別添3

厚生労働行政推進調査事業費補助金
（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）
総括研究報告書

陣痛誘発を目的として使用されるPGF2α製剤の使用実態の調査及び用法及び用量の有効性と安全性の検証に関する研究

研究代表者　元木葉子　独立行政法人医薬品医療機器総合機構　健康被害救済部

研究要旨
本邦において、陣痛誘発に対し、オキシトシン、プロスタグランジン（以下、「PG」）のPGF2α製剤、PGE2経口製剤、子宮頸管熟化不全に対しPGE2腟内留置用製剤が承認され使用可能である。PGF2α製剤は、本邦の産科で汎用されている産婦人科診療ガイドライン産科編2023（日本産婦人科医会・日本産科婦人科学会）では、承認されている用法用量よりも多い用量が記載されている。このため、陣痛促進剤（子宮頸管熟化剤を含む）の使用実態、そして安全性及び有効性のプロファイルの詳細を検討することが、社会的にも望まれている。このため、本研究では、陣痛促進剤について、文献的調査、レジストリ調査、使用実態調査により、安全性及び有効性のプロファイルを検討することを計画した。本年度の文献調査等の結果、判断基準等を標準化した上での前方視的調査等が必要と考えられ、他事業で研究を継続することとした。

＜研究分担者＞
国立大学法人筑波大学　医学医療系　教授
岩上　将夫

国立大学法人東京大学　大学院情報学環　生物統計情報学講座　准教授
上村　鋼平

順天堂大学医学部附属浦安病院　産婦人科　教授
牧野　真太郎

日本医科大学付属病院　女性診療科・産科　教授
鈴木　俊治

A.　研究目的

本邦において、陣痛誘発に対し、オキシトシン、プロスタグランジン（以下、「PG」）のPGF2α製剤、PGE2経口製剤、子宮頸管熟化不全に対しPGE2腟内留置用製剤が承認され使用可能である。PGF2α製剤は、本邦の産科で汎用されている産婦人科診療ガイドライン産科編2023（日本産婦人科医会・日本産科婦人科学会）では、承認されている用法用量よりも多い用量が記載されている。本研究では、文献調査、レジストリ調査、使用実態調査により、陣痛促進剤（子宮頸管熟化剤を含む）の安全性及び有効性のプロファイルを検討する。

B.　研究方法

研究目的の達成には、①本邦におけるPGF2α製剤の実臨床で使用される用量範囲及び用量分布の実態把握と、産科的アウトカム（経腟分娩割合、帝王切開割合等）との関連、②本邦におけるPGF2α製剤の有害事象の発現状況、の2つの観点からの検討が必要と考えた。

R7年度研究として、文献調査及びレジストリの利用可能性に係る調査を行い、上記①及び②に係る基礎的な情報が得られるか確認した上で、これらの情報を基に、次年度に行う予定の本邦でのPGF2α製剤の使用実態調査の調査計画を立案することとした。

C.　研究結果

（1）文献調査（本邦におけるPGF2α製剤の実臨床で使用される用量範囲、産科的アウトカム、有害事象等

の関連）

既存の公表文献から、用量範囲、用量分布等について可及的広範囲に情報を収集するため、PGF2α製剤に関して記載のある文献を網羅的に収集することとし、情報学専門家の支援を得て検索式を作成した。

一般的に利用可能であり信頼性の高い文献データベースであるPubMed、医学中央雑誌、MEDLINE、EMBASE、JAPICDOCから、作成された検索式を用いて、全ての収載年を対象に文献情報を収集した。MEDLINE、EMBASE、及びJAPICDOCについてはPubMedとの重複は除いた。作成した検索式を用いてPGF2α製剤をヒトの分娩誘発に用いた可能性のある文献は、それぞれPubMed 1,182件、医学中央雑誌538件、MEDLINE 730件、EMBASE 1,353件、及びJAPICDOC 219件であった。これらの文献から畜産及び獣医学分野に関する文献、基礎医学分野の文献、並びに会議録を除外すると、PubMed 948件、医学中央雑誌 310件、MEDLINE 119件（重複除く）、EMBASE 694件（重複除く）、及びJAPICDOC89件（重複除く）であった。さらに、PGF2α製剤を分娩誘発に用いた場合の用法及び用量についての情報が得られる可能性があるものをハンドサーチしたところ、PubMed 58件、医学中央雑誌 49件、MEDLINE 1件、EMBASE 40件、及びJAPICDOC 9件であった。

PGF2α製剤のヒトにおける臨床使用を扱っており、その用法・用量に関する情報が含まれている文献の出版は1990年代以降減少しており、2000年以降に出版された文献はシステマティックレビューを含むレビュー文献が主体で、現在の本邦における臨床使用の実態を詳述するものではなかった。MEDLINE、医学中央雑誌、EMBASE及びJAPICDOCについても同様であった。

また、インターネット上で公表されている産科医療補償制度資料（原因分析報告書（2010年～2025年の要約版）、再発防止に関する報告書（第1回～第15回）、原因分析がすべて終了した出生年別統計（2009年～2016年出生分、ただし2015年を除く））についても、PGF2αの使用に関する記載についてハンドサーチを行った。産科医療に関する様々な情報、事例等が提示されていたものの、PGF2α製剤の使用事例が限られていること等から、その用量分布等の実態に関する十分な情報は得られなかった。

(2)レジストリの利用可能性の調査

本邦で薬剤疫学的解析を行うために利用可能なデータベースについて、PGF2α製剤を陣痛促進剤として使用した場合の、有害事象の発現状況の調査が可能か検討した。国内で一般的に薬剤疫学的検討を目的に利用可能な、匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）、 MID-NET、JMDCデータベースから、妊婦に対してPGF2α製剤を陣痛誘発剤として使用したデータを取得することを試みた。JMDCデータベースとNDBはレセプトのデータベースであるため、主として自費診療である分娩に関しては情報が乏しく、また、MID-NETにおいては、陣痛誘発剤の使用の有無はわかるものの、陣痛促進剤の中でもPGF2α製剤の使用は比較的少ないこと等を鑑みると、MID-NET参加施設を全て合わせても、妊婦に対してPGF2α製剤を陣痛促進剤として使用した事例が十分に確保できないと推定され、有害事象の発現状況について薬剤疫学的解析を行うことが難しいと考えられた。また、日本産科婦人科学会の保有する周産期登録データベースは、妊婦における陣痛誘発剤の使用の有無を調査可能であることから、調査項目に含まれる有害事象に関しては発現状況の調査が可能であることが分かった。ただし、有害事象の1つである過強陣痛については、その定義・範囲について議論があるところであり、過去に収集されたそれぞれの事例が、同様・同程度の状況と言えるかどうかは、さらなる調査等が必要と思われた。

D.　考察

本年度の調査において以下のような課題等が把握された。

本邦におけるPGF2α製剤の販売開始は、プロスタルモン・F注射液が1974年（昭和49年）、プロナルゴンF注射液が1981年（昭和56年）などであり、上市されてから長い時間が経過している。

今回の調査で、1990年代までは、PGF2α製剤に関して国内外で一定の公表文献があるものの、それ以降はほとんど公表文献がないことが分かった。また、PGF2α製剤の本邦での販売開始後には超音波診断装置などの診断機器の開発が産科領域で進み、現在の産科診療でスタンダードである胎児心拍陣痛図によるモニタリング技術は1990年代に実用化されたこと、また陣痛促進剤及び子宮収縮剤の有害事象に関する用語の定義はこれらの薬剤の販売開始時と現在では異なる（例：過強陣痛、胎児機能不全）ことから、それ以前の公表文献における有効性及び安全性の評価結果を今日の医療環境にそのまま引用することは難しいと考えられる。

日本産科婦人科学会の保有する周産期登録データベースには、一定の範囲の有害事象が調査項目として含まれており、有益な情報源となり得る。なお、有害事象の一つである過強陣痛については、その定義・範囲について議論があり、今後、詳細な調査を行う場合は、過去の報告事例について、それらを一様・同程度の状況として扱うべきかどうか留意する必要があると考えられた。

本年度は、PGF2α製剤が実臨床で使用される用量範囲・用量分布や有害事象の発生状況等の基礎的な調査を行い、その結果を踏まえて、今後の使用実態調査の計画立案のために、その調査項目、測定方法、収集すべき症例数、実施可能性などを検討することを想定していたものの、必要となる基礎的な情報が十分に収集できたとは言い難い。本研究の対象であるPGF2α製剤が、臨床的に使用されるようになってから長い期間が経過しており、その間に医療技術の著しい進歩があったこと等から、過去に収集された有害事象等の情報について解析・解釈を行う際には、疾患の定義や重症度分類などが標準化されているかどうか、統一された医学用語や測定方法が用いられているか等といった点により注意を払う必要性も明らかになった。

本研究では、使用する用法用量に応じた安全性及び有効性のプロファイルを検討することを想定しており使用実態調査の調査計画立案の基礎となる情報には相応の精度が求められる。本年度の調査結果から、既存の情報のみではそれらの情報を精度良く収集するのは難しいことが判明した。このため、今後の使用実態調査の計画立案には、現在本邦で使用されている有害事象の用語の定義に沿って、陣痛促進剤の用法及び用量と有害事象を含む産科アウトカムの関連の情報を再整理する、もしくは新たに前方視的に基礎的な情報を収集する必要があると考えられた。

E.　結論

本年度の研究では、過去に収集された情報から、今後実施する予定の実態調査の計画立案に必要な基礎的な情報を得ることを試みたが、それらが十分に得られたとは言い難く、加えて、現在の本邦における臨床使用の実態を詳述する文献等が乏しいこと、過去に収集された有害事象等の事例は、必ずしも標準化された判断の下で収集された一様・同程度の状況として手扱えるか明確でないこと等の課題が明らかになった。

これに対応するためには、現在本邦で使用されている有害事象の用語の定義等に沿って、過去の情報

を再整理する、もしくは新たに情報を収集することが必要であり、本研究の実施にあたっては研究計画の変更及びそれに対応した研究費用が必要となる。過日、公募された日本医療研究開発機構のR8年度医薬品等規制調和・評価研究事業では、市販後安全対策としての医薬品の評価に係る研究課題があり、それに本研究が該当すると考えられたことから、来年度以降は、研究費用等の観点から同事業（日本医療研究開発機構、令和8年度医薬品等規制調和・評価研究事業）で研究を継続することとした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表なし

2. 学会発表なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし