係が否定されなかった。

20.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

20.2.5.4 バイタルサイン及び身体的所見

アプガースコア 5 分値が 7 点未満の新生児は認められなかった。

20.2.5.5 臨床検査

臨床的に問題となる臨床検査値のベースラインからの変化は認められなかった。

20.2.6 結論

本試験は、妊娠末期（妊娠 37 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者に対して本剤の安全性及び有効性を検討した。

101-003 試験の非盲検期に、医学的又は産科的に分娩誘発が適応となった妊娠末期の被験者を対象とした子宮頸管熟化における本剤の相対的安全性と有効性が確認された。医学的又は産科的適応により分娩誘発が必要とされた妊娠末期の妊婦の子宮頸管熟化において、本剤は安全かつ有効であることが適切に示された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

21 海外前期第Ⅱ相試験［101-105試験：参考資料5.3.5.2-3］ 2
21.1 試験方法 2
21.2 結果の要約 4
21.2.1 被験者の内訳 4
21.2.2 解析したデータセット 4
21.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 4
21.2.4 有効性の結果 5
21.2.5 安全性の結果 5
21.2.6 結論 6

表の目次

表 2.7.6.21-1 試験方法の概要 2

21　海外前期第Ⅱ相試験［101-105 試験：参考資料 5.3.5.2-3］

標題：分娩誘発における子宮頸管熟化不全に対する子宮頸管熟化剤としてのジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）の安全性及び有効性試験

21.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.21-1 に示した。

表 2.7.6.21-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	• プロスタグランジン E_2（PGE_2）10 mg を含有するジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（以下、本剤[注)]）の安全性及び有効性を検討する • 子宮頸管熟化率を確認する 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）を「本剤」と記載した。
開発のフェーズ	前期第Ⅱ相
試験デザイン	単施設、非盲検試験 本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に実施した。 本試験に適格な被験者に対し、本剤を後腟円蓋に適用し、観察期間 8 時間にわたって、ビショップスコア（BS）を測定し子宮頸管熟化の経過を観察した。観察期間内に BS がベースラインから 3 点以上増加した場合、又は適用後 8 時間以内の経腟分娩の場合、治療成功例とした。治療成功となった場合、副次的有効性評価の対象とし、治験薬適用から陣痛発来までの時間、オキシトシンの必要性、治験薬適用から胎児娩出までの時間を評価した。胎児又は母体のジストレスの徴候を分娩監視装置でモニタリングした。

項目	内容
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 18～40 歳の妊婦（18 歳未満の場合、同意取得でき、法的に独立していると判断された妊婦） 2) 妊娠 38 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 初産婦 5) 分娩誘発の医学的又は産科的適応となる妊婦 6) 入院時の BS 4 点以下の妊婦 (2) 除外基準 1) 子宮瘢痕がある妊婦 2) 腟出血が認められる妊婦 3) 治験薬適用 4 時間以上前に早期破水している妊婦 4) 発熱が認められる妊婦 5) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーがある妊婦 6) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦 7) 胎児ジストレスが認められる妊婦 8) 陣痛が開始している妊婦 9) 非協力的な妊婦又は文書同意を取得できない妊婦 10) 超音波検査により羊水過多である妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • オキシトシン（併用が必要な場合、治験薬を抜去することとした）
被験者数	6 例 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）10 mg （PGE_2 10 mg を含有し、0.3 mg/h で放出する）
用法・用量	治験薬を後腟円蓋に適用した。
投与期間	最長 8 時間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 治療成功率（BS がベースラインから 3 点以上増加した場合又は適用後 8 時間以内の経腟分娩の場合、治療成功とした） 2) 副次評価項目

項目	内容

	• 治験薬適用から陣痛発来までの時間
	• 治験薬適用から自然破水又は人工破膜までの時間
	• オキシトシンを必要とした被験者数
	• 治験薬適用から胎児娩出までの時間
	• 帝王切開の被験者数
	(2) 安全性
	• 母体
	  • 臨床症状
	  • 子宮活性モニタリング
	  • 臨床検査
	• 新生児
	  • 胎児心拍
	  • アプガースコア
	  • 身体的所見

統計手法	被験者数が少ないため統計学的な評価は実施しなかった。
実施医療機関	英国、1 医療機関
公表文献	該当なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

21.2 結果の要約

21.2.1 被験者の内訳

6 例を本試験に組入れた。試験を中止した被験者が 4 例、治療成功した被験者が 2 例であった。

21.2.2 解析したデータセット

本試験に組入れた 6 例を主要有効性評価及び安全性の解析対象集団とした。治療成功した 2 例を副次有効性評価の対象とした。

21.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主要有効性評価の解析対象集団 6 例の平均年齢 24.5 歳、平均身長は 161 cm、平均体重は 79.4 kg であった。また、妊娠期間は 40.7 週、BS（平均値）は 2.7 点であった。分娩誘発の主な理由は全例ともに過期産であった。

21.2.4　有効性の結果

21.2.4.1　主要評価項目

1. 治療成功率

BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合からなる治療成功率は 33%（2/6 例）であった。治療成功した 2 例の BS の増加量はそれぞれ 10 点（適用後 4～6 時間に増加）及び 3 点（適用後 2～4 時間、4～6 時間、6～8 時間に各 1 点増加）であった。

21.2.4.2　副次評価項目

1. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治験薬適用から陣痛発来までの時間（平均値）は、7.1 時間であった。

2. 治験薬適用から自然破水又は人工破膜までの時間

治験薬適用から破水までの時間（平均値）は、6.2 時間であった。

3. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（平均値）は、14.2 時間であった。

4. オキシトシン投与を必要とした被験者数

オキシトシン投与を必要とした被験者は 1 例であった。

5. 帝王切開（分娩様式）の被験者数

治療成功した 2 例の分娩様式は自然経腟分娩及び鉗子・吸引分娩が各 1 例であった。

21.2.5　安全性の結果

21.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した 6 例を安全性解析対象集団とした。

21.2.5.2　有害事象

適用時間中に有害事象は認められなかった。母体の有害事象として、治験薬抜去後に、子宮過剰刺激が 1 例、緊張性収縮が 1 例に発現した。いずれも抜去後 1 日以上経過しており治験薬との因果関係は否定された。

また、胎児の有害事象として、治験薬抜去後に胎児心拍数異常が 1 例、遅発一過性徐脈が 1 例、一過性徐脈が 1 例に発現した。いずれも抜去後 1 日以上経過しており治験薬との因果関係は否定された。

21.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

21.2.5.4　バイタルサイン及び身体的所見

新生児のアプガースコア 1 分値（平均値）は 6.8、5 分後では 8.7 であった。

21.2.5.5　臨床検査

該当なし

21.2.6　結論

本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に本剤の安全性及び有効性を検討した。

本試験の治療成功率が低かった（33%）要因は被験者数が少ないことによる可能性がある。子宮頸管熟化率について何らかの結論を述べるにはデータが十分でなかった。本剤に起因する有害事象は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

22 海外第Ⅲ相試験［101-113試験：参考資料5.3.5.2-4］ 2
22.1 試験方法 2
22.2 結果の要約 4
22.2.1 被験者の内訳 4
22.2.2 解析したデータセット 5
22.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 5
22.2.4 有効性の結果 5
22.2.5 安全性の結果 6
22.2.6 結論 7

表の目次

表 2.7.6.22-1 試験方法の概要 2

22　海外第Ⅲ相試験［101-113 試験：参考資料 5.3.5.2-4］

標題：子宮頸管熟化不全に対する医学的又は産科的適応の分娩誘発におけるジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）に含まれる PGE_2 の子宮頸管熟化剤としての非盲検試験

22.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.22-1 に示した。

表 2.7.6.22-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（以下、本剤[注)]）の安全性及び有効性を評価する。 注）本試験ではジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）を「本剤」と記載した。
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	単施設、非盲検試験 本試験は、妊娠末期（妊娠 37 週以上）で分娩誘発を要する被験者を対象に実施した。 本試験に適格な被験者を初産婦及び経産婦に層別し、ベースラインのビショップスコア（BS）を評価し、治験薬を後膣円蓋に横に適用した。適用前及び適用期間 12 時間に子宮収縮のモニタリング及び胎児のモニタリングを実施した。適用後 6 時間及び 12 時間の時点で BS の評価を繰り返した。自然破水、有害事象発現、又は緊急帝王切開のために本剤を取り出す必要がない限り、本剤を膣内に 12 時間留置した。 本試験では、3 分間隔で 45 秒以上持続する周期的な子宮収縮を陣痛とした。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 18 歳以上の妊婦（18 歳未満の場合、同意取得でき、法的に独立していると判断された妊婦） 2) 妊娠 37 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 初産婦、又は出産経験が 3 回以下の経産婦 5) 分娩誘発の適応となる医学的又は産科的要因のある妊婦 6) 入院時の BS 4 点以下の妊婦 7) 胎児がノンストレステストでリアクティブである妊婦 (2) 除外基準 1) 子宮瘢痕がある妊婦 2) 膣出血が認められる妊婦 3) 治験薬適用 4 時間以上前に破水した妊婦

項目	内容
	4) 発熱が認められる妊婦 5) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーがある妊婦 6) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦、成人での再発のない小児喘息は除く 7) 胎児ジストレスが認められる妊婦 8) 陣痛が開始している妊婦 9) 非協力的な妊婦又は文書同意を取得できない妊婦 10) 超音波検査により羊水過多の疑いがある妊婦 11) 治験薬適用前 4 時間以内にアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）又はアセトアミノフェンを投与された妊婦（その後も併用禁止とする） 12) 原発性肺高血圧症、僧帽弁狭窄症、大動脈弁狭窄症、特発性肥大性大動脈弁下狭窄症などの心疾患、プロスタグランジン E_2（PGE_2）の降圧作用が危険性を誘発する恐れのある心臓血管疾患を有する妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • アスピリン、NSAIDs、アセトアミノフェン（適用前 4 時間から併用禁止とした） • オキシトシン（併用が必要な場合、治験薬抜去後 30 分に投与可能とした） • 子宮収縮抑制薬（併用が必要な場合、治験薬を抜去することとした）
被験者数	目標被験者数：60 例 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）10 mg （PGE_2 10 mg を含有し、0.3 mg/h で放出する）
用法・用量	治験薬を後腟円蓋に適用した。
投与期間	最長 12 時間

項目	内容
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 治療成功率（適用後 12 時間以内の経膣分娩、BS が 6 点以上、又は BS がベースラインから 3 点以上の増加のいずれかに該当した場合、治療成功とした） 2) 副次評価項目 • 治験薬適用から陣痛発来までの時間 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 • オキシトシン投与を必要とした被験者数 • 分娩様式 (2) 安全性 • 母体 • 有害事象 2 分以上持続する子宮収縮を筋緊張亢進とし、10 分区画内に 5 回以上発現する子宮収縮を運動亢進とした。 • 子宮収縮のモニタリング • 臨床検査 • 胎児／新生児 • 有害事象 • 胎児心拍 • アプガースコア • 身体的所見
統計手法	全データを被験者ごとに示した。連続変数は要約統計量（平均値、中央値及び範囲）を用いて要約した。各変数の割合分布は離散スコアリング構造により示した。臨床検査値、バイタルサイン、胎児心拍数、子宮関連の測定値、治験薬適用から胎児娩出までの時間はノンパラメトリックを適用した。
実施医療機関	米国、1 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

22.2 結果の要約

22.2.1 被験者の内訳

67 例（初産婦 45 例、経産婦 22 例）を組入れ、本剤を適用した。有害事象のため治験薬を適用時間内に抜去した被験者は初産婦 8 例及び経産婦 6 例であった。

22.2.2　解析したデータセット

初産婦 45 例及び経産婦 22 例の計 67 例を ITT 及び安全性解析対象集団とした。また有害事象を認めたため、途中で治験薬を抜去した初産婦 8 例及び経産婦 6 例を除き、初産婦 37 例、経産婦 16 例の計 53 例を有効性解析対象集団とした。

22.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT の初産婦の平均年齢は 24.1 歳、経産婦の平均年齢は 29.0 歳であった。また、流産及び中絶回数が経産婦で多かったことを除き、妊娠期間、BS 及び分娩誘発の理由などのベースラインの被験者の特性も初産婦及び経産婦で同様であった。有効性解析対象集団の人口統計学的データ及びベースラインの特性も同様の結果であった。

22.2.4　有効性の結果

22.2.4.1　主要評価項目

1. 治療成功率

治療成功率は、初産婦 65%（24/37 例）、経産婦 50%（8/16 例）であり、治療成功率は初産婦で高かった。治療成功の理由は、初産婦では BS のベースラインからの増加量が 3 点以上であった被験者が 75%（18/24 例）と最も多く、経産婦では経腟分娩であった被験者が 50%（4/8 例）と最も多かった。

初産婦及び経産婦の被験者数の違いを考慮すると、治療成功の理由を除き、初産婦及び経産婦間に有効性の大きな差は認められず、また、これらの違いは予想されるものであった。

22.2.4.2　副次評価項目

1. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治験薬適用から陣痛発現までの時間（平均値）は、初産婦 12.1 時間、経産婦 10.7 時間であった。

2. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（平均値）は、初産婦 23.6 時間、経産婦 16.3 時間であった。

3. オキシトシン投与を必要とした被験者数

オキシトシン投与を必要とした被験者数は、治療成功した初産婦で 18 例、経産婦で 4 例、治療不成功の初産婦で 12 例、経産婦で 8 例であった。

4. 経腟分娩の割合

自然経腟分娩した被験者の割合は、初産婦 22%（8/37 例）、経産婦 69%（11/16 例）で経産婦が多く、帝王切開した被験者の割合は、初産婦 49%（18/37 例）、経産婦 12%（2/16 例）で初産婦が多かった。

22.2.5　安全性の結果

22.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した初産婦 45 例及び経産婦 22 例の計 67 例を安全性解析対象集団とした。

22.2.5.2　有害事象

1. 有害事象の概要

治験薬適用期間中の母体の有害事象の発現率は、初産婦 20%（9/45 例）、経産婦 18%（4/22 例）、副作用の発現率は初産婦 13%（6/45 例）、経産婦 18%（4/22 例）であった。

治験薬適用期間中の胎児の有害事象の発現率は、初産婦 24%（11/45 例）、経産婦 23%（5/22 例）、副作用の発現率は初産婦 7%（3/45 例）、経産婦 14%（3/22 例）であった。

新生児の有害事象の発現率は、初産婦 9%（4/45 例）、経産婦 14%（3/22 例）、副作用の発現率は、初産婦 2%（1/45 例）、経産婦に副作用は認められなかった。

2. 有害事象

母体の有害事象が 67 例中 13 例に 13 件発現した。その内訳は、胎児ジストレスを伴わない子宮過剰刺激が初産婦 4 例、経産婦 2 例、胎児一過性徐脈を伴う子宮過剰刺激が初産婦 1 例、経産婦 2 例、徐脈を伴う子宮過剰刺激、胎児ジストレスを伴わない強直性子宮収縮、絨毛膜羊膜炎及び発熱が初産婦の各 1 例に発現した。そのうち、副作用は、胎児ジストレスを伴わない子宮過剰刺激が初産婦 4 例、経産婦 2 例、胎児一過性徐脈を伴う子宮過剰刺激が初産婦 1 例、経産婦 2 例、徐脈を伴う子宮過剰刺激が初産婦 1 例に発現した。

子宮過剰刺激が発現した 10 例中 3 例で本事象の発現時点で本剤は膣内に留置されており、その状態で陣痛が開始した。4 例では陣痛が開始する前に本剤を抜去した。

胎児の有害事象は、67 例中 16 例に 19 件発現した。その内訳は、胎便が初産婦 1 例、経産婦 1 例、子宮過剰刺激を伴わない変動一過性徐脈が初産婦 7 例、経産婦 2 例、子宮過剰刺激を伴う変動一過性徐脈が初産婦 1 例、経産婦 2 例、母体の強直性収縮を伴う変動一過性徐脈、母体の強直性収縮を伴う徐脈、子宮過剰刺激を伴う徐脈、徐脈、絨毛膜羊膜炎を伴う変動一過性徐脈が初産婦の各 1 例に発現した。そのうち、副作用は、胎便が初産婦 1 例子宮過剰刺激を伴わない変動一過性徐脈が経産婦 2 例、子宮過剰刺激を伴う変動一過性徐脈が初産婦 1 例、経産婦 1 例、子宮過剰刺激を伴う徐脈が初産婦 1 例に発現した。

新生児の有害事象として、アプガースコア低値が初産婦 4 例及び経産婦 3 例に発現した。そのうち、初産婦 1 例に発現したアプガースコア低値は副作用と判断された。

試験において死亡は認められなかった。新生児のアプガースコア 5 分値はいずれも 7 点を下回らなかった。

22.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

22.2.5.4 臨床検査

ベースラインから臨床的に問題となる臨床検査値の変化は認められなかった。

22.2.6 結論

本試験は、妊娠末期（妊娠 37 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を初産婦及び経産婦に層別して本剤の安全性及び有効性を検討した。

医学的又は産科的適応により分娩誘発が必要とされた妊娠末期の妊婦の子宮頸管熟化において、本剤は安全かつ有効であることが示された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

23 海外第Ⅱ相試験［101-101試験：参考資料5.3.5.2-5］ 2
23.1 試験方法 2
23.2 結果の要約 5
23.2.1 被験者の内訳 5
23.2.2 解析したデータセット 5
23.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 5
23.2.4 有効性の結果 5
23.2.5 薬物動態の結果 6
23.2.6 安全性の結果 6
23.2.7 結論 7

表の目次

表 2.7.6.23-1 試験方法の概要 2

23　海外第Ⅱ相試験［101-101 試験：参考資料 5.3.5.2-5］

標題：分娩誘発における子宮頸管熟化不全に対する子宮頸管熟化剤としてのジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）からの PGE_2 の放出試験

23.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.23-1 に示した。

表 2.7.6.23-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）（以下、本剤[注)]）の *in vivo* 及び *in vitro* の放出特性を検討し、子宮頸管熟化におけるプロスタグランジン E_2（PGE_2）の安全性及び有効性を検討する。 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）を「本剤」と記載した。
開発のフェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	単施設、非盲検試験 本試験は、妊娠末期（妊娠 37 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に実施した。 本試験に適格な被験者に対し入院時にベースラインの医学的、産科的評価及びビショップスコア（BS）を測定後、治験薬 a を後腟円蓋に適用した。同時に 2 つの治験薬 b 及び c を 37℃の 0.9%生理食塩水 100 mL を満たした容器にそれぞれ入れた。腟内に適用した治験薬 a は 30 分～8 時間後に取り出し、PGE_2 の残存量測定のために冷凍保管した。 生理食塩水に浸けた治験薬 b を取り出して腟内に適用し、8 時間の適用時間が終了、又は陣痛が開始のいずれか早い時点まで留置し、治験薬 b も取り出し後、PGE_2 の残存量測定のために冷凍保管した。生理食塩水に浸けた治験薬 c は、最初に腟内に適用した治験薬 a を腟から取り出した際に、生理食塩水から取り出して、PGE_2 の残存量測定のために冷凍保管した。 *In vivo* 及び *in vitro* での PGE_2 放出に加えて、分娩時に採取した臍帯血の pH 及び血液ガスを測定した。子宮頸管熟化、陣痛及び分娩時の新生児の状態から本剤の安全性及び有効性を評価した。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 16～40 歳の妊婦 2) 妊娠 37 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 初産婦、自然流産又は最初の 3 ヵ月（12 週未満）の堕胎経験 1 回は可とした 5) 分娩誘発の医学的又は産科的適応となる妊婦 6) 入院時の BS 4 点以下の妊婦

項目	内容
	(2) 除外基準 1) 子宮瘢痕がある妊婦 2) 腟出血が認められる妊婦 3) 早期破水している妊婦 4) 発熱が認められる妊婦 5) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーがある妊婦 6) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦 7) 胎児ジストレスが認められる妊婦 8) 陣痛が開始している妊婦 9) 非協力的な妊婦又は文書同意を取得できない妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • オキシトシン（併用が必要な場合、治験薬を抜去することとした） • 子宮収縮抑制薬（併用が必要な場合、治験薬を抜去することとした）
被験者数	33 例 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）10 mg （PGE_2 10 mg を含有するリザーバーを包含する）
用法・用量	治験薬を後腟円蓋に適用した。
投与期間	30 分～8 時間

項目	内容
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 治療成功率（観察期間内の経膣分娩、又は BS がベースラインから 2 点以上増加のいずれかに該当した場合、治療成功とした） 2) 副次評価項目 • 治験薬適用から陣痛発来までの時間 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 • オキシトシン投与を必要とした被験者の割合 • 分娩様式 (2) 薬物動態 • PGE_2 放出速度 • 血漿中 PGE_2 濃度、血漿中 PGE_2 代謝物（PGE_m）濃度、血漿中プロスタグランジン F_2 代謝物（PGF_m）濃度 (3) 安全性 • 母体 • 血圧 • 子宮関連の事象 • 身体的所見 • 胎児 • 胎児心拍 • 新生児 • pH • 身体的所見
統計手法	統計学的検定は実施しなかった。平均値及び中央値を必要に応じて算出した。また、定性的なパラメータについて度数分布を記載した。
実施医療機関	英国、1 医療機関
公表文献	該当なし
試験実施期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月

23.2 結果の要約

23.2.1 被験者の内訳

33 例を本試験に組入れた。規定の適用時間を完了した被験者は 21 例、十分な子宮頸管熟化が得られ早期に抜去した被験者が 10 例、自然破水又は有害事象のため早期に抜去した被験者が各 1 例であった。

23.2.2 解析したデータセット

本試験に組入れた 33 例を有効性及び安全性の解析対象集団とした。

23.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団 33 例の平均年齢 26.3 歳、平均身長は 164 cm、平均体重は 79.3 kg であった。また、妊娠期間は 40.4 週、BS はほとんどの被験者が 3 又は 4 点であった。分娩誘発の理由は過期産が最も多く、全体の 52%（17/33 例）であった。

23.2.4 有効性の結果

23.2.4.1 主要評価項目

1. 治療成功率

観察期間内の経腟分娩、又は BS がベースラインから 2 点以上増加した被験者の割合からなる治療成功率は 85%（28/33 例）であった。BS のベースラインからの増加量（平均値）は 4.4 点であった。

23.2.4.2 副次評価項目

1. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治験薬適用から陣痛発来までの時間（平均値）は、7.4 時間であった。

2. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（平均値）は、14.8 時間であった。

3. オキシトシン投与を必要とした被験者の割合

オキシトシン投与を必要とした被験者の割合は、治療成功した被験者で 54%（15/28 例）、治療不成功の被験者 5 例はいずれもオキシトシン投与を必要とした。全体でオキシトシン投与を必要とした被験者の割合は 61%（20/33 例）であった。

4. 分娩様式の割合

自然分娩は 52%（17/33 例）、帝王切開は 27%（9/33 例）、鉗子・吸引分娩 21%（7/33 例）であった。

23.2.5　薬物動態の結果

1. PGE_2放出速度

in vivo での PGE_2の放出速度（平均値±SD）は 0.315±0.082 mg/h であったことから、観察期間 8 時間の PGE_2の平均放出量は約 2.5 mg であった。*in vitro* の PGE_2の放出速度は 0～6 時間までは 0.765 mg/h の線形の放出速度で、6～8 時間までは 0.11 mg/h の二次線形の放出速度であり二相性を示した。治験薬 b（本剤 2 つ目）は治験薬 a（本剤 1 つ目）抜去から観察期間完了までの PGE_2治療を行うことが主な目的であったため、PGE_2の放出量は算出しなかった。

2. 血漿中 PGE_m濃度及び血漿中 PGF_m濃度

母体の血漿中 PGE_m濃度及び PGF_m濃度は本剤適用後 1～2 時間は上昇し、その後 8 時間以降まで一定の濃度を維持した。分娩後の平均血漿中 PGF_m濃度は、観察期間中より高かった。

本剤からの PGE_2の放出と母体の血漿中 PGE_m濃度の関係性を示す相関係数は 0.12 であった。

23.2.6　安全性の結果

23.2.6.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した 33 例を安全性解析対象集団とした。

23.2.6.2　有害事象

1. 有害事象の概要

母体の副作用の発現率は 3.0%（1/33 例）であった。胎児の副作用の発現率は 3.0%（1/33 例）であった。新生児に有害事象は発現しなかった。

2. 副作用

母体の副作用は 1 例に発現し、胎児ジストレスを伴う子宮過剰刺激であった。本事象は治験薬抜去後に回復した。胎児の副作用は 1 例に発現し、胎児頻脈であった。本事象も治験薬抜去後に回復した。副作用を発現した 2 例から誕生した新生児は健康であった。

23.2.6.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

23.2.6.4　バイタルサイン及び身体的所見

新生児のアプガースコア 1 分値（平均値）は 7.7、5 分値は 9.0 であった。

23.2.6.5　臨床検査

治験薬と因果関係のある臨床検査値の変化は認められなかった。

23.2.7　結論

本試験は、妊娠末期（妊娠 37 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に本剤の安全性、有効性及び PGE_2 放出を検討した。

本剤からの PGE_2 の放出は、*in vivo* 及び *in vitro* のいずれでも緩やかで一定であった。過量放出の徴候は認められなかった。これらの結果は、本剤を使用した同様の臨床試験で得られた結果と類似していた。治療成功は観察期間中に経膣分娩又は BS のベースラインから 2 点以上の増加と定義し、治療成功率は 85%（28/33 例）であった。本剤から放出された PGE_2 と母体の血漿中 PGE_m 濃度の間に相関関係はなかった。胎児ジストレスを伴う子宮過剰刺激の発現率は 3%、本剤に関連した胎児ジストレスの発現率は 3%であり、他の文献で報告された発現率と類似していた。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

24 海外第 I 相試験［101-104試験：参考資料5.3.5.2-6］ 2
24.1 試験方法 2
24.2 結果の要約 3
24.2.1 被験者の内訳 3
24.2.2 解析したデータセット 3
24.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 3
24.2.4 有効性の結果 3
24.2.5 薬物動態の結果 3
24.2.6 安全性の結果 4
24.2.7 結論 4

表の目次

表 2.7.6.24-1 試験方法の概要 2

24　海外第 I 相試験［101-104 試験：参考資料 5.3.5.2-6］

標題：妊婦を対象に取り出し紐付プラセボ製剤の取り出しの容易性及び実用性を評価した非盲検非無作為化試験

24.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.24-1 に示した。

表 2.7.6.24-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	プラセボ製剤（ContRx Infusette-V）を後膣円蓋から抜去する際の容易性及び付属の紐の実用性を評価し、血漿中プロスタグランジン E_2 代謝物（PGE_m）濃度を検討する。
開発のフェーズ	第 I 相
試験デザイン	単施設、非無作為化、非盲検試験 本試験は妊婦を対象に実施した。 本試験に適格な被験者に対し、プラセボ製剤（厚さ 1.1 mm）を後膣円蓋に適用し、治験責任（分担）医師が取り出し紐をゆっくり引いて抜去するまで、8 時間留置した。治験責任（分担）医師が取り出し紐によりプラセボ製剤を抜去できた場合は成功とした。血漿中 PGE_m 濃度を評価するため、適用後 0.25、0.5、1、2、3、4、6 及び 8 時間に血液検体を採取した。
対象	妊婦 (1)　選択基準 1)　年齢 18～40 歳の妊婦 2)　正常な内診所見が認められた妊婦 3)　細菌性膣炎又は異常な膣分泌物がない妊婦 4)　文書同意を取得できる妊婦 5)　本試験を理解する能力がある妊婦 (2)　除外基準 1)　内診にて異常所見を認めた妊婦 2)　細菌性膣炎又は異常な膣分泌物が認められる妊婦 3)　文書同意を取得できない妊婦 4)　中毒性ショック症候群の既往がある妊婦 5)　プラセボ製剤の添加剤に対するアレルギーがある妊婦 6)　膣出血が認められる妊婦
併用禁止薬	本試験では併用禁止薬を規定しなかった。
被験者数	5 例 被験者数の設定根拠： 報告なし

項目	内容
治験薬	後腟円蓋への適用を目的とした付属の紐付プラセボ製剤（厚さ 1.1 mm） （プラセボ製剤は、ポリエチレンオキシド／ウレタンポリマーからなる非生物分解性ハイドロゲルである。タンポンの紐でできた取り出し紐が製剤に付属している）
用法・用量	プラセボ製剤を後腟円蓋に適用した。
投与期間	最長 8 時間
評価項目	(1) 有効性 • プラセボ製剤の抜去の容易性 (2) 薬物動態 • 血漿中 PGE_m 濃度 (3) 安全性 • 有害事象（本試験はプラセボ製剤を使用したため、治験責任（分担）医師による特定の安全性評価方法は設けなかった）
統計手法	被験者数が少ないため統計学的な評価は実施しなかった。
実施医療機関	英国、1 医療機関
公表文献	該当なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

24.2 結果の要約

24.2.1 被験者の内訳

5 例を本試験に組入れた。試験を中止した被験者はなかった。

24.2.2 解析したデータセット

本試験に組入れた 5 例を有効性及び安全性の解析対象集団とした。

24.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

有効性解析対象集団 5 例の平均年齢 24.0 歳であった。また、平均妊娠期間は 38.6 週であった。ベースラインのバイタルサインは 5 例ともに基準値内であった。

24.2.4 有効性の結果

1. 容易性

付属の紐をゆっくり引いてプラセボ製剤を抜去できた被験者は 4 例であった。1 例では、紐を一定の力で引いたところプラセボ製剤が破れ、手で取り出した。

24.2.5 薬物動態の結果

1. 血漿中 PGE_m 濃度

適用後 0～8 時間の血漿中 PGE_m 濃度は 17.8～30.8 pg/100μL の範囲内であり、全ての時点で正常であった。

24.2.6 安全性の結果

24.2.6.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した 5 例を安全性解析対象集団とした。

24.2.6.2 有害事象

有害事象は認められなかった。

24.2.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

24.2.6.4 バイタルサイン及び身体的所見

該当なし

24.2.6.5 臨床検査

該当なし

24.2.7 結論

本試験は、妊婦を対象にプラセボ製剤の容易性及び血漿中 PGE_m 濃度を検討した。

5 例中 4 例では問題なくプラセボ製剤を抜去したが、1 例ではプラセボ製剤が破れた。プラセボ製剤が破れることは極めて不適切であるため、破れることなく容易に抜去できるよう、抜去方法の検討が必要である。血漿中 PGE_m 濃度は良好に測定され、正常範囲内であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

25　海外第Ⅱ相試験［101-401試験：参考資料5.3.5.2-7］ 2
25.1　試験方法 2
25.2　結果の要約 4
25.2.1　被験者の内訳 4
25.2.2　解析したデータセット 4
25.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性 5
25.2.4　有効性の結果 5
25.2.5　薬物動態の結果 5
25.2.6　安全性の結果 6
25.2.7　結論 6

表の目次

表 2.7.6.25-1　試験方法の概要 2

25　海外第Ⅱ相試験［101-401 試験：参考資料 5.3.5.2-7］

標題：分娩誘発における子宮頸管熟化不全又は子宮頸管熟化が部分的に進んでいると診断された妊婦に対する子宮頸管熟化剤としてのジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）からの PGE_2 放出に関する試験

25.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.25-1 に示した。

表 2.7.6.25-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	• ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）（以下、本剤[注)]）の放出特性、安全性及び有効性を *in vivo* 及び *in vitro* で観察する 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）を「本剤」と記載した。
開発のフェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	単施設、非盲検試験 本試験は、妊娠末期で子宮頸管熟化不全又は子宮頸管熟化が部分的に進んでいる被験者を対象に実施した。また、プロスタグランジン E_2（PGE_2）残存量測定のため本剤を 3 つ（治験薬 a、b、c）使用した。 本試験に適格な被験者に対し、ベースラインの医学的、産科的評価及び BS を測定後、本剤（治験薬 a）を後腟円蓋に適用した。同時に 2 つ治験薬 b 及び c を 37℃の 0.9%生理食塩水 100 mL を満たした容器にそれぞれ入れた。腟内に適用した治験薬 a は 30 分～8 時間後に腟から抜去し、PGE_2 残存量測定のため冷凍保存した。治験薬 a を腟から抜去後、治療の継続が必要な場合は、治験薬 b を生理食塩水から取り出して、適用時間の終了又は陣痛開始のいずれか早い時点まで腟内に留置した。治験薬 b も抜去後に冷凍保存した。治験薬 c は、治験薬 a を腟から抜去すると同時に生理食塩水から取り出し、PGE_2 残存量測定のため凍結保存した。 観察期間の規定された時点に母体から静脈血を採取し、プロスタグランジン（PG）代謝物の分析のため冷凍保存した。分娩時に採取した臍帯血のガス及び pH 値を分析した。 ビショップスコア（BS）がベースラインから 3 点以上の増加又は観察期間中に経腟分娩があった場合は治療成功とした。子宮頸管熟化、陣痛及び分娩時の新生児の状態を用いて、本剤の安全性及び有効性を観察した。

項目	内容
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全又は子宮頸管熟化が部分的に進んでいる女性 (1) 選択基準 1) 年齢 18～40 歳の妊婦（18 歳未満の場合、同意取得でき、法的に独立していると判断された妊婦） 2) 妊娠 38 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 初産婦又は出産経験が 3 回以下の経産婦 5) 分娩誘発の医学的又は産科的適応となる妊婦 6) 入院時の BS 6 点以下の妊婦 (2) 除外基準 1) 子宮瘢痕がある妊婦 2) 膣出血が認められる妊婦 3) 治験薬適用 4 時間以上前に早期破水が認められる妊婦 4) 発熱が認められる妊婦 5) PG に対するアレルギーがある妊婦 6) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦 7) 胎児ジストレスが認められる妊婦 8) 陣痛が開始している妊婦 9) 非協力的な妊婦又は文書同意を取得できない妊婦 10) 超音波検査により羊水過多の疑いがある妊婦 11) 硫酸マグネシウム以外の薬物治療が必要な高血圧を有する妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • オキシトシン（適用時間内）
被験者数	27 例 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり） （DVI）10 mg （PGE_2 10 mg を含有するリザーバーを包含する）
用法・用量	治験薬を後膣円蓋に適用した。
投与期間	最長 8 時間

項目	内容
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 治療成功率（適用後 8 時間以内の経腟分娩、又は BS がベースラインから 3 点以上増加のいずれかに該当した場合、治療成功とした） 2) 副次評価項目 • BS のベースラインからの増加量 • 治験薬適用から陣痛発来までの時間 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 • オキシトシン投与を必要とした被験者数 • 分娩様式 (2) 薬物動態 • PGE_2 放出速度 • 血漿中 PGE_2 代謝物（PGE_m）濃度及び血漿中プロスタグランジン F_2 代謝物（PGF_m）濃度 (3) 安全性 • 有害事象 • 臨床検査 • バイタルサイン • アプガースコア
統計手法	統計学的検定は実施しなかった。平均値及び中央値を必要に応じて算出した。また、定性的なパラメータについて度数分布を記載した。
実施医療機関	英国、1 医療機関
公表文献	該当なし
試験実施期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月

25.2 結果の要約

25.2.1 被験者の内訳

27 例を本試験に組入れたが、全例が治験実施計画書に従って試験を完了しなかった。全例が早期に本剤を抜去し、13 例は人工破膜前に本剤を抜去した。オキシトシン投与を必要とした 19 例中 13 例が適用時間内にオキシトシンを投与された。

25.2.2 解析したデータセット

本試験に組入れた 27 例を有効性及び安全性解析対象集団とした。

25.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

27 例（初産婦 13 例、経産婦 14 例）の平均年齢は初産婦 27.0 歳、経産婦 26.9 歳、平均身長はそれぞれ 1.66 m 及び 1.64 m、平均体重はそれぞれ 86.1 kg 及び 80.2 kg であった。また、平均妊娠期間はそれぞれ 40.6 週及び 40.9 週、BS はそれぞれ 4.7 点及び 4.3 点であった。分娩誘発の理由は過期産が最も多かった。

25.2.4　有効性の結果

25.2.4.1　主要評価項目

1. 治療成功率

治療成功した被験者は初産婦 11 例及び経産婦 13 例であり、治療成功率は、89%（24/27 例）であった。

25.2.4.2　副次評価項目

1. BS のベースラインからの増加量

BS のベースラインからの増加量（平均値）は 5.3 点、初産婦では 4.3 点、経産婦では 6.3 点であった。

2. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治験薬適用から陣痛発来までの時間（中央値）は 4.3 時間、初産婦では 5.3 時間、経産婦では 3.2 時間であった。

3. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（中央値）は 10.1 時間、初産婦では 13.5 時間、経産婦では 7.2 時間であった。

4. オキシトシン投与を必要とした被験者数

オキシトシン投与を必要とした被験者数は、治療成功した初産婦 10 例及び経産婦 6 例の計 16 例、治療不成功であった初産婦 2 例及び経産婦 1 例の計 3 例であった。

5. 分娩様式

分娩様式別の被験者数は、自然経腟分娩が初産婦 8 例及び経産婦 14 例の計 22 例、帝王切開が初産婦 2 例、鉗子・吸引分娩が初産婦 3 例であった。

25.2.5　薬物動態の結果

1. PGE_2 放出速度

in vivo での PGE_2 の放出速度は 0.301±0.125 mg/h であった。これにより観察時間 8 時間における PEG_2 の平均放出量が約 2.4 mg であること示された。

In vitro の PGE_2 放出速度は適用後 0～6 時間までは 0.816 mg/h の線形であり、適用後 6～8 時間では 0.274 mg/hr の二次線形の放出速度であり二相性を示した。

2. 血漿中 PGE_m 濃度及び血漿中 PGF_m 濃度

母体の平均血漿中 PGE_m 濃度は適用後 2 時間で 697.3 pg/mL まで上昇し、その後低下した。母体の平均血漿中 PGF_m 濃度は適用後 2 時間で 192.5 pg/mL に上昇し、その後一定になり、適用後 8 時間に 284.8 pg/mL に上昇した。最高血漿中 PGF_m 濃度は分娩後に見られ、384.3 pg/mL であった。

25.2.6 安全性の結果

25.2.6.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した 27 例を安全性解析対象集団とした。

25.2.6.2 有害事象

治験薬適用時間中に母体の有害事象として、子宮過剰刺激が 2 例に発現した。また治験薬抜去時に胎便を伴う遅発一過性徐脈が 1 例に発現した。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

新生児の有害事象として、痙攣発作が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

25.2.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

25.2.6.4 バイタルサイン及び身体的所見

アプガースコア 1 分値（平均値）は、初産婦 8.1 点及び経産婦 8.5 点、アプガースコア 5 分値（平均値）は、9.3 点及び 9.9 点であった。全新生児がアプガースコア 5 分値が 8 点以上であり、新生児の状態は良好であった。ベースラインから臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

25.2.6.5 臨床検査

ベースラインから臨床的に問題となる臨床検査値の変化は認められなかった。

25.2.7 結論

本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に本剤の安全性、有効性及び PGE_2 放出特性を検討した。

人工破膜及びオキシトシン投与がいずれも観察期間中に実施されたため、本剤のみに基づく有効性の結果は得られなかった。これらの介入のため、本試験で得たデータと過去の臨床試験データとの比較は不可能であった。

本剤からの PGE_2 の放出は、*in vivo* 及び *in vitro* で緩やかで一定しており、過量放出の徴候は認められなかった。母体の血漿中 PGE_m 濃度及び血漿中 PGF_m 濃度については、観察期間に臨床的介入があったため、結論付けることができなかった。

本試験で本剤に起因した有害事象は見られなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

26 海外第Ⅱ相試験［101-501試験：参考資料5.3.5.2-8］ 2
26.1 試験方法 2
26.2 結果の要約 4
26.2.1 被験者の内訳 4
26.2.2 解析したデータセット 4
26.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 5
26.2.4 有効性の結果 5
26.2.5 薬物動態の結果 5
26.2.6 安全性の結果 6
26.2.7 結論 6

表の目次

表 2.7.6.26-1 試験方法の概要 2

26　海外第Ⅱ相試験［101-501 試験：参考資料 5.3.5.2-8］

標題：分娩誘発における子宮頸管熟化不全又は子宮頸管熟化が部分的に進んでいると診断された妊婦に対する子宮頸管熟化剤としてのジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）からの PGE_2 放出に関する試験

26.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.26-1 に示した。

表 2.7.6.26-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	• ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）（以下、本剤[注)]）の放出特性、安全性及び有効性を *in vivo* 及び *in vitro* で観察する 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）を「本剤」と記載した。
開発のフェーズ	第Ⅱ相
試験デザイン	単施設、非盲検試験 本試験は、妊娠末期で子宮頸管熟化不全又は子宮頸管熟化が部分的に進んでいる被験者を対象に実施した。また、プロスタグランジン E_2（PGE_2）残存量測定のため本剤を 3 つ（治験薬 a、b、c）使用した。 本試験に適格な被験者に対し、ベースラインの医学的、産科的評価及び BS を測定後、本剤（治験薬 a）を後腟円蓋に適用した。同時に 2 つ治験薬 b 及び c を 37℃の 0.9%生理食塩水 100 mL を満たした容器にそれぞれ入れた。腟内に適用した治験薬 a は 30 分～8 時間後に腟から抜去し、PGE_2 残存量測定のため冷凍保存した。治験薬 a を腟から抜去後、治療の継続が必要な場合は、治験薬 b を生理食塩水から取り出して、適用時間の終了又は陣痛開始のいずれか早い時点まで腟内に留置した。治験薬 b も抜去後に冷凍保存した。治験薬 c は、治験薬 a を腟から抜去すると同時に生理食塩水から取り出し、PGE_2 残存量測定のため凍結保存した。 観察期間の規定された時点に母体から静脈血を採取し、プロスタグランジン（PG）代謝物の分析のため冷凍保存した。分娩時に採取した臍帯血のガス及び pH 値を分析した。 ビショップスコア（BS）がベースラインから 3 点以上増加又は観察期間中に経腟分娩があった場合は治療成功とした。子宮頸管熟化、陣痛及び分娩時の新生児の状態を用いて、本剤の安全性及び有効性を観察した。

項目	内容
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全又は子宮頸管熟化が部分的に進んでいる女性 (1) 選択基準 1) 年齢 18～40 歳の妊婦（18 歳未満の場合、同意取得でき、法的に独立していると判断された妊婦） 2) 妊娠 38 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 出産経験が 3 回以下の経産婦 5) 分娩誘発の医学的又は産科的適応となる妊婦 6) 入院時の BS 6 点以下の妊婦 7) 破水していない妊婦 (2) 除外基準 1) 子宮瘢痕がある妊婦 2) 腟出血が認められる妊婦 3) 発熱が認められる妊婦 4) PG に対するアレルギーがある妊婦 5) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦 6) 胎児ジストレスが認められる妊婦 7) 陣痛が開始している妊婦 8) 非協力的な妊婦又は文書同意を取得できない妊婦 9) 超音波検査により羊水過多の疑いがある妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • オキシトシン（適用時間内）
被験者数	24 例 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg （PGE_2 10 mg を含有するリザーバーを包含する）
用法・用量	治験薬を後腟円蓋に適用した。
投与期間	最長 8 時間

項目	内容
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 治療成功率（適用後 8 時間以内の経腟分娩、又は BS がベースラインから 3 点以上増加のいずれかに該当した場合、治療成功とした） 2) 副次評価項目 • BS のベースラインからの増加量 • 治験薬適用から陣痛発来までの時間 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 • オキシトシン投与を必要とした被験者数 • 分娩様式 (2) 薬物動態 • PGE_2 放出速度 • 血漿中 PGE_2 代謝物（PGE_m）濃度及び血漿中プロスタグランジン F_2 代謝物（PGF_m）濃度 (3) 安全性 • 有害事象 • 臨床検査 • バイタルサイン • アプガースコア
統計手法	統計学的検定は実施しなかった。平均値及び中央値を必要に応じて算出した。また、定性的なパラメータについて度数分布を示した。
実施医療機関	英国、1 医療機関
公表文献	該当なし
試験実施期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月

26.2 結果の要約

26.2.1 被験者の内訳

24 例を本試験に組入れ、全例が試験を完了した。9 例が全観察期間にわたって本剤が投与され、14 例が陣痛発来のため早期に本剤を取り出し、1 例が本剤を紛失した。

26.2.2 解析したデータセット

本試験に組入れた 24 例を有効性及び安全性解析対象集団とした。

26.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

24 例の平均年齢は 29.2 歳、平均身長は 1.64 m、平均体重は 82.8 kg であった。また、平均妊娠期間は 41.1 週、BS は 4.3 点であった。分娩誘発の理由は過期産が最も多かった。

26.2.4　有効性の結果

26.2.4.1　主要評価項目

1. 治療成功率

治療成功率は、92%（22/24 例）であった。

26.2.4.2　副次評価項目

1. BS のベースラインからの増加量

BS のベースラインからの増加量（平均値）は 6.3 点であった。

2. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治験薬適用から陣痛発来までの時間（中央値）は 5.8 時間であった。

3. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（中央値）は 8.4 時間であった。

4. オキシトシン投与を必要とした被験者数

オキシトシン投与を必要とした被験者数は、治療成功した 2 例、治療不成功であった 1 例の計 3 例であった。

5. 分娩様式

分娩様式別の被験者数は、自然経腟分娩が 19 例、帝王切開が 2 例、鉗子・吸引分娩が 3 例であった。

26.2.5　薬物動態の結果

1. PGE_2 放出速度

in vivo での PGE_2 の放出速度は 0.271±0.048 mg/h であった。これにより観察時間 8 時間における PEG_2 の平均放出量が約 2 mg であること示された。

In vitro の PGE_2 放出速度は適用後 0～6 時間までは 0.721±0.056 mg/h で線形的に持続し、適用後 6～8 時間では測定点が少なかったため放出速度を測定できなかった。

2. 血漿中 PGE_m 濃度及び血漿中 PGF_m 濃度

母体の平均血漿中 PGE_m 濃度は適用後 2 時間で 556 pg/mL まで上昇し、その後観察時間終了まで、ほぼ一定であった。母体の平均血漿中 PGF_m 濃度は適用後 1 時間で 268 pg/mL に上昇し、その後一定にな

り、適用後 8 時間の時点で 392 pg/mL に上昇した。最高血漿中 PGF_m 濃度は分娩後に見られ、855 pg/mL であった。

本剤からの PGE_2 放出と母体の血漿中 PGE_m 濃度の関連を示す相関係数は 0.32 であった。

26.2.6 安全性の結果

26.2.6.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した 24 例を安全性解析対象集団とした。

26.2.6.2 有害事象

治験薬適用時間中に有害事象は発現しなかった。本剤抜去後の分娩中又はオキシトシン投与中に 6 例に胎児ジストレスが発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

26.2.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

26.2.6.4 バイタルサイン及び身体的所見

アプガースコア 1 分値（平均値）は 7.6 点、5 分値（平均値）は 9.0 点であった。全新生児でアプガースコア 5 分値が 8 点以上であり、新生児の状態は良好であった。ベースラインから臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

26.2.6.5 臨床検査

ベースラインから臨床的に問題となる臨床検査値の変化は認められなかった。

26.2.7 結論

本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に本剤の安全性、有効性及び PGE_2 放出特性を検討した。

治療成功率は 92%（22/24 例）であった。経産婦は外因性の PGE_2 への反応が良好であることが知られており、高い治療成功率は、本試験の対象が経産婦である可能性があると考えられた。

本剤からの PGE_2 放出速度は *in vivo* 及び *in vitro* ともに緩やかで一定しており、過量放出の徴候は認められなかった。本試験の結果は過去の臨床試験で得られた結果と類似していた。本剤からの PGE_2 放出量と母体内の血漿中 PGE_m 濃度に相関関係は認められなかった。

本試験で本剤に起因した有害事象は見られなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

27　海外第Ⅲ相試験［101-550試験：参考資料5.3.5.2-9］ 2
27.1　試験方法 2
27.2　結果の要約 4
27.2.1　被験者の内訳 4
27.2.2　解析したデータセット 4
27.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性 5
27.2.4　有効性の結果 5
27.2.5　安全性の結果 6
27.2.6　結論 6

表の目次

表 2.7.6.27-1　試験方法の概要 2

27　海外第Ⅲ相試験［101-550 試験：参考資料 5.3.5.2-9］

標題：医学的又は産科的適応により分娩誘発を必要とする子宮頸管熟化不全の妊婦に対して子宮頸管熟化剤として使用する場合のジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）の取り出しの容易性を評価する非盲検試験

27.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.27-1 に示した。

表 2.7.6.27-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • 薬剤投与中止時に取り出し用ネットに入ったジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）（以下、本剤[注)]）の腟からの取り出しの容易性を評価する 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）を「本剤」と記載した。 副次目的 • 本剤の安全性及び有効性を評価し、プロスタグランジン E_2（PGE_2）残存量を測定する
開発のフェーズ	第Ⅲ相
試験デザイン	単施設、非盲検試験 本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に実施した。 本剤を後腟円蓋に 12 時間適用した。適用時間が終了した時点で本剤を取り出し、被験者及び治験責任（分担）医師が取り出しの容易性をそれぞれ記録した。被験者は本剤適用中の使用感も報告することとした。被験者全体の 90%超が過度の不快感を伴わずに本剤を取り出せた場合、取り出しネットの容易性が十分であると判断することとした。適用時間 12 時間の観察終了時までにビショップスコア（BS）の増加がベースラインから 3 点以上又は陣痛が発来した場合、治療成功と判定した。子宮頸管熟化、陣痛及び新生児の出生時状態に関する情報に基づき、本剤の安全性及び有効性を評価した。取り出し時に、PGE_2 残存量測定のため、本剤は袋に入れ直ちに冷凍保管した。
対象	妊娠末期（妊娠 38 週以上）の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 18 歳以上の妊婦 2) 単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児の妊婦 4) 満期妊娠経験が 3 回未満の経産婦 5) 治験薬適用時の BS が 6 点以下の妊婦

項目	内容
	6) 破水していない妊婦 7) 胎児及び母体に禁忌がない妊婦 (2) 除外基準 1) 年齢 18 歳未満の妊婦 2) 多胎妊娠の妊婦 3) 胎位異常の妊婦 4) 満期妊娠経験が 3 回以上の妊婦 5) BS が 6 点を上回る妊婦 6) 早期破水した妊婦 7) 陣痛が開始している妊婦 8) 子宮瘢痕がある妊婦 9) 胎児ジストレスが認められる又は兆候がある妊婦 10) 児頭骨盤不適合の疑いのある妊婦 11) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーがある又は疑いのある妊婦 12) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦、成人での再発のない小児喘息は除く 13) 治験薬適用前 4 時間以内にアスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を投与された妊婦（その後も併用禁止とする） 14) 発熱（37.5℃超）が認められる妊婦 15) 心疾患、PGE_2 の降圧作用が危険性を誘発する恐れのある心臓血管疾患を有する妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • アスピリン、NSAIDs（適用前 4 時間から併用禁止とした） • オキシトシン（併用が必要な場合、治験薬抜去後 30 分に投与可能とした） • 子宮収縮抑制薬（併用が必要な場合、治験薬を抜去することとした）
被験者数	目標被験者数：100 例 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg
用法・用量	治験薬を後腟円蓋に適用した。
投与期間	最長 12 時間

項目	内容
評価項目	(1) 有効性 • 取り出しの容易性〔治験責任（分担）医師及び被験者の評価〕 取り出しの容易性を 4 段階で評価した。 • 適用中の使用感（被験者の評価） 適用中の使用感を 4 段階で評価した。 • BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合 • BS のベースラインからの増加量 • 治験薬適用から陣痛発来までの時間 • 治験薬適用から胎児娩出までの時間 • オキシトシン投与を必要とした被験者の割合 • 分娩様式別の被験者の割合 • PGE_2 放出速度 (2) 安全性 • 母体 • 有害事象 • 胎児／新生児 • 有害事象 • アプガースコア
統計手法	割合、範囲、平均値、中央値を表で示した。
実施医療機関	英国、1 医療機関
公表文献	なし
試験実施期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月

27.2 結果の要約

27.2.1 被験者の内訳

111 例（初産婦 63 例、経産婦 48 例）を本試験に組入れ、本剤を適用した。そのうち適用時間内に本剤が脱落又は喪失した被験者が 11 例、適用時間内に有害事象のため本剤を抜去した被験者が 8 例であった。また、自然破水のため抜去した被験者 2 例、人工破膜のため抜去した被験者 1 例、陣痛発来のため抜去した被験者 32 例であり、12 時間適用した被験者は 57 例であった。

27.2.2 解析したデータセット

本剤を適用した 111 例を安全性及び有効性解析対象集団とした。

27.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

本剤を適用した 111 例の平均年齢は 26.1 歳、初産婦 63 例の平均年齢は 25.5 歳、経産婦 48 例の平均年齢は 26.9 歳、平均妊娠期間は 40.7 週、初産婦の妊娠期間は 40.9 週、経産婦の妊娠期間は 40.4 週であった。分娩誘発の主な理由は過期産であった。

27.2.4　有効性の結果

1. 取り出しの容易性〔治験責任（分担）医師及び被験者の評価〕

治験責任（分担）医師の評価では、「困難ではない」が 88%（88/100 例）、「わずかに困難である」が 9%（9/100 例）、被験者の評価では、「不快感はない」が 78%（78/100 例）、「わずかに不快感がある」が 19%（19/100 例）であった。

2. 適用中の使用感（被験者の評価）

被験者の適用中の使用感の評価では、「使用感が良い」が 97%（108/111 例）、「使用感はあるが不快感はない」が 9%（10/111 例）であった。

3. BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合

適用後 12 時間以内に BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者の割合は、全体で 70%（78/111 例）、初産婦 73%（46/63 例）、経産婦 67%（32/48 例）であった。

4. BS のベースラインからの増加量

BS のベースラインからの増加量（平均値）は、全体で 2.8 点、初産婦 2.9 点、経産婦 2.7 点であった。

5. 治験薬適用から陣痛発来までの時間

治験薬適用から陣痛発来までの時間（中央値）は、全体で 14.0 時間、初産婦 14.0 時間、経産婦 13.6 時間であった。

6. 治験薬適用から胎児娩出までの時間

治験薬適用から胎児娩出までの時間（中央値）は、全体で 23.0 時間、初産婦 23.8 時間、経産婦 19.8 時間であった。

7. オキシトシン投与を必要とした被験者の割合

オキシトシン投与を必要とした被験者の割合は、全体で 46%（51/111 例）、初産婦 62%（39/63 例）、経産婦 25%（12/48 例）であった。

8. 分娩様式別の被験者の割合

経腟分娩は全体で 66%（73/111 例）、初産婦 56%（35/63 例）、経産婦 79%（38/48 例）、帝王切開は全体で 17%（19/111 例）、初産婦 19%（12/63 例）、経産婦 15%（7/48 例）であった。

9. PGE_2放出速度

本剤のPGE_2の残存量により、PGE_2放出速度は 0.33 mg/h〔95%CI（0.30,0.36）〕で緩やかで一定であることが示され、適用時間 12 時間における平均放出量は約 4 mg であった。子宮過剰刺激が発現した被験者でPGE_2の過剰放出は確認されず、PGE_2放出量ではなく、個々の被験者のPGE_2への反応性が重要であることが示された。子宮過剰刺激が発現した 2 例は陣痛発来後に本剤を抜去し、抜去後に子宮収縮は軽減した。

27.2.5 安全性の結果

27.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤を適用した初産婦 63 例及び経産婦 48 例の計 111 例を安全性解析対象集団とした。

27.2.5.2 有害事象

有害事象は 10 例に発現し、その内訳は、胎児ジストレスが 4 例、子宮過剰刺激が 2 例、筋緊張亢進が 1 例、母体の発熱が 1 例、嘔吐が 1 例、新生児の敗血症が 1 例であった。そのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった副作用の発現率は、胎児ジストレス 2.7%（3/111 例）、子宮過剰刺激 1.8%（2/111 例）、筋緊張亢進 0.9%（1/111 例）、嘔吐 0.9%（1/111 例）であった。1 例に発現した胎児ジストレスを除き、すべての事象は本剤抜去後に回復した。1 例に認められた胎児ジストレスは本剤抜去後も継続し、緊急帝王切開による分娩に至った。全被験者で健康な新生児が出生した。1 例に発現した嘔吐は、本剤適用中に発現したが、軽度の事象であり治療は不要であった。

27.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

27.2.5.4 バイタルサイン及び身体的所見

アプガースコア 1 及び 5 分値（平均値）はそれぞれ 8.3 点及び 9.0 点であった。

27.2.6 結論

本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者に対して本剤の容易性、安全性及び有効性を検討した。

本剤は、被験者にとって過度の不快感や治験責任医師にとって過度の困難を伴うことなく膣から容易に取り出せることが確認された。有害事象が発現した被験者では、全例で過度の困難を伴うことなく本剤が取り出され、1 例を除く全例で抜去後に症状が軽減した。

適用後 12 時間以内に BS がベースラインから 3 点以上増加した被験者、又は陣痛発来した被験者で定義された治療成功率は 70%（78/111 例）であった。治療成功率は過去の臨床試験（取り出しネットのない製剤）で得られた結果と類似していた。

本剤からのPGE_2の放出は緩やかで一定しており、適用時間 12 時間のPGE_2の平均放出量は約 4 mg であった。過量放出の徴候は認められなかった。

子宮過剰刺激の発現率は 1.8%、筋緊張亢進の発現率は 0.9%、胎児ジストレスの発現率は 2.7%であった。これらの事象の発現率は公表文献で報告されている発現率と同程度であり、本試験の結果は、過去の臨床試験で集積されたデータと一致した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

28 海外前期第Ⅱ相試験［101-107試験：参考資料5.3.5.4-1］ 2
28.1 試験方法 2
28.2 結果の要約 4
28.2.1 被験者の内訳 4
28.2.2 解析したデータセット 4
28.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 4
28.2.4 有効性の結果 4
28.2.5 安全性の結果 4
28.2.6 結論 5

表の目次

表 2.7.6.28-1 試験方法の概要 2

28　海外前期第Ⅱ相試験［101-107 試験：参考資料 5.3.5.4-1］

標題：妊娠第 1 期の子宮活動に対するジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）のプラセボ対照無作為化試験

28.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.28-1 に示した。

表 2.7.6.28-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	• 妊娠第 1 期に選択的人工妊娠中絶を受ける妊婦に対するジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（以下、本剤[注)]）の有効性をプラセボを対照に検討する 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）を「本剤」と記載した。 • 有害事象を評価する
開発のフェーズ	前期第Ⅱ相
試験デザイン	単施設、プラセボ対照、無作為化、並行群間、二重盲検試験 本試験は、妊娠第 1 期の人工妊娠中絶手術直前の被験者を対象に実施した。 入院日の夕方に子宮頸管の拡張の程度（抵抗なく通った一番大きいヘガール頸管拡張器のサイズを記録）及び子宮頸管の硬さを評価した。無作為に本剤群又はプラセボ群に被験者を割付け、治験薬を各被験者の後腟円蓋に適用した。 適用時間 12 時間を通じて被験者を 1 時間ごとに観察し、骨盤痛又は腹痛及び腟出血の有無、重症度を確認し、副作用に関する質問をした。観察時に被験者が覚醒している場合、バイタルサイン及び好ましくない症状や徴候を記録した。観察期間中に被験者が就寝している場合は、痛み及び副作用はないものと判断した。 治験薬適用後約 12 時間に、治験薬を取り出し、人工妊娠中絶手術を行った。取り出した治験薬は、残留プロスタグランジン E_2（PGE_2）の分析のため冷凍保存して治験依頼者に返却した。実施医療機関の基準に沿って麻酔薬を投与し、使用した治験薬を記録した。 手術の際、子宮頸管拡張のため最初と最後に使用した拡張器を記録した。子宮頸管の拡張後は吸引掻爬術にて子宮内を空にし、吸引物の量に留意した。

項目	内容
対象	妊娠第 1 期の選択的人工妊娠中絶を受ける妊婦 (1) 選択基準 1) 年齢 18 歳以上の妊婦（18 歳未満の場合、同意取得でき、法的に独立していると判断された妊婦） 2) 尿妊娠検査（α、βヒト絨毛性ゴナドトロピン）又は超音波検査で陽性の妊婦 3) 妊娠 10～12 週の妊婦（ただし、治験責任（分担）医師が試験目的のため、制限の必要がないと判断した場合、妊娠 6～12 週の妊婦に変更することとした。） 4) 子宮頸管用器具使用歴のない初産婦 5) 骨盤内検査で正常妊娠である妊婦 6) 腟感染が認められない妊婦 7) 試験を理解する精神状態である妊婦 8) 観察のため手術前夜から入院できる妊婦 (2) 除外基準 1) 腟出血が認められる妊婦 2) 発熱が認められる妊婦 3) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーがある妊婦 4) 喘息又は緑内障の既往がある妊婦、成人での再発のない小児喘息は除く 5) 文書同意に非協力的な妊婦
併用禁止薬	本試験では併用禁止薬を規定しなかった。
被験者数	目標被験者数 20 例 被験者数の設定根拠： 報告なし
治験薬	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットなし）（DVI）10 mg （PGE_2 10 mg を含有するリザーバーを包含する、0.3 mg/h で放出する） プラセボ
用法・用量	治験薬を後腟円蓋に適用した。
投与期間	最長 12 時間
評価項目	(1) 有効性 • 子宮刺激の評価 (2) 安全性 • 有害事象 • 臨床検査

項目	内容
	• バイタルサイン • 身体的所見
統計手法	対応のある t 検定を実施した。
実施医療機関	英国、1 医療機関
公表文献	該当なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

28.2 結果の要約

28.2.1 被験者の内訳

21 例を無作為に割付け、本剤群 10 例、プラセボ群 11 とした。

28.2.2 解析したデータセット

本試験に組入れた 21 例を有効性及び安全性解析対象集団とした。

28.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

平均年齢は本剤群 18.8 歳、プラセボ群 19.7 歳、平均妊娠期間はいずれも 9.2 週であり、本剤群とプラセボ群の人口統計学的データに差は認められなかった。

28.2.4 有効性の結果

身体的所見、バイタルサイン、子宮刺激又は子宮頸管の硬さの評価から、本剤の妊娠期間 6～12 週の子宮頸管熟化（又は他の作用）に対する効果は認められなかった。適用後 1 時間及び 12 時間に、本剤群及びプラセボ群間の比較、及び本剤群の群内比較においても同様の結果であった。膣出血及び子宮頸管の軟化は散見されたが、適用時間 12 時間内に流産した被験者はなかった。

28.2.5 安全性の結果

28.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

治験薬を適用した 21 例を安全性解析対象集団とした。

28.2.5.2 有害事象

試験期間中、安全性モニタリング（副作用又は臨床検査）において問題となる事象は認められなかった。本剤群 2 例に膣出血が認められ、1 例は軽度、1 例は中等度（1 例は腹痛を伴う膣出血）が認められたが、これらの所見は妊娠第 1 期の患者に頻繁に認められる事象であった。治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は否定された。

28.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

28.2.5.4 バイタルサイン及び身体的所見

ベースラインから臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

28.2.5.5 臨床検査

ベースラインから臨床的に問題となる臨床検査値の変化は認められなかった。

28.2.6 結論

本試験は、妊娠第 1 期に選択的人工妊娠中絶を受ける妊婦に対する本剤の有効性及び安全性をプラセボを対照に検討した。

妊娠第 1 期の妊婦に対する本剤の膣内へ 12 時間適用は安全であり、本剤による流産、著しい子宮収縮、又は腹痛の有無にかかわらない膣出血の発現率は、当該事象の自然発生率と差がないことが本試験の結果により示唆された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

29 海外第Ⅳ相試験［FE 999901 CS01試験：参考資料5.3.5.4-2］ 2
29.1 試験方法 2
29.2 結果の要約 4
29.2.1 被験者の内訳 4
29.2.2 解析したデータセット 4
29.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 4
29.2.4 有効性の結果 4
29.2.5 安全性の結果 5
29.2.6 結論 5

表の目次

表 2.7.6.29-1 試験方法の概要 2

29　海外第Ⅳ相試験［FE 999901 CS01 試験：参考資料 5.3.5.4-2］

標題：分娩誘発前に頸管熟化を必要とする妊婦においてジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）に含まれるプロスタグランジン E_2（PGE_2） 10 mg とオキシトシンの静脈内投与の有効性と安全性を評価する多施設共同無作為化非盲検比較試験

29.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.29-1 に示した。

表 2.7.6.29-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（以下、本剤[注)]）の治験薬適用後 24 時間の経腟分娩率及び帝王切開率をオキシトシン群と比較する。 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）を「本剤」と記載した。
開発のフェーズ	第Ⅳ相
試験デザイン	単施設、無作為化、実薬対照、非盲検比較試験 本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者を対象に実施した。 本試験に適格な被験者を初産婦又は経産婦（出産回数 3 回以下）に層別し、本剤群又はオキシトシン群に無作為に割付けた。ベースラインのビショップスコア（BS）を評価し、治験薬を後腟円蓋に横に 12 時間適用した。適用時間 12 時間に母体及び胎児のモニタリングを実施した。適用後 6 及び 12 時間の時点で、BS を再評価した。本試験では、3 分間隔で 45 秒以上継続する子宮収縮を認めた場合、陣痛とした。自然破水、有害事象発現、又は緊急帝王切開のために治験薬を取り出す必要がない限り、治験薬を腟内に 12 時間留置した。 本試験は、妊娠末期（妊娠 38 週以上）、胎児が頭頂位かつ子宮頸管未熟化〔ビショップスコア（BS）6 点以下〕の妊婦を対象に実施した。本試験に適格な被験者を無作為に本剤（治療群 A）又はオキシトシンの静脈注射のみ（治療群 B）のいずれかに割付けた。適用後 24 時間以内に経腟分娩に至った被験者の割合及び 24 時間以内に帝王切開を実施した被験者の割合を比較した。
対象	妊娠末期の子宮頸管熟化不全の女性 (1) 選択基準 1) 年齢 18 歳以上の妊婦 2) 妊娠 38 週以上の単胎妊娠、胎児が頭位児、分娩誘発の適応となる妊婦 3) アクティブな分娩が認められない妊婦 4) BS 6 点未満の妊婦 (2) 除外基準

項目	内容
	1) 帝王切開の既往がある妊婦 2) 感染の兆候が認められる妊婦 3) プロスタグランジンの使用が禁忌である妊婦 4) 破水した妊婦 5) 羊水過少の妊婦 6) 胎児ジストレスが認められる妊婦 7) 緊急分娩の必要がある妊婦 8) 経膣分娩が禁忌である妊婦 9) 4 回以上の経膣分娩の経験がある妊婦 10) 異常分娩の妊婦
併用禁止薬	以下に示す薬剤は、併用を禁止した。 (1) 併用禁止薬 • 子宮収縮薬
被験者数	200 例 被験者数の設定根拠： 本剤群の帝王切開率を 30%、対照群の帝王切開率を 50%と仮定し、検出力 80%で 20%の差（p=0.05）を検出するために 1 群 100 例、計 200 例と設定した。
治験薬	ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 0.8 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg （PGE_2 10 mg を含有し、0.3 mg/h で放出する） オキシトシン（Syntocinon®）5 IU/mL
用法・用量	治験薬を後膣円蓋に横に適用した。
投与期間	最長 24 時間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • 治験薬適用後 24 時間以内の経膣分娩の被験者の割合 • 帝王切開した被験者の割合 2) 副次評価項目 • 治療不成功の割合（治験薬適用後 24 時間以内に BS が 6 点以上に達しなかった被験者の割合） • オキシトシンの投与量 • 子宮過剰刺激及び胎児ジストレスの割合 (2) 安全性 • 有害事象

項目	内容
統計手法	全ての変数について、被験者数及び割合又は平均値、標準偏差（SD）、中央値、第 1 四分位、第 3 四分位を用いて要約した。量的変数は分布曲線ヒストグラムの合致及び Kolmogorv-Smirnov test にて解析した。質的変数はχ2 検定又は Fisher の直接確率検定を用いて解析した。
実施医療機関	ブラジル、4 医療機関
公表文献	
試験実施期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

29.2 結果の要約

29.2.1 被験者の内訳

168 例を無作為に割付け、本剤群（A 群）89 例、オキシトシン群（B 群）79 例であった。

29.2.2 解析したデータセット

本剤群 89 例、オキシトシン群 79 例について有効性及び安全性を評価した。

29.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

本剤群の平均年齢は 23.5 歳、オキシトシン群では 26.5 歳であり、本剤群とオキシトシン群との間に統計学的な有意差を認めなかった。その他のベースラインの被験者の特性も投与群間で統計学的な有意差を認めず、ベースラインの被験者の特性は投与群間で同様であった。人種は白人が 61%であった。

29.2.4 有効性の結果

29.2.4.1 主要評価項目

1. 経腟分娩の割合

治験薬適用後 24 時間の経腟分娩の割合は、本剤群 57.3%、オキシトシン群 45.6%であり、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.129）。

2. 帝王切開の割合

治験薬適用後 24 時間の帝王切開の割合は、本剤群 32.6%、オキシトシン群 41.8%であり、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.204）がオキシトシン群の割合が高かった。

29.2.4.2 副次評価項目

1. ・ 治療不成功の割合（治験薬適用後 24 時間以内に BS が 6 点以上に達しなかった被験者の割合）

治療不成功の割合は、本剤群 53.7%、オキシトシン群 45.6%であり、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.129）。

2. オキシトシンの投与量

オキシトシンの投与（平均値±SD）は、本剤群 0.8±0.5、オキシトシン群 2.3±1.5 でありオキシトシン群で統計学的に有意に多かった（p<0.001）。

3. 子宮過剰刺激及び胎児ジストレスの割合

子宮過剰刺激の発現率は、本剤群 15.7%、オキシトシン群 8.9%であり、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.243）

胎児ジストレスの発現率は、本剤群 19.1%、オキシトシン群 17.7%であり、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.844）。

29.2.5 安全性の結果

29.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本剤群 89 例、オキシトシン群 79 例の計 168 例を安全性解析対象集団とした。

29.2.5.2 有害事象

1. 有害事象の概要

有害事象の発現率は、本剤群 20.7%（18/87 例）、オキシトシン群 16.7%（13/78 例）であった。有害事象の発現率について投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.5089）。

2. 副作用

本剤群に発現した有害事象のうち 62.5%（20/32 件）、オキシトシン群に発現した有害事象のうち 80.8%（21/26 件）が治験薬との因果関係が否定されなかった。

29.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

死亡は認められなかった。

2. その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は、5 例に認められ、子宮頻収縮が 2 例、陰核肥大が 1 例、頭痛、音恐怖症及び頚部強剛が 1 例、頭血種及び新生児黄疸が 1 例であった。

29.2.6 結論

妊娠末期（妊娠 38 週以上）で子宮頸管熟化及び分娩誘発を要する被験者に対してオキシトシンを対照に適用後 24 時間以内の経腟分娩の割合、帝王切開の割合を比較した結果、本剤群とオキシトシン群に差は認められなかった。本剤の適用によりオキシトシンの使用量は減少した。また安全性所見にも差は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

30 海外第Ⅳ相市販後調査［UK/89/PRO-01試験：参考資料5.3.6-1］ 2
30.1 試験方法 2
30.2 結果の要約 4
30.2.1 被験者の内訳 4
30.2.2 解析したデータセット 4
30.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 4
30.2.4 有効性の結果 4
30.2.5 安全性の結果 5
30.2.6 結論 5

表の目次

表 2.7.6.30-1 試験方法の概要 2

30　海外第Ⅳ相市販後調査［UK/89/PRO-01 試験：参考資料 5.3.6-1］

標題：PGE_2による分娩誘発の子宮頸管熟化：ジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり又はネットなし）の有効性及び忍容性を評価する一般臨床試験

30.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.30-1 に示した。

表 2.7.6.30-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • プロスタグランジン E_2（PGE_2）10 mg を含有するジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり又は取り出し用ネットなし）（以下、本剤[注)]）をビショップスコア（BS）低値（0～4 点）の妊娠末期頭位・単胎妊娠被験者に投与した際の有効性及び忍容性を評価する 注）本試験ではジノプロストン腟内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり又は取り出し用ネットなし）を「本剤」と記載した。
開発のフェーズ	第Ⅳ相
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験 被験者の本試験への参加期間は選択基準及び除外基準に従い被験者が登録されてから、妊娠の転帰が分かり、アプガースコアが記録され、胎児娩出後 24 時間以内のあらゆる（母体又は新生児における）合併症が記録されるまでの間とした。 本剤を後腟円蓋に 12 時間適用して、BS、分娩経過、有害事象、その他を測定又は観察し、有効性及び忍容性を評価した。
対象	年齢 18 歳以上、妊娠 37 週以上、頭位・単胎妊娠の初産婦及び経産婦（2 回未満）で、BS が 4 点以下の、医学的及び産科的に分娩誘発が必要な妊婦 (1) 選択基準 1) 年齢 18 歳以上の妊婦 2) 妊娠 37 週以上の単胎妊娠の妊婦 3) 胎児が頭位児である妊婦 4) BS が 4 点以下の妊婦 5) 初産婦又は経産婦（2 回未満） (2) 除外基準 1) 子宮瘢痕のある妊婦 2) 胎児心拍異常が認められる妊婦 3) 前週に腟出血が認められる妊婦 4) 発熱が認められる妊婦 5) プロスタグランジン（PG）に対するアレルギーのある妊婦 6) 喘息の既往がある妊婦 7) 早期破水が疑われる妊婦

項目	内容
	8) 陣痛が開始している妊婦 9) 羊水過多の妊婦 10) 児頭骨盤不適合が疑われる妊婦 11) 本妊娠で既に分娩誘発を実施した妊婦 12) 重度の子宮内発育遅延が認められる妊婦 13) 過去に難産であった妊婦 14) 骨盤内炎症性疾患又は活動性骨盤内炎症性疾患の既往のある妊婦 15) オキシトシン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を投与されている妊婦 16) 非協力的な妊婦又は同意取得できない妊婦
併用禁止薬	併用禁止薬についての報告なし
被験者数	201 例（初産婦 126 例、経産婦 75 例）
治験薬	英国で製造された PGE_2 10 mg を含む腟内留置用製剤
用法・用量	本剤を後膣円蓋に 12 時間適用した。
投与期間	最長 12 時間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 • BS のベースラインからの変化量（改訂ビショップスコア）、BS がベースラインから 3 点以上増加した場合、治療成功とした。 2) 副次評価項目 • 治験薬適用から陣痛発来までの時間、治験薬適用から破水又は人工破膜までの時間、治験薬適用から子宮口全開大／分娩第 II 期までの時間、治験薬適用から胎児娩出（経腟分娩又は帝王切開）までの時間 • 子宮収縮薬の必要性 • 分娩様式 • 鎮痛薬又は麻酔薬の必要性 (2) 安全性 • 胎児娩出後 24 時間を含む試験期間中の母体又は胎児合併症及び／又は有害事象 • 新生児の状態
統計手法	統計解析手法に関する報告なし
実施医療機関	英国、18 医療機関（参加）、15 医療機関（実施）
公表文献	なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

30.2 結果の要約

30.2.1 被験者の内訳

本試験には初産婦 126 例及び経産婦 75 例の計 201 例が組入れられ、199 例に本剤を適用した。本剤適用後、早期に抜去した被験者は初産婦 16 例、経産婦 13 例の計 29 例であった。

30.2.2 解析したデータセット

組入れられた 201 例中、本剤を適用しなかった 2 例を除く 199 例を解析対象とした。

30.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

初産婦の平均年齢は 26 歳、経産婦の平均年齢は 29 歳、平均身長はそれぞれ 161.1 cm 及び 161.4 cm、平均体重はそれぞれ 76.6 kg 及び 74.7 kg であった。

30.2.4 有効性の結果

30.2.4.1 主要評価項目

1. BS の変化量

治療成功率（本剤適用後 BS の増加が 3 点以上見られた被験者の割合）は初産婦で 78%、経産婦で 89%であった。

30.2.4.2 副次評価項目

1. 治験薬適用から陣痛発来までの時間、人工破膜の割合、治験薬適用から子宮口全開大／分娩第Ⅱ期までの時間、治験薬適用から胎児娩出（経腟分娩又は帝王切開）までの時間

治験薬適用から陣痛発来までの時間（中央値）は初産婦で 12 時間 55 分、経産婦で 8 時間 45 分、人工破膜の割合はそれぞれ 83%及び 75%、陣痛発来から子宮口全開大までの時間（中央値）はそれぞれ 5 時間 58 分及び 3 時間 40 分であった。

2. 子宮収縮薬の必要性

オキシトシンは初産婦の 56%及び経産婦の 31%に投与された。

3. 分娩様式

自然経腟分娩の割合は初産婦で 52%、経産婦で 80%、鉗子・吸引分娩の割合はそれぞれ 31%及び 10%、帝王切開の割合はそれぞれ 17%及び 9%であった。

4. 鎮痛薬又は麻酔薬の必要性

鎮痛薬を投与された被験者は 160 例であった。初産婦の 49%及び経産婦の 23%に硬膜外麻酔を実施し、初産婦及び経産婦の各 31%に麻薬注射剤を投与した。

30.2.5 安全性の結果

30.2.5.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

本試験に登録された 201 例中 199 例に本剤を適用した。適用時間（中央値）は初産婦で 12 時間、経産婦で 11 時間 5 分であった。

30.2.5.2 有害事象

有害事象は 92 例に発現し、そのうち本剤による副作用は 31 例に発現した。

副作用のうち、子宮過剰刺激、筋緊張亢進及び子宮収縮が 7 例に発現した。その他の副作用として、2 例以上の被験者に認められた副作用は、腹痛 4 例及び背部痛 5 例、悪心及び嘔吐 2 例であった。

胎児ジストレスの原因と思われる心拍数異常の発現は 1 例のみであった。

30.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中の死亡例はなかった。

2. その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象はなかった。

3. 他の重要な有害事象

該当なし。

30.2.5.4 臨床検査値

該当なし。

30.2.5.5 胎児の状態

胎児の平均体重は初産婦で 3469 g、経産婦で 3543 g であった。アプガースコア 1 分値（平均値）は、それぞれ 8 点及び 9 点、アプガースコア 5 分値でいずれも 9 点であった。

30.2.6 結論

子宮頸管熟化が必要な妊婦を対象にジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、ネットあり又はネットなし）の有効性及び忍容性を評価した。

治療成功率は初産婦で 78%、経産婦で 89%であった。

合併症及び有害事象の発現率は初産婦及び経産婦で同様であった。ネットありの本剤の忍容性は良好で、抜去が容易であった。

胎児ジストレス又は筋緊張亢進について一般的に普及している定義は存在しないため、各治験責任医師の事象に対する解釈を判断の基準とした。そのため子宮過剰刺激及び筋緊張亢進の発現率を医療機関間で比較することは困難であり、分娩監視装置の解釈についてもばらつきがあり一貫性に欠けている。

本試験の結果から、本剤は初産婦及び経産婦のいずれに対しても同様に有効で安全であることが示された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

31 海外第Ⅳ相市販後調査［PRO-95-001試験：参考資料5.3.6-2］ 2
31.1 試験方法 2
31.2 結果の要約 3
31.2.1 被験者の内訳 3
31.2.2 解析したデータセット 3
31.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 4
31.2.4 有効性の結果 4
31.2.5 安全性の結果 4
31.2.6 結論 6

表の目次

表 2.7.6.31-1 試験方法の概要 2

31　海外第Ⅳ相市販後調査［PRO-95-001 試験：参考資料 5.3.6-2］

標題：分娩誘発の安全性監視臨床試験

31.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.31-1 に示した。

表 2.7.6.31-1　試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	主目的 • 分娩誘発時にジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）（以下、本剤[注)]）又はその他のプロスタグランジン E_2（PGE_2）含有製剤を使用した際に発現した有害事象の発現率を検討する 注）本試験ではジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）を「本剤」と記載した。 • 新たなリスクファクター又はリスクが上昇している患者のサブグループを特定する • 人工破膜及びオキシトシンを用いた分娩誘発の結果として生じた有害事象の発現率を検討する 副次目的 • 各 PGE_2 含有製剤の使用から陣痛発来までの時間を測定する • 各 PGE_2 含有製剤の使用から胎児娩出までの時間を測定する • 各治療と併用して分娩誘発時に使用されたオキシトシンの用量を測定する
開発のフェーズ	第Ⅳ相
試験デザイン	多施設共同、大規模市販後調査 治験責任（分担）医師は治療、分娩様式、時期及びその他の臨床事項に関して、日常診療の範囲から自由に選択した。本試験の制限事項は、症例報告書で必要とされている情報の提供への同意であった。 安全性を評価するため母体、胎児及び新生児の有害事象を記録し、有効性を評価するため、陣痛発来の日時、胎児娩の日時、破水（人工破膜又は自然破水）、ビショップスコア（BS）、分娩様式（自然経腟分娩、鉗子・吸引分娩又は帝王切開）を記録した。アプガースコアも評価した。
対象	分娩誘発に適格な妊婦 選択基準及び除外基準は設定しなかった。
併用禁止薬	特に規定しなかった。
被験者数	目標被験者数：2000 例 被験者数の設定根拠： 目標被験者数の統計学的な算出はしなかった。実施医療機関間のバイアスを最小にするため各実施医療機関で最大 50 例の分娩のデータを収集することとした。

項目	内容
治験薬	本試験では、治験薬は使用しなかった。使用した全ての薬剤が市販されており、通常の市販ルートで入手されたものである。 • Propess®：ジノプロストン膣内留置用製剤（厚さ 1.1 mm、取り出し用ネットあり）（DVI）10 mg • Prostin gel®：PGE_2 含有経膣製剤 • Prepidil®：PGE_2 含有経膣製剤 • Syntocinon®：オキシトシン注射剤
用法・用量	本剤：後膣円蓋に適用した。
投与期間	臨床的に必要とされた期間
評価項目	(1) 安全性 • 母体、胎児及び新生児の有害事象 • アプガースコア (2) 有効性 • 破水（人工破膜又は自然破水） • BS のベースラインからの変化 • 治験薬適用（投与）から陣痛発来までの時間 • 治験薬適用（投与）から胎児娩出までの時間 • オキシトシン投与を必要とした被験者数 • 分娩様式
統計手法	統計学的比較検定は実施しなかった。記述統計量を用いて要約した。
実施医療機関	英国、43 医療機関
公表文献	該当なし
試験実施期間	19[redacted] 年[redacted] 月～19[redacted] 年[redacted] 月

31.2 結果の要約

31.2.1 被験者の内訳

2450 例を本試験に組入れ、本剤単独群、本剤併用群（本剤適用後 Prostin gel 投与）、Prostin gel 群、Prepidil all 群（Prepidil 単独又は他の治療法との併用）、人工破膜／オキシトシン群に分類した。

31.2.2 解析したデータセット

本剤単独群 610 例、本剤併用群（本剤適用後 Prostin gel 投与）327 例、Prostin gel 群 1071 例、Prepidil All 群（Prepidil 単独又は他の治療法との併用）19 例、人工破膜／オキシトシン群 229 例、その他 32 例であった。

31.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

本剤単独群では初産婦 484 例及び経産婦 126 例、本剤併用群（本剤適用後 Prostin gel 投与）ではそれぞれ 286 例及び 41 例、Prostin gel 群ではそれぞれ 635 例及び 436 例、Prepidil All 群（Prepidil 単独又は他の治療法との併用）ではそれぞれ 17 例及び 2 例、人工破膜／オキシトシン群ではそれぞれ 75 例及び 154 例、その他はそれぞれ 19 例及び 13 例であった。

人口統計学的データ、妊娠期間、出産経験、BS 及びその他の特性は、治療群間で同様であった。

31.2.4　有効性の結果

本試験の結果より、異なる PGE_2 製剤間の主な違いとして、初回投与から陣痛発来までの時間が Prostin gel と比べて本剤がわずかに長いことが示唆された。また、初産婦と経産婦のいずれにおいても両群の差は約 2 時間であった。しかし、本剤と Prostin gel を併用した被験者のうち、治療抵抗性が疑われる被験者では、いずれかの薬剤を単独投与された被験者と比べて、初回投与から陣痛発来までの時間が、実質的に 2 倍長く、著しい遅延が認められた。

様々な PGE_2 製剤のいずれにおいても、陣痛発来から胎児娩出までの時間に明らかな差は見られず、母体及び新生児の転帰も基本的には同様であった。ほとんどの被験者が正常な経腟分娩で出産しており、新生児の転帰は全体的に良好であった。しかし、初産婦（全体の約 50%が正常に出産）と経産婦（全体の約 90%が正常に出産）との間では経腟分娩の割合に差が見られた。治療抵抗性の被験者のうち、初産婦では、鉗子・吸引分娩及び帝王切開が高頻度に見られた。初産婦では、Prostin gel と比べて本剤を投与された被験者で有意に多かった。これは上述の本剤と Prostin gel 間で認められた差の主な原因と考えられた。

31.2.5　安全性の結果

31.2.5.1　治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

2450 例を安全性解析対象集団とした。

31.2.5.2　有害事象

1. 有害事象の概要

母体に発現した有害事象の発現率は、本剤単独群 19.6%、本剤併用群 35.8%、Prostin gel 群 33.8%、人工破膜／オキシトシン群 32.3%、その他 46.9%であった。母体に発現した重篤な有害事象の発現率は、本剤単独群 0.7%、本剤併用群 1.8%、Prostin gel 群 0.6%、人工破膜／オキシトシン群 0.9%、その他 6.3%であった。母体に発現した副作用の発現率は、本剤単独群 6.5%、本剤併用群 5.8%、Prostin gel 群 9.8%、人工破膜／オキシトシン群 2.6%、その他 3.1%であった。

胎児に発現した有害事象の発現率は、本剤単独群 29.4%、本剤併用群 31.3%、Prostin gel 群 28.9%、Prepidil all 群 42.1%、人工破膜／オキシトシン群 21.8%、その他 21.9%であった。胎児に発現した重篤な有害事象の発現率は、本剤単独群 9.2%、本剤併用群 10.4%、Prostin gel 群 8.2%、Prepidil all 群 0.0% 人工破膜／オキシトシン群 1.7%、その他 3.1%であった。胎児に発現した副作用の発現率は、本剤単独群 6.7%、本剤併用群 5.2%、Prostin gel 群 9.1%、Prepidil all 群 10.5%、人工破膜／オキシトシン群 12.2%、その他 3.1%であった。

新生児に発現した有害事象の発現率は、本剤単独群 10.1%、本剤併用群 9.8%、Prostin gel 群 18.7%、Prepidil all 群 0.0%、人工破膜／オキシトシン群 20.1%、その他 21.9%であった。新生児に発現した重篤な有害事象の発現率は、本剤単独群 2.1%、本剤併用群 1.8%、Prostin gel 群 1.0%、Prepidil all 群 0.0%、

人工破膜／オキシトシン群 0.4%、その他 0.0%であった。新生児に発現した副作用の発現率は、本剤単独群 0.3%、Prostin gel 群 1.3%、人工破膜／オキシトシン群 2.6%であり、本剤併用群 0.0%、Prepidil all 群 0.0%、その他 0.0%であった。

試験中に発現したほとんどの有害事象は本剤との因果関係は否定されており、忍容性も良好であることが示された。本剤との因果関係が否定できない有害事象は稀であり、重篤な有害事象についても同様であった。本剤は Prostin gel と比較して全体的に有害事象の発現率が低い傾向を認めたが、PGE_2 含有製剤間の有害事象プロファイルは基本的に類似していた。しかし、本剤群の初産婦の割合が有意に高く、結果として帝王切開の割合もわずかに高かった。併用治療（通常は本剤と Prostin gel の併用）では、被験者の分娩誘発に必要な PGE_2 量の増加に伴って有害事象の発現も増加する傾向が見られた。

2. 副作用の発現率

母体の副作用の発現率は、Prostin 反応性収縮が最も高く、本剤単独群 4.2%（26/612 例）、本剤併用群 4.6%（15/327 例）、Prostin gel 群 6.4%（69/1071 例）、その他 3.1%（1/32 例）であった。子宮過剰刺激の発現率は、本剤単独群 2.1%（13/612 例）、本剤併用群 0.6%（2/327 例）、Prostin gel 群 2.3%（25/1071 例）、人工破膜／オキシトシン群 2.6%（6/229 例）であった。

胎児の副作用の発現率は、胎児心拍数異常が最も高く、本剤単独群 5.4%（33/612 例）、本剤併用群 2.1%（7/327 例）、Prostin gel 群 6.4%（69/1071 例）、Prepidil all 群 10.5%（2/19 例）、人工破膜／オキシトシン群 10.0%（23/229 例）、その他 3.1%（1/32 例）であった。胎児ジストレスの発現率は、本剤単独群 0.8%（5/612 例）、本剤併用群 0.3%（1/327 例）、Prostin gel 群 2.3%（25/1071 例）、人工破膜／オキシトシン群 2.2%（5/229 例）であった。

新生児に発現した副作用は新生児呼吸抑制のみであり、その発現率は、本剤単独群 0.2%（1/612 例）、Prostin gel 群 0.7%（7/1071 例）、人工破膜／オキシトシン群 1.3%（3/229 例）であった。

子宮過剰刺激の発現率は低く、基本的には全ての PGE_2 投与量で同程度であった。他の PGE_2 製剤と比較して本剤に子宮過剰刺激の発現リスクが大きいことを示唆するデータは見られなかった。本試験のデータでは、子宮頸管熟化又は分娩誘発のために使用される他の PGE_2 製剤やその他の手法と比較して、本剤による有害事象の発現率は低いことが示唆された。

薬剤誘発による子宮活動に伴う胎児ジストレスは稀で、その割合は被験者の 2%未満及び胎児ジストレスを発現した被験者の 4 分の 1 未満であった。

31.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1. 死亡

試験期間中に本剤単独群の新生児 2 例及び本剤併用群の新生児 2 例に死亡が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2. その他の重篤な有害事象

母体の重篤な副作用は、本剤併用群の子宮過剰刺激のみであり、その発現率は 0.3%（1/327 例）であった。

胎児の重篤な副作用は、胎児心拍数異常が最も多く、その発現率は本剤単独群 1.5%（9/612 例）、本剤併用群 0.9%（3/327 例）、Prostin gel 群 2.2%（24/1071 例）、人工破膜／オキシトシン群 0.9%（2/229 例）、その他 3.1%（1/32 例）であった。胎児ジストレスの発現率は、本剤単独群 0.5%（3/612 例）、Prostin gel 群 1.2%（13/1071 例）、人工破膜／オキシトシン群 0.4%（1/229 例）であった。

新生児に重篤な副作用は認められなかった。

31.2.5.4 バイタルサイン及び身体的所見

アプガースコア 1 分値及び 5 分値から、新生児の状態は良好であった。投与群間のアプガースコア値の差は極めて小さかった。

31.2.5.5 臨床検査

本試験では臨床検査のデータは収集しなかった。

31.2.6 結論

分娩誘発に適する妊婦に本剤及びその他の PGE_2 含有製剤を使用した際の有効性及び安全性を検討した。

有効性の評価では、PGE_2 のいずれの投与量でも、ほとんどの被験者において良好な転帰が得られた。PGE_2 による分娩誘発に反応不良の被験者、特に初産婦では、反応を高めるための措置の検討が必要であると示唆された。

安全性の評価では、Prostin gel による治療中の有害事象が他の群と比べてわずかに多く発現したが、有害事象又は副作用の発現率は本試験で使用した PGE_2 製剤間で類似していた。プロスタグランジン（PG）を投与された被験者の間で認められた差については、PGE_2 放出速度の差に起因している可能性が最も高い。本試験で収集した有害事象データから、本剤の安全性は、本試験で最も高頻度に使用された PGE_2 製剤の Prostin gel と同程度であることが明らかとなった。また、重篤な副作用は非常に稀であった。発現率が最も高かった副作用は Prostin gel 群の胎児心拍数異常であったが、ほかの PGE_2 製剤群と比較して大きな差は見られなかった。重篤な副作用を発現した被験者の多くは、帝王切開後の入院延長のため重篤と評価された。母体の副作用で Prostin 反応性収縮及び子宮過剰刺激を含む子宮作用は最も高頻度に見られた事象であり、全ての PGE_2 製剤で同様であった。

本試験を通して、全ての PGE_2 投与において、安全かつ有効な子宮頸管熟化及び分娩誘発が実施された。本剤による子宮頸管熟化及び分娩誘発は、緩やかに徐々に進むが、時間を要する。一方で Prostin gel については、より速く効果が得られるが、有害な影響が増大することが明らかになった。本剤は単回投与であり、母体のストレス及び不安が高まっている場合に最も有用である。速度が最優先される場合には、Prostin gel を用いて PGE_2 投与が可能である。より生理学的な子宮頸管熟化及び分娩誘発が望ましい場合には、Prostin gel より本剤を選択する。本剤は、膣からの取り出しが容易であることも好ましい点である。