

## 総合製品情報概要

人工妊娠中絶用製剤

薬価基準未収載

メフィーゴ<sup>®</sup>パックミフェプリストン錠、ミソプロストールバツカル錠 MEFEEGO<sup>®</sup> Pack劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

本剤は母体保護法指定医師のみが使用すること

市販後に十分な調査研究を実施し、その中で適切な医療連携体制のあり方について評価を行い、適切な使用体制のあり方が確立されたと判断されるまでの当分の間、入院可能な有床施設(病院又は有床診療所)において、2剤目(ミソプロストール)投与後から、入院又は外来であっても胎嚢が排出されるまで院内待機を必須とすること。

(令和5年4月28日 薬生薬審発0428第5号 こ成母第54号参照)

## 1. 警告

- 1.1 本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち、本剤の危険性(重度の子宮出血や感染症)及び有効性(中絶が達成されない場合があることやそのときの処置を含む)、並びに本剤投与時に必要な対応(本剤投与の適否や人工妊娠中絶の成否を確認するための来院、異常が認められた場合の対応方法等)を本剤の投与を受ける者に十分に説明し、同意を得てから本剤の投与を開始すること。[8.3参照]
- 1.2 本剤投与後に、失神等の症状を伴う重度の子宮出血が認められることがあり、外科的処置や輸血が必要となる場合がある。また、重篤な子宮内膜炎が発現することがあり、海外では、敗血症、中毒性ショック症候群に至り死亡した症例が報告されていることから、緊急時に適切な対応が取れる体制(異常が認められた場合に本剤の投与を受けた者からの連絡を常に受ける体制や他の医療機関との連携も含めた緊急時の体制)の下で本剤を投与すること。[8.1、8.3.6、8.3.8、11.1.1、11.1.2参照]

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者
- 2.2 プロスタグランジンE<sub>1</sub>誘導体制剤に対し過敏症の既往歴のある者
- 2.3 ポルフィリン症の患者[ミフェプリストン投与により、症状が悪化するおそれがある。]
- 2.4 全身性又は吸入の副腎皮質ステロイドを投与中でそれらの効果の減弱による状態の悪化や離脱症状の発現が懸念される患者[ミフェプリストン投与により、副腎皮質ステロイドの効果が減弱するおそれがある。]
- 2.5 出血性疾患及びその疑いのある者[重度の子宮出血のおそれがある。][11.1.1参照]
- 2.6 抗凝固薬(ワルファリンカリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバントシル酸塩)を投与中の患者[10.1参照]
- 2.7 抗血小板薬(アスピリン、アスピリン含有製剤、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、プラスグレル塩酸塩、チカグレロル、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩)を投与中の患者[10.1参照]
- 2.8 強い及び中程度のCYP3A誘導剤(リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ含有食品、フェノバルビタール、ボセンタン、エファビレンツ、ダブラフェニブ、エトラピリン、ロルラチニブ、プリミドン、ソトラシブ)を投与中の者[10.1参照]
- 2.9 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者[9.3.1参照]

# Contents

開発の経緯	2
メフィーゴ®パックの特性	3
製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
メフィーゴ®パックのご使用について	4
臨床成績	13
試験概要	13
試験成績	16
薬物動態	35
血中濃度	35
吸収	37
分布	37
代謝	37
排泄	38
特定の背景を有する患者の薬物動態	39
薬効薬理	41
作用機序	41
子宮内膜に対する作用	42
子宮頸管熟化作用	42
子宮収縮作用	42
妊娠動物に対する作用	42
安全性薬理試験及び毒性試験	43
有効成分に関する理化学的知見	48
製剤学的事項	49
取扱い上の注意	50
包装	50
関連情報	50
主要文献	51
製造販売業者(文献請求先及び問い合わせ先)	53

## 開発の経緯

メフィーゴ<sup>®</sup>パック(以下、本剤)は、「子宮内妊娠が確認された妊娠63日(妊娠9週0日)以下の者に対する人工妊娠中絶」を効能又は効果として、1剤目(ミフェプリストン錠1錠(ミフェプリストンとして200mg))を経口投与し、その36~48時間後の状態に応じて2剤目(ミソプロストールバツカル錠4錠(ミソプロストールとして計800 $\mu$ g))をバツカル投与するよう、2剤を同梱したパック製剤です。ミフェプリストンは、フランスの当時のルセル・ユクラフ社によって合成されたプロゲステロン受容体拮抗薬であり、プロゲステロンによる妊娠の維持を阻害する作用を有しています。ミソプロストールは、プロスタグランジンE<sub>1</sub>誘導体であり、子宮頸管熟化作用や子宮収縮作用を有しています。妊娠成立後の一定の時期に適切な間隔でミフェプリストン、ミソプロストールの順に投与すると、妊娠の継続を中断し、胎嚢を排出することができます。

本邦においては、母性の生命健康を保護することを目的として人工妊娠中絶に関する事項等が母体保護法で定められています。母体保護法において、人工妊娠中絶とは「胎児が、母体外において、生命を保続することのできない時期に、人工的に、胎児及びその附属物を母体外に排出すること」とされており、母体保護法指定医師は「妊娠の継続又は分娩が身体的又は経済的理由により母体の健康を著しく害するおそれのあるもの」又は「暴行若しくは脅迫によって又は抵抗若しくは拒絶することができない間に姦淫されて妊娠したもの」に該当する者に対して、本人及び配偶者<sup>注)</sup>の同意を得て、人工妊娠中絶を行うことができます。本邦では、妊娠12週未満の者に対する人工妊娠中絶の方法としては外科的処置が行われていますが、当該時期の人工妊娠中絶に係る適応を有する薬剤は承認されていませんでした。

ミフェプリストンとミソプロストールの順次投与による人工妊娠中絶法は、世界保健機関(WHO)が作成した「安全な中絶—医療保険システムにおける技術及び政策の手引き—Safety Abortion: Technical and Policy Guidance of Health Systems, Second Edition」(第2版)<sup>1)</sup>の中で、薬剤による妊娠初期における人工妊娠中絶の場合に推奨される方法(Box2)<sup>1)</sup>として記載されているように、WHOから推奨されている人工妊娠中絶法の一つです。海外では、その有効性及び安全性が確認され、広く使用されている人工妊娠中絶法です。

ミフェプリストン錠とミソプロストールバツカル錠から構成される本剤は、妊娠63日以下の者に対する人工妊娠中絶の適応で2014年6月にオーストラリアで、また2015年7月にカナダで承認されています。以上のように、ミフェプリストン及びミソプロストールは、それぞれ人工妊娠中絶を適応として承認されており、海外においては、人工妊娠中絶の選択肢として、外科的処置による方法だけでなく、薬剤投与による方法も提供されています。

このような状況を踏まえ、英国のLinepharma International Ltd.の日本法人であるラインファーマ株式会社は、海外で人工妊娠中絶の方法の選択肢として提供されている製剤を本邦でも提供することを目的として、2014年より本剤の国内での開発を開始しました。国内臨床試験成績等に基づき、2021年12月に製造販売承認申請が行われ、2023年4月28日に「子宮内妊娠が確認された妊娠63日(妊娠9週0日)以下の者に対する人工妊娠中絶」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

注) 母体保護法では、「配偶者が知れないとき若しくはその意思を表示することができないとき又は妊娠後に配偶者がなくなったときには本人の同意だけで足りる」とされています。

# メフィーゴ<sup>®</sup>パックの特性

- ① 国内で初めての薬剤による人工妊娠中絶法を行うことができる子宮内妊娠が確認された妊娠63日(妊娠9週0日)以下の者に対する人工妊娠中絶薬です。
- ② 妊娠63日以下の人工妊娠中絶を希望する日本人女性に対するミフェプリストン投与からミソプロストール投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は93.3%でした(国内第Ⅲ相試験)(16~17頁)。
- ③ 外来で使用可能な人工妊娠中絶法です。
- ④ 本剤は、1回の処置で標準的に使用する、ミフェプリストン錠1錠とミソプロストールバツカル錠4錠を1包装単位とするパック製剤です。
- ⑤ 本剤による人工妊娠中絶では、一般的な症状として子宮出血と下腹部痛があらわれます(21~22頁)。
- ⑥ 重大な副作用として、本剤投与後に重度の子宮出血(0.8%)、感染症(頻度不明)、ミフェプリストン投与後に重度の皮膚障害(頻度不明)、ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)があらわれることがあります。また、ミソプロストールとの因果関係が否定できない脳梗塞(頻度不明)、心筋梗塞(頻度不明)、狭心症(頻度不明)の報告があります(10頁)。

国内第Ⅲ相試験でミフェプリストン又はミソプロストールと因果関係ありと判断された副作用の発現割合は37.5%(45/120例)でした。主な副作用は、下腹部痛15.0%(18/120例)、下痢14.2%(17/120例)及び嘔吐10.8%(13/120例)でした。ミフェプリストンと因果関係ありと判断された副作用の発現割合は10.8%(13/120例)でした。ミフェプリストンの主な副作用は、嘔吐5.0%(6/120例)、悪心3.3%(4/120例)及び下腹部痛2.5%(3/120例)で、ミフェプリストンのみに発現した副作用は、腹部不快感、上腹部痛及び無力症(各0.8%、1/120例)でした。ミフェプリストンと因果関係ありと判断された重度の副作用は認められませんでした。ミソプロストールと因果関係ありと判断された副作用の発現割合は33.3%(40/120例)でした。ミソプロストールの主な副作用は、下痢14.2%(17/120例)、下腹部痛13.3%(16/120例)及び嘔吐8.3%(10/120例)でした。ミソプロストールのみに発現した副作用は、発熱2.5%(3/120例)、悪寒1.7%(2/120例)、腹痛0.8%(1/120例)、失血性貧血0.8%(1/120例)、振戦0.8%(1/120例)、子宮出血0.8%(1/120例)及び腔出血0.8%(1/120例)でした。ミソプロストールと因果関係ありと判断された重度の副作用は、下腹部痛0.8%(1/120例)のみでした(20頁)。

副作用の詳細は、最新の電子添文及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。



# 製品情報(ドラッグインフォメーション)

[警告・禁忌を含む注意事項等情報]等の改訂に十分ご注意ください。[2023年4月作成(第1版)]

## メフィーゴ®パックのご使用について

**本剤は母体保護法指定医師のみが使用できます。**

市販後に十分な調査研究を実施し、その中で適切な医療連携体制のあり方について評価を行い、適切な使用体制のあり方が確立されたと判断されるまでの当分の間、入院可能な有床施設(病院又は有床診療所)において、2剤目(ミソプロストール)投与後から、入院又は外来であっても胎嚢が排出されるまで院内待機を必須とすること。

(令和5年4月28日 薬生薬審発0428第5号 こ成母第54号参照)

### 1. 警告

- 1.1 本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち、本剤の危険性(重度の子宮出血や感染症)及び有効性(中絶が達成されない場合があることやそのときの処置を含む)、並びに本剤投与時に必要な対応(本剤投与の適否や人工妊娠中絶の成否を確認するための来院、異常が認められた場合の対応方法等)を本剤の投与を受ける者に十分に説明し、同意を得てから本剤の投与を開始すること。[8.3参照]
- 1.2 本剤投与後に、失神等の症状を伴う重度の子宮出血が認められることがあり、外科的処置や輸血が必要となる場合がある。また、重篤な子宮内膜炎が発現することがあり、海外では、敗血症、中毒性ショック症候群に至り死亡した症例が報告されていることから、緊急時に適切な対応が取れる体制(異常が認められた場合に本剤の投与を受けた者からの連絡を常に受ける体制や他の医療機関との連携も含めた緊急時の体制)の下で本剤を投与すること。[8.1、8.3.6、8.3.8、11.1.1、11.1.2参照]

### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者
- 2.2 プロスタグランジンE<sub>1</sub>誘導体制剤に対し過敏症の既往歴のある者
- 2.3 ポルフィリン症の患者[ミフェプリストン投与により、症状が悪化するおそれがある。]
- 2.4 全身性又は吸入の副腎皮質ステロイドを投与中でそれらの効果の減弱による状態の悪化や離脱症状の発現が懸念される患者[ミフェプリストン投与により、副腎皮質ステロイドの効果が減弱するおそれがある。]
- 2.5 出血性疾患及びその疑いのある者[重度の子宮出血のおそれがある。][11.1.1参照]
- 2.6 抗凝固薬(ワルファリンカリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバントシル酸塩)を投与中の患者[10.1参照]
- 2.7 抗血小板薬(アスピリン、アスピリン含有製剤、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、プラスグレル塩酸塩、チカグレロル、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩)を投与中の患者[10.1参照]
- 2.8 強い及び中程度のCYP3A誘導剤(リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ含有食品、フェノバルビタール、ボセンタン、エファビレンツ、ダブラフェニブ、エトラビリン、ロルラチニブ、プリミドン、ソトラシブ)を投与中の者[10.1参照]
- 2.9 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者[9.3.1参照]

## 3. 組成・性状




本剤は2製剤を同梱したものであり、1包装単位にミフェプリストン錠は1錠、ミソプロストールバツカル錠は4錠が含まれる。各々の組成・性状は以下のとおりである。




### 3.1 組成

表示名	メフィーゴ®パック1剤目 ミフェプリストン錠200mg
有効成分	1錠中ミフェプリストン200mg
添加剤	トウモロコシデンプン、ポビドン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

表示名	メフィーゴ®パック2剤目 ミソプロストールバツカル錠200μg
有効成分	1錠中ミソプロストール200μg
添加剤	ヒプロメロース、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、硬化油

### 3.2 製剤の性状

表示名	メフィーゴ®パック1剤目 ミフェプリストン錠200mg		
色・剤形	白色～微黄色の素錠		
大きさ	直径	厚さ	質量
	11mm	5.0mm	350mg
外形	上面	下面	側面
			

表示名	メフィーゴ®パック2剤目 ミソプロストールバツカル錠200μg		
色・剤形	白色の素錠		
大きさ	直径	厚さ	質量
	8.8mm	2.5mm	200mg
外形	上面	下面	側面
			

## 4. 効能又は効果

子宮内妊娠が確認された妊娠63日(妊娠9週0日)以下の者に対する人工妊娠中絶

## 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤投与前に経膈超音波検査を行い妊娠日数を確認し、ミフェプリストンの投与日が妊娠63日(9週0日)を超えないよう投与すること。
- 5.2 異所性妊娠には、本剤投与により、有効性は期待できず、腹腔内出血等のおそれがあることから、本剤投与前の経膈超音波検査で子宮内妊娠を確認してから投与すること。また、子宮内妊娠を確認した場合であっても、稀に正所異所同時妊娠の場合があることから、本剤投与後は、正所異所同時妊娠の可能性も念頭に置いた管理(本剤の投与を受けた者への指導等)を行うこと。

## 6. 用法及び用量

ミフェプリストン錠1錠(ミフェプリストンとして200mg)を経口投与し、その36~48時間後の状態に応じて、ミソプロストールバツカル錠4錠(ミソプロストールとして計800 $\mu$ g)を左右の臼歯の歯茎と頬の間に2錠ずつ30分間静置する。30分間静置した後、口腔内にミソプロストールの錠剤が残った場合には飲み込む。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 ミフェプリストンの経口投与、ミソプロストールの口腔内への静置は、母体保護法指定医師による確認の下で行うこと。
- 7.2 ミフェプリストン投与後からミソプロストール投与までの間に胎嚢の排出が認められた場合、子宮内容物の遺残の状況を踏まえて、ミソプロストールの投与の要否を検討すること。
- 7.3 本剤の投与を受ける者に対して、本剤投与後の胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の子宮出血の状況について説明するとともに、本剤による人工妊娠中絶の成否を確認するために、ミソプロストール投与後、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められたときに来院させ、超音波検査により胎嚢の排出の有無を確認すること。なお、そのような子宮出血が確認されない場合であっても、遅くともミソプロストール投与後1週間を目途に来院させ、超音波検査により胎嚢の排出の有無を確認すること。本剤による人工妊娠中絶が達成されなかった場合は、ミフェプリストンやミソプロストールの追加投与は行わず、外科的処置を考慮すること。[8.3.3、8.3.5、17.1.1参照]

注) 市販後に十分な調査研究を実施し、その中で適切な医療連携体制のあり方について評価を行い、適切な使用体制のあり方が確立されたと判断されるまでの当分の間、入院可能な有床施設(病院又は有床診療所)において、2剤目(ミソプロストール)投与後から、入院又は外来であっても胎嚢が排出されるまで院内待機を必須とすること。(令和5年4月~こ成母第54号参照)

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 緊急時に適切な対応が取れる体制(異常が認められた場合に本剤の投与を受けた者からの連絡を常に受ける体制や他の医療機関との連携も含めた緊急時の体制)の下で本剤を投与すること。[1.2参照]
- 8.2 本剤投与後に下腹部痛があらわれることから、必要に応じて鎮痛剤を投与すること。[17.1.1参照]
- 8.3 本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち、本剤の投与を受ける者に以下の点を十分に説明し、同意を得てから本剤の投与を開始すること。[1.1参照]
  - 8.3.1 ミフェプリストン、ミソプロストールの投与に際しては、本剤の処方医療機関に来院する必要があること。
  - 8.3.2 異常時には、本剤の処方医療機関に連絡すること。また、緊急時に医療機関に速やかに来院できるようにする必要があること。

- 8.3.3** 本剤により子宮出血があらわれ、一定期間継続する可能性があること、及び本剤投与後の胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の子宮出血の状況。人工妊娠中絶の成否等を超音波検査で確認する必要があることから、ミソプロストール投与後、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められたときに本剤の処方医療機関に来院が必要であること。なお、そのような子宮出血が認められない場合であっても、遅くとも1週間を目途に本剤の処方医療機関に来院が必要であること。[7.3、17.1.1参照]
- 8.3.4** 本剤により下腹部痛があらわれること、及び本剤投与後の胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の下腹部痛の状況。また、鎮痛剤投与では管理が困難な異常な痛みが継続する場合には、正所異所同時妊娠の可能性もあること等から、速やかに本剤の処方医療機関に連絡すること。[17.1.1参照]
- 8.3.5** 一定程度の下腹部痛や出血が発現しても中絶が達成されているとは限らないことから、自己判断せずに規定の来院を遵守する必要があること。[7.3、17.1.1参照]
- 8.3.6** 本剤投与後、まれに重度の子宮出血があらわれることがあり、失神に至った症例も報告されているので、目安として夜用生理用ナプキンに2回以上交換するような出血が2時間以上続く場合には、速やかに本剤の処方医療機関に連絡すること。[1.2、11.1.1参照]
- 8.3.7** 失神を伴う子宮出血が発現する可能性があることから、自動車の運転等危険を伴う機械の操作を行う場合は十分に注意すること。[11.1.1参照]
- 8.3.8** 本剤投与後一定期間経過した後でも、子宮内膜炎等の感染症があらわれることがあり、敗血症等の致死的な感染症も報告されているので、発熱、悪寒、倦怠感、膣からの異常な分泌物等の感染症が疑われる症状が認められた場合には、速やかに本剤の処方医療機関に連絡すること。[1.2、11.1.2参照]
- 8.3.9** 本剤には、先天異常のリスクを有する薬剤が含まれること(海外では、ミフェプリストンやミソプロストールの投与を受けた妊婦の児において先天異常の報告等がある)。[9.5参照]
- 8.3.10** 本剤を用いた人工妊娠中絶が達成されなかった場合は、外科的処置が考慮されること。
- 8.3.11** 本剤による人工妊娠中絶では、胎嚢が排出されても子宮内容物が遺残することがあるが、その場合に、必ず子宮内容物を除去する手術が行われるものではないこと。
- 8.4** 子宮内避妊用具(IUD)又はレボノルゲストレル放出子宮内システム(IUS)を装着している場合は、本剤の効果が得られないおそれや子宮損傷のおそれがあるため、本剤投与前にIUD又はIUSを除去すること。
- 8.5** 本剤投与前にRh式血液型を確認し、Rh(D)陰性の者の場合には必要に応じて感作予防のための処置を行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 重度の貧血のある患者

本剤の投与の適否を慎重に判断すること。本剤の投与により子宮出血が発現し、貧血が悪化するおそれがある。

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者

投与しないこと。血漿中非結合形ミフェプリストン濃度が増加することが推定される。[2.9、16.6.1参照]

### 9.5 妊婦

本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち、本剤の投与を受ける者に対して、以下の内容を説明すること。[8.3.9参照]

- 海外において、ミフェプリストンやミソプロストールの投与を受けた妊婦の児について先天異常の報告があること。
- ミフェプリストンの妊娠動物(マウス、ラット及びウサギ)への反復投与試験(催奇形性試験)では、ミフェプリストンの薬効(妊娠中絶作用)のため、臨床等価用量を超える投与量での検討は実施していない。



## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ミフェプリストン及びミソプロストールではヒトで乳汁中への移行が報告されている。[16.3.2参照]

## 10. 相互作用

ミフェプリストンは主としてCYP3Aで代謝される。また、ミフェプリストンはCYP3Aの阻害剤である。

[16.4.1、16.7.3参照]

### 10.1 併用禁忌(使用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固薬 ワルファリンカリウム(ワーファリン) ダビガトランエテキシラートメタン スルホン酸塩(プラザキサ) リバーロキサバン(イグザレルト) アピキサバン(エリキュース) エドキサバントシル酸塩(リクシアナ) [2.6参照]	これら薬剤との併用により、ミフェプリストン及びミソプロストールによる子宮出血の程度が悪化するおそれがあるので、併用しないこと。	これら薬剤の抗凝固作用により出血が増強するおそれがある。
抗血小板薬 アスピリン(バイアスピリン、アスピリン) アスピリン含有製剤(バファリン、コンプラビン配合錠、タケルダ配合錠) チクロピジン塩酸塩(パナルジン) クロピドグレル硫酸塩(プラビックス) プラスグレル塩酸塩(エフィエント) チカグレロル(ブリリント) シロスタゾール(プレタール) イコサペント酸エチル(エパデール) ベラプロストナトリウム(ドルナー) サルボグレラート塩酸塩(アンブラーグ)[2.7参照]	これら薬剤との併用により、ミフェプリストン及びミソプロストールによる子宮出血の程度が悪化するおそれがあるので、併用しないこと。	これら薬剤の抗血小板凝集抑制作用により出血が増強するおそれがある。
強い及び中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン(リファジン) リファブチン(ミコブチン) カルバマゼピン(テグレトール) フェニトイン(アレビアチン等) セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品、フェノバルビタール(フェノバル)、ボセンタン(トラクリア)、エファビレンツ(ストックリン)、ダブラフェニブ(タフィンラー)、エトラピリン(インテレンス)、ロルラチニブ(ローブレナ)、プリミドン(プリミドン)、ソトラシブ(ルマケラス)[2.8、16.7.2参照]	ミフェプリストンの血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤の影響がなくなるまで本剤を投与しないこと。	CYP3Aを強く誘導することにより、ミフェプリストンの代謝が著しく亢進され、ミフェプリストンの血漿中濃度が著しく低下するおそれがある。

## 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 ケトコナゾール(錠剤及び注射剤: 国内未承認)、イトラコナゾール、 エリスロマイシン、グレープフルー ツジュース等[16.7.1参照]	ミフェプリストンの血漿中濃度が 上昇し、副作用が強くあらわれる おそれがある。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝 活性を阻害するため、ミフェプリス トンの血漿中濃度が上昇する可能性 がある。
弱いCYP3A誘導剤 モダフィニル等	ミフェプリストンの血漿中濃度が 低下し、効果が減弱するおそれ がある。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝 活性を誘導するため、ミフェプリス トンの血漿中濃度が低下する可能性 がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 アトルバスタチン、ロバスタチン ベンゾジアゼピン系薬剤 トリアゾラム、ミダゾラム等 抗精神病薬 ハロペリドール、クエチアピン、ルラ シドン等 ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤 ニフェジピン、ニソルジピン等 シクロスポリン等	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇 するおそれがある。	ミフェプリストンはCYP3Aを不可逆 的に阻害するため、CYP3Aの基質 となる薬物の代謝を阻害し、血中 濃度を上昇させる可能性がある。
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾン、メチルプレドニゾ ロン、デキサメタゾン等	副腎皮質ステロイド療法の有効性 が低下する可能性がある。	ミフェプリストンの抗グルココルチ コイド作用が副腎皮質ステロイド剤 の効果に影響を与える可能性が ある。
マグネシウム含有制酸剤 水酸化マグネシウム、酸化マグネ シウム等	ミソプロストール投与により、下痢 が発現しやすくなる。	ミソプロストールは、小腸の蠕動 運動を亢進させ、小腸からの水・Na の吸収を阻害し、下痢を生じさせる。 マグネシウム含有制酸剤には緩下 作用があるので、両者の併用で下痢 が発現しやすくなる。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 重度の子宮出血(0.8%)

本剤投与後は子宮出血があらわれ、まれに重度の子宮出血があらわれることがあり、失神に至った症例も報告されている。また、子宮出血が持続した場合、失血性貧血(0.8%)があらわれることがある。異常が認められた場合には、外科的処置や輸血等も含め適切な処置を検討すること。[1.2、2.5、8.3.6、8.3.7参照]

#### 11.1.2 感染症(頻度不明)

子宮内膜炎等の感染症があらわれることがあり、敗血症、中毒性ショック症候群等の致死的な症例も報告されている。[1.2、8.3.8参照]

#### 11.1.3 重度の皮膚障害(頻度不明)

ミフェプリストン投与後に、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、急性汎発性発疹膿疱症(Acute Generalised Exanthematous Pustulosis: AGEP)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

#### 11.1.4 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、ふるえ等)があらわれることがある。

#### 11.1.5 脳梗塞(頻度不明)、心筋梗塞(頻度不明)、狭心症(頻度不明)

ミソプロストールとの因果関係が否定できない脳梗塞、心筋梗塞及び狭心症の報告がある。

### 11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下腹部痛 <sup>注)</sup> 、嘔吐、下痢	悪心	腹部不快感、腹痛、上腹部痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱、悪寒	倦怠感	疲労
神経系障害			振戦	頭痛、浮動性めまい
生殖系及び乳房障害				子宮痙攣、乳房圧痛
血管障害				ほてり、低血圧
皮膚及び皮下組織障害				皮疹、そう痒症、蕁麻疹様反応
筋骨格系及び結合組織障害				筋痙縮

注) 臨床試験では、より強い鎮痛剤の使用が必要になったもの又は治験担当医師が異常な痛みと判断したもののうち、因果関係が否定できないものを下腹部痛の副作用とした。

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

##### 〈ミフェプリストン〉

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して使用すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

##### 〈ミソプロストール〉

ミソプロストールバツカル錠は、有効成分を口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、噛んだり、舐めたりしないこと。

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 妊娠中期の中絶又は妊娠後期の子宮内死亡胎児の分娩誘発のために、ミソプロストールを投与後、まれに子宮破裂が報告されている。





## 試験概要

社内資料:国内第Ⅲ相試験(2023年4月28日承認、CTD2.7.6.8)  
Osuga Y, et al. Reprod Med Biol. 2023 Mar; 22(1): e12512.  
【利益相反】本試験はラインファーマ株式会社の資金提供により実施された。

### ■ 目的

妊娠63日以下の人工妊娠中絶を希望する日本人を対象にミフェプリストン200mg経口投与とミソプロストール800 $\mu$ gバツカル投与の順次投与の有効性を検証する。また、妊娠63日以下の人工妊娠中絶を希望する日本人における安全性を評価する。

### ■ 試験デザイン

多施設共同、非盲検、非対照、前向き

### ■ 対象

妊娠63日以下の人工妊娠中絶を希望する日本人女性

### ■ 主な選択基準

- ・スクリーニング来院時に18~45歳である女性(20歳未満の女性については親(又は代諾者)の同意が必要)
- ・ミフェプリストン投与の来院時に妊娠63日以下の正常な子宮内妊娠が確認された女性
- ・臨床検査の結果及び既往歴を含む臨床評価の観点から、人工妊娠中絶が可能であると判断された女性
- ・必要時には外科的妊娠中絶処置を実施する意思を有する女性

### ■ 主な除外基準

- ・異所性妊娠の疑い又は診断、又は診断のついていない子宮付属器腫瘍を有する女性
- ・子宮内避妊具(IUD)を使用している女性(注:IUDを除去した時点で適格とする)
- ・慢性腎疾患を有する女性
- ・副腎不全を有する女性
- ・ステロイド依存性喘息又は他のステロイド依存性症状を有する女性
- ・副腎皮質ステロイドを長期投与している女性
- ・ミフェプリストン、ミソプロストール又は他のプロスタグランジンに既知のアレルギーを有する女性
- ・血液凝固障害を有する女性、又は抗凝固剤を投与中の女性
- ・遺伝性ポルフィリン症を有する女性

### ■ 試験方法

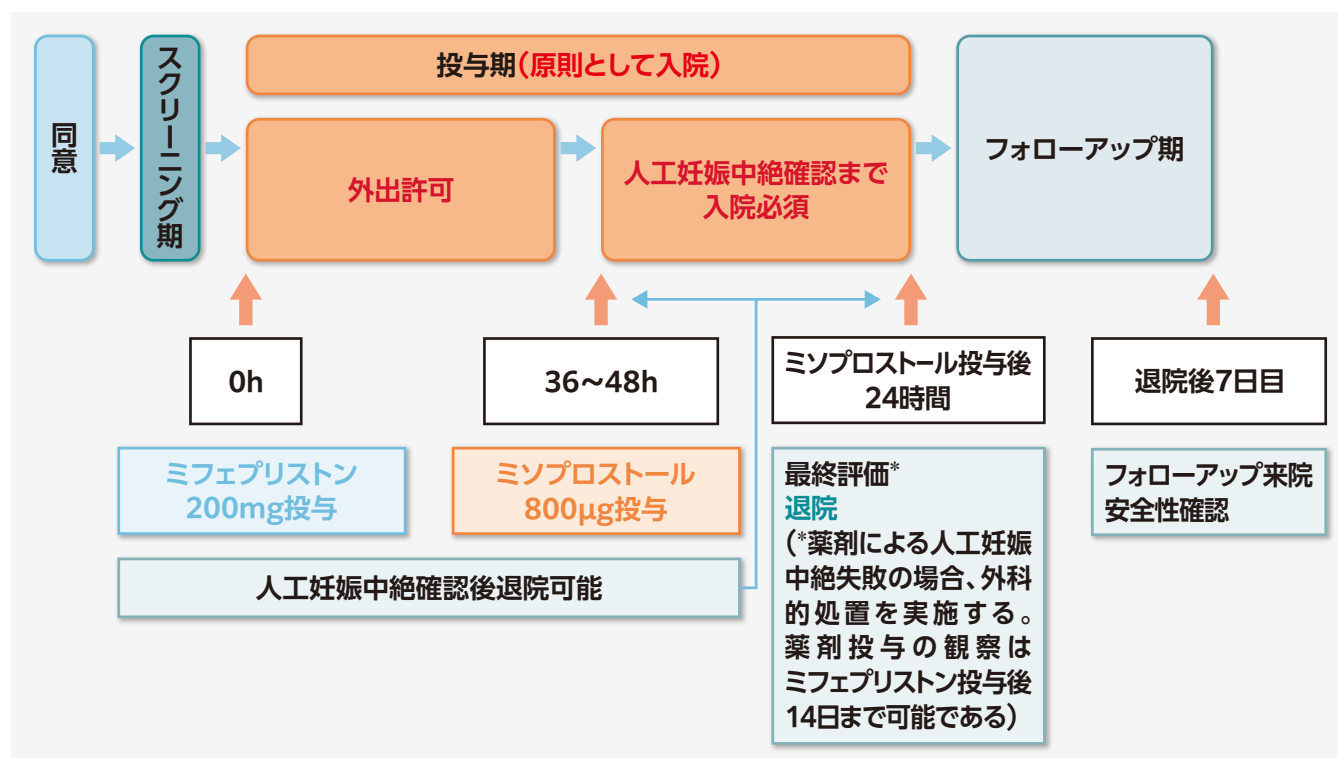
本試験は、スクリーニング期、投与期及び安全性フォローアップ期で構成し、投与期は原則として入院下で実施した。

スクリーニングで適格であった被験者に対し、ミフェプリストン投与前に入院させ、入院下でミフェプリストン200mgを経口投与した(Day 1)。ミフェプリストン投与後36~48時間(Day 3)にミソプロストール800 $\mu$ g(200 $\mu$ g錠4錠、単回)をバツカル投与した(各頬の内側に2錠ずつ、30分間静置し、残った破片は飲み込む)。また、併用薬として鎮痛剤をミソプロストール投与前に予防的に投与した。なお、被験者により強い痛みが生じた場合、鎮痛剤を必要に応じて追加投与することとした。

入院期間は、Day 1から最大Day 15までとし、Day 3から人工妊娠中絶完了確認までは入院を必須とした。入院期間中、治験担当医師は、被験者を休ませるための夜間(21時~翌7時)を除き、ミフェプリストン又はミソプロストール投与後4時間ごとに被験者を観察し、妊娠が継続しているか否かを判断し、経膈超音波検査による胎嚢排出が確認された時点で人工妊娠中絶完了とみなした。胎嚢排出の確認は必要に応じて4時間ごと及び被験者が要望した時点で実施した。経膈超音波検査により胎嚢の排出を確認した時点で薬剤による人工妊娠中絶が確認されたとし、治験担当医師による安全性を確認後、被験者は退院できることとした。

なお、本試験では、妊娠継続(経腔超音波検査により胎嚢の有無を確認する)及び、長期で多量の出血又は持続する発熱を伴う子宮内容遺残物がある場合は人工妊娠中絶不成功と定義した。投与期間中、長期で多量の出血又は持続する発熱が認められる被験者に対し、子宮内容遺残物除去のための真空吸引(又は吸引が利用できない場合は掻把)による外科的介入を行うこととした。また、ミソプロストール投与後24時間の時点までに胎嚢の排出が確認できない場合には、被験者の希望に応じてミソプロストール投与後24時間以降にいつでも外科的介入ができることとした。被験者が希望する場合、Day 15まで入院下で観察を継続できることとした。

実施医療機関から退院7日後(許容範囲:+3日)にフォローアップ検査を実施した。また、フォローアップ検査後に次の月経情報を収集した。



## ■ 主要評価項目

ミフェプリストン投与からミソプロストール順次投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合(人工妊娠中絶成功は、経腔超音波検査により確認された胎嚢排出と定義した。長期の多量出血又は持続する発熱と関連がない限り、遺残物は許容可能とみなした。)

## ■ 副次評価項目

### <有効性>

- ・ミソプロストール投与24時間後の時点で胎嚢の排出が確認されていない被験者に対する、ミソプロストール投与24時間後からミフェプリストン投与14日後までの状態(人工妊娠中絶成功、妊娠継続、被験者の希望による外科的処置もしくはその他の理由による治験の中止)の経時的な記述
- ・ミソプロストール投与からミソプロストール投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合
- ・ミソプロストール投与後4時間ごとの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合
- ・ミフェプリストン投与から人工妊娠中絶までの時間、及びミソプロストール投与から人工妊娠中絶までの時間

<安全性>

- ・有害事象の種類、頻度、重症度及び重篤度
- ・注目すべき有害事象の開始時期、発現期間、重症度及び重篤度
- ・臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に重要な変動
- ・出血(modified PBAC(出血量評価チャート(Pictorial Blood Assessment Chart)スコア))
- ・下腹部痛(NRS(Numerical Rating Scale:数値的評価スケール))

■ 解析計画

解析対象集団

Intent-to-treat(ITT)解析対象集団	同意説明文書に署名し、本試験に登録されたすべての被験者
最大の解析対象集団(FAS)	ITT解析対象集団のうち、治験薬を服用し、ベースライン後の有効性評価のデータが収集された被験者
Per Protocol(PP)解析対象集団	FASのうち、有効性の解析に影響を与えるような治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者
安全性解析対象集団	同意説明文書に署名し、治験薬を投与されたすべての被験者

すべての有効性評価項目の統計解析では、両側95%信頼区間(CI)を使用した。有効性はFASに基づいて解析した。

主要評価項目の解析:ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後24時間までの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合について、Clopper-Pearsonの正確法を用いて95%CIを算出した。人工妊娠中絶が成功した被験者の割合の95%CIの下限値が0.50(閾値有効率50%)を超える場合に、ミフェプリストンとミソプロストールの人工妊娠中絶に対する有効性が検証されたものとした。

主要評価項目の感度分析は、FASを対象にWald法を用いて95%CIを算出した。また、PP解析対象集団を用いて主解析と同様の解析を行った。

主要評価項目について、年齢(≤29歳、≥30歳)、妊娠期間(≤42日、43~49日、50~56日、57~63日/≤49日、≥50日)、出産歴(初産婦、経産婦)、人工妊娠中絶の既往(あり、なし)の部分集団別に検討した。各部分集団について、人工妊娠中絶が成功した被験者の割合及び95%CI(Clopper-Pearsonの正確法)を算出した。

副次評価項目の解析:ミソプロストール投与後24時間の時点で胎嚢の排出が確認されていない被験者に対して、ミソプロストール投与後24時間からミフェプリストン投与後14日までの状態(人工妊娠中絶成功、妊娠継続、被験者の希望による外科的処置若しくはその他の理由による治験の中止)を、被験者数と割合を用いて経時的に記述した。ミソプロストール投与からミソプロストール投与後24時間以内に人工妊娠中絶成功した被験者の割合をClopper-Pearsonの正確法を用いて95%CIを算出し要約した。ミソプロストール投与後4時間ごとの人工妊娠中絶成功した被験者の割合を算出し図示した。ミフェプリストン投与から人工妊娠中絶成功までの時間、ミソプロストール投与から人工妊娠中絶成功までの時間について、確率(survival probability)及び対応する95%CIを推定するためKaplan-Meier生存曲線を用いて解析した。

有害事象については、同意取得から最終来院までの試験期間を通じて収集し、治験薬の初回投与から妊娠中絶確認後のフォローアップ来院終了まで(投与中の有害事象評価期間:TEAE評価期間)に収集されたすべての事象(発現又は悪化)を、投与中に認められた有害事象と定義した。治験担当医師が試験期間を通じて、被験者の状態を観察し、有害事象名、発現日及び発現時間、重症度、重篤性、治験薬との因果関係、治験薬に関する処置、転帰、転帰日・時間について記録した。



## 試験成績

### ■ 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS 120例における平均年齢(平均値±標準偏差)は28.1±6.84歳(範囲:18~45歳)、平均ボディマス指数(BMI)は21.39±3.449kg/m<sup>2</sup>(範囲:16.2~34.3kg/m<sup>2</sup>)、平均妊娠期間は51.7±6.56日(範囲:36~63日)であり、妊娠42日以下10.0%(12/120例)、妊娠43~49日30.8%(37/120例)、妊娠50~56日32.5%(39/120例)、妊娠57~63日26.7%(32/120例)であった。平均妊娠回数は2.6±1.80回(範囲:1~9回)、初産婦の割合は52.5%(63/120例)、人工妊娠中絶の既往がある被験者の割合は27.5%(33/120例)であった。

### ■ 有効性

#### 人工妊娠中絶が成功した被験者の割合(FAS)

有効性評価項目	N	n	割合(%)	95%CI(%)
主要評価項目				
ミフェプリストン投与からミソプロストール順次投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合(主解析)	120	112	93.3	87.3, 97.1 (二項分布、正確法)
ミフェプリストン投与からミソプロストール順次投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合(感度分析)	120	112	93.3	88.9, 97.8 (二項分布、Wald法)
副次評価項目				
ミソプロストール投与からミソプロストール投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合	118 <sup>a</sup>	110	93.2	87.1, 97.0 (二項分布、正確法)
ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後4時間までの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合	120	76	63.3	54.1, 71.9 (二項分布、正確法)
ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後8時間までの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合	120	108	90.0	83.2, 94.7 (二項分布、正確法)
ミフェプリストン投与後360時間の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合	120	—	93.8	86.8, 97.1 (Kaplan-Meier法)
ミソプロストール投与後360時間の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合	120	—	93.2	86.6, 96.6 (Kaplan-Meier法)

N: 被験者数(FAS)、n: 人工妊娠中絶成功の被験者数

a: FASにおいてミソプロストールを投与された被験者数(FASからミソプロストールを投与されなかった2例を除く)

● **ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合 (主要評価項目)**

FAS 120例において、本試験実施計画書の定義に従い、人工妊娠中絶成功とみなされた被験者は112例であり、主要評価項目のミフェプリストン投与からミソプロストール投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は93.3%(95%CI: 87.3-97.1%)であった(主解析、Clopper-Pearsonの正確法)。ミフェプリストン投与後、ミソプロストール投与前に人工妊娠中絶が成功した被験者は2例であった。これらの被験者は、それぞれミフェプリストン投与後39.40時間、ミフェプリストン投与後45.10時間のミソプロストール投与前に胎嚢排出が確認され、人工妊娠中絶が成功した。ミフェプリストンの投与のみで人工妊娠中絶に至る被験者の割合(1.7%、2/120例)は、海外で報告されている被験者の割合(1.3~7%)と、大きな違いは認められず、また、当該2例に特筆すべき人口統計学的及びその他の基準値の特性は認められなかった。

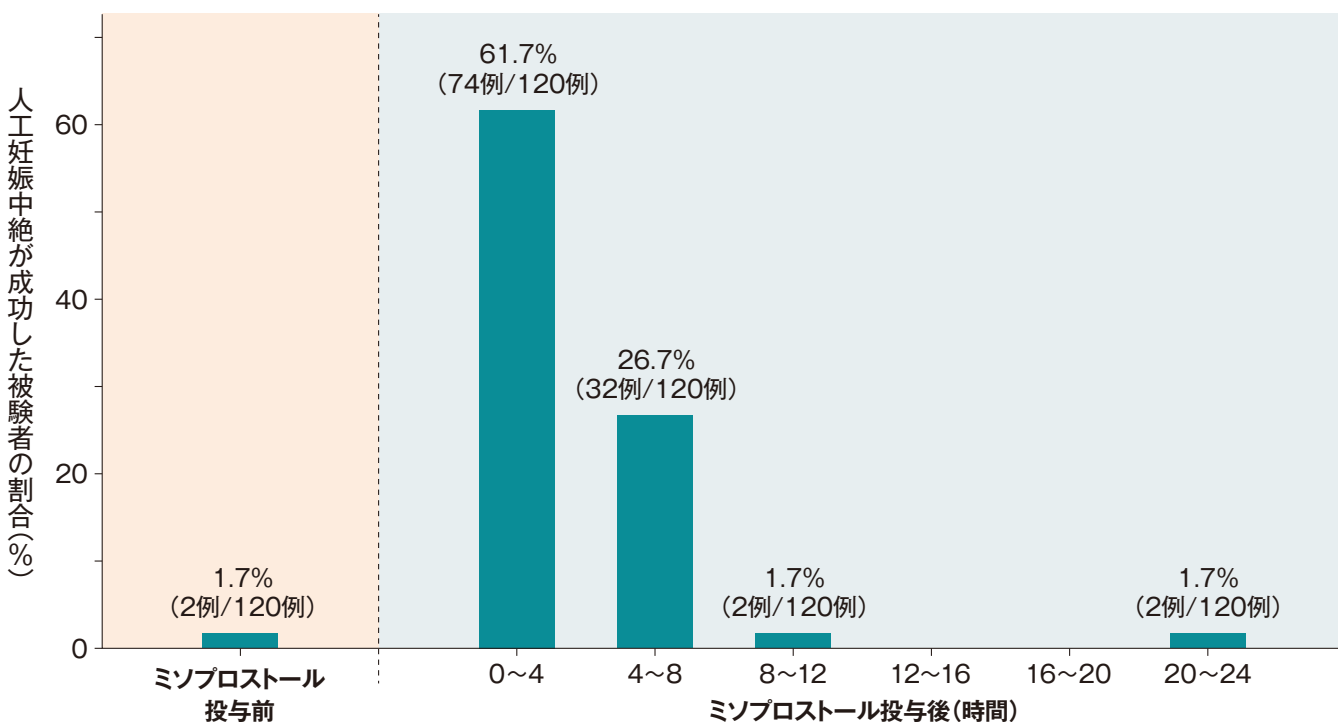
● **ミソプロストール投与からミソプロストール投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合 (副次評価項目)**

FAS 120例のうち、ミソプロストールを投与されなかった被験者は、ミソプロストール投与前に人工妊娠中絶成功が認められた2例であった。この2例を除いた118例を対象に解析を行った結果、ミソプロストール投与からミソプロストール投与後24時間以内に人工妊娠中絶成功が認められた被験者は118例中110例であり、人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は93.2%(95%CI: 87.1-97.0%)であった(Clopper-Pearsonの正確法)。

● **ミソプロストール投与後4時間ごとの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合 (副次評価項目)**

FAS 120例において、ミソプロストール投与後の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は、ミソプロストール投与後4時間までが最も高く61.7%(74/120例)、次いで、ミソプロストール投与後4~8時間までの26.7%(32/120例)であった。ミソプロストール投与前に人工妊娠中絶成功が認められた2例を含めると、ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後4時間までの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は63.3%(95%CI: 54.1-71.9%)(76/120例)、ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後8時間までの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は90.0%(95%CI: 83.2-94.7%)(108/120例)であった(Clopper-Pearsonの正確法)。

**ミソプロストール投与後4時間ごとの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合(FAS)(副次評価項目)**



● **ミフェプリストン投与後360時間の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合(副次評価項目)**

Kaplan-Meier法により推定したミフェプリストン投与後360時間の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は93.8%(95%CI: 86.8-97.1%)(112/120例)であった。

● **ミソプロストール投与後360時間の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合(副次評価項目)**

Kaplan-Meier法により推定したミソプロストール投与後360時間の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は93.2%(95%CI: 86.6-96.6%)(112/120例)であった。

● **人工妊娠中絶成功までの時間(副次評価項目)**

FAS 120例におけるミフェプリストン投与から人工妊娠中絶成功までの時間の中央値は48.03時間(95%CI: 47.50-48.60時間、Kaplan-Meier法)、ミフェプリストン投与から人工妊娠中絶成功までの時間の75%値は49.73時間(95%CI: 49.12-50.57時間)であった。FAS 120例のうち、ミフェプリストン投与後に人工妊娠中絶が成功しミソプロストールを投与しなかった2例を除く118例において、ミソプロストール投与から人工妊娠中絶成功までの時間の中央値は3.93時間(95%CI: 3.40-4.35時間)、ミソプロストール投与から人工妊娠中絶成功までの時間の75%値は5.43時間(95%CI: 4.87-6.92時間、Kaplan-Meier法)であった。

● **部分集団別の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合(部分集団解析)**

LP010試験では、日本人のミフェプリストンとミソプロストールの順次投与による人工妊娠中絶が成功した被験者の割合に対する部分集団の影響を検討するため、主要評価項目について、年齢(≤29歳、≥30歳)、妊娠期間(≤42日、43~49日、50~56日、57~63日)、妊娠期間(≤49日、≥50日)、出産歴(初産婦、経産婦)、妊娠中絶の既往(あり、なし)の部分集団を事前に規定し主解析と同様の解析を行った。

**ミフェプリストン投与からミソプロストール順次投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合(FAS)(部分集団解析)**

部分集団		N	n	人工妊娠中絶が成功した被験者の割合(%)	
				%	95%CI(正確法)
年齢(歳)	≤29	72	68	94.4	86.4, 98.5
	≥30	48	44	91.7	80.0, 97.7
妊娠期間(日)	≤42	12	10	83.3	51.6, 97.9
	43-49	37	35	94.6	81.8, 99.3
	50-56	39	37	94.9	82.7, 99.4
	57-63	32	30	93.8	79.2, 99.2
	≤49	49	45	91.8	80.4, 97.7
	≥50	71	67	94.4	86.2, 98.4
出産歴	初産婦	63	59	93.7	84.5, 98.2
	経産婦	57	53	93.0	83.0, 98.1
出産回数	1回	14	14	100.0	76.8, 100.0
	2回	23	21	91.3	72.0, 98.9
	3回	15	13	86.7	59.5, 98.3
	4回	3	3	100.0	29.2, 100.0
	5回	2	2	100.0	15.8, 100.0
人工妊娠中絶の既往	あり	33	31	93.9	79.8, 99.3
	なし	87	81	93.1	85.6, 97.4

N: FASにおける各部分集団の被験者数

n: 薬剤による人工妊娠中絶成功が確認された被験者数

95%CI: Clopper-Pearson正確信頼区間

妊娠期間43日以上各部分集団(43~49日、50~56日、57~63日)と比較して、妊娠期間42日以下の部分集団ではミソプロストール投与後24時間までの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合が83.3%と低かったが、当該集団の評価例数が他の妊娠期間集団と比べて少なかったことが影響したと考えた。また、年齢(≤29歳、≥30歳)、出産歴(初産婦、経産婦)、出産回数、人工妊娠中絶の既往(あり、なし)の部分集団の比較では、ミソプロストール投与後24時間までの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合に大きな違いはなかった。

● 人工妊娠中絶不成功例

人工妊娠中絶が不成功とみなされた8例の内訳を以下に示す。

- ①ミソプロストール投与24時間以内に胎嚢排出が確認されたが、その後、本試験で人工妊娠中絶不成功として定義した「長期で多量の出血又は持続する発熱を伴う子宮内遺残物がある場合」に合致し外科的処置を実施:3例
- ②ミソプロストール投与48時間以内に胎嚢排出が確認されたが、その後、「長期で多量の出血又は持続する発熱を伴う子宮内遺残物がある場合」の定義に合致し外科的処置を実施:1例
- ③ミソプロストール投与24時間後に、被験者の希望により外科的処置が実施され試験を中止:4例

なお、ミソプロストール投与後、24時間以内に胎嚢排出が確認された被験者は115例(95.8%)であったが、この115例のうち上述①の3例が、ミソプロストール投与24時間以降に有害事象により外科的処置が行われ人工妊娠中絶不成功とみなされた。

人工妊娠中絶不成功例

年齢(歳)	妊娠期間(日)	ミソプロストール投与後24時間の胎嚢排出の有無	外科的処置の理由	外科的処置に至った有害事象(報告された事象名)	重篤性	治験薬との因果関係
31	45	胎嚢排出確認	投与中の有害事象	性器出血(性器出血)	非重篤	なし
				不完全人工流産(遺残物(脱落膜、絨毛組織))	非重篤	なし
28	42	胎嚢排出確認	投与中の有害事象	不完全人工流産(子宮内遺残物)	非重篤	なし
24	61	胎嚢排出確認	投与後期間の有害事象 <sup>a)</sup>	不完全人工流産(胎盤遺残)	重篤	ミソプロストール
28	56	胎嚢未排出(48時間後に胎嚢排出確認)	投与中の有害事象	子宮内膜炎(子宮内膜炎)	重篤	なし
37	46	胎嚢未排出	被験者の希望	該当なし	該当なし	該当なし
31	42	胎嚢未排出	被験者の希望	該当なし	該当なし	該当なし
23	55	胎嚢未排出	被験者の希望	該当なし	該当なし	該当なし
34	62	胎嚢未排出	被験者の希望	該当なし	該当なし	該当なし

a:投与後期間の有害事象は、フォローアップ終了後に発現した事象である。



## ■ 安全性

### ● 副作用の発現状況

治験薬(ミフェプリストン又はミソプロストール)と因果関係ありと判断された副作用の発現割合は37.5%(45/120例)であった。治験薬(ミフェプリストン又はミソプロストール)と因果関係ありと判断された主な副作用は、下腹部痛15.0%(18/120例)、下痢14.2%(17/120例)及び嘔吐10.8%(13/120例)であった。発現した副作用の転帰はすべて回復であった。ミフェプリストンと因果関係ありと判断された副作用の発現割合は10.8%(13/120例)であった。ミフェプリストンの主な副作用は、嘔吐5.0%(6/120例)、悪心3.3%(4/120例)及び下腹部痛2.5%(3/120例)であった。ミフェプリストンのみに発現した副作用は、腹部不快感、上腹部痛及び無力症(各0.8%、1/120例)であった。ミソプロストールと因果関係ありと判断された副作用の発現割合は33.3%(40/120例)であった。ミソプロストールの主な副作用は、下痢14.2%(17/120例)、下腹部痛13.3%(16/120例)及び嘔吐8.3%(10/120例)であった。ミソプロストールのみに発現した副作用は、発熱2.5%(3/120例)、悪寒1.7%(2/120例)、腹痛0.8%(1/120例)、失血性貧血0.8%(1/120例)、振戦0.8%(1/120例)、子宮出血0.8%(1/120例)及び腔出血0.8%(1/120例)であった。

重篤な副作用については、ミフェプリストンと因果関係ありと判断された事象は認められず、ミソプロストールと因果関係ありと判断された事象が1例に2件認められた。当該被験者に認められた2件の重篤な副作用は、投与中に発現した中等度の失血性貧血、投与後に発現した中等度の不完全人工流産(報告された事象名:胎盤遺残)であった。当該被験者は、不完全人工妊娠流産のためミソプロストール投与後に外科的処置を実施した。

中止に至った副作用は認められなかった。

### 副作用の発現割合(安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	N=120		
	ミフェプリストンと 因果関係あり n(%)	ミソプロストールと 因果関係あり n(%)	ミフェプリストン又は ミソプロストールと 因果関係あり n(%)
副作用	13(10.8)	40(33.3)	45(37.5)
血液及びリンパ系障害	0(0.0)	1(0.8)	1(0.8)
失血性貧血	0(0.0)	1(0.8)	1(0.8)
胃腸障害	12(10.0)	39(32.5)	44(36.7)
下腹部痛	3(2.5)	16(13.3)	18(15.0)
嘔吐	6(5.0)	10(8.3)	13(10.8)
下痢	1(0.8)	17(14.2)	17(14.2)
悪心	4(3.3)	5(4.2)	8(6.7)
腹部不快感	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)
腹痛	0(0.0)	1(0.8)	1(0.8)
上腹部痛	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1(0.8)	4(3.3)	5(4.2)
発熱	0(0.0)	3(2.5)	3(2.5)
悪寒	0(0.0)	2(1.7)	2(1.7)
無力症	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)
神経系障害	0(0.0)	1(0.8)	1(0.8)
振戦	0(0.0)	1(0.8)	1(0.8)

器官別大分類 基本語	N=120		
	ミフェプリストンと 因果関係あり n(%)	ミソプロストールと 因果関係あり n(%)	ミフェプリストン又は ミソプロストールと 因果関係あり n(%)
生殖系及び乳房障害	0(0.0)	2(1.7)	2(1.7)
子宮出血	0(0.0)	1(0.8)	1(0.8)
腔出血	0(0.0)	1(0.8)	1(0.8)

MedDRA Ver 22.0でコード化及び集計し、日本語への読替えはMedDRA/J Ver 24.0を用いた。

● 有害事象として報告された「出血」(安全性解析対象集団)

本試験では「出血」は、治療を要するもの又は治験担当医師が異常な出血と判断した場合に有害事象とした。「出血」に関連する有害事象の発現割合は5.0%(6/120例)であり、その内訳は貧血2.5%(3/120例)、失血性貧血、異常子宮出血、子宮出血、腔出血及び性器出血が各0.8%(1/120例)であった。重度の「出血」に関連する有害事象は認められなかった。「出血」に関連する有害事象はいずれもミソプロストール投与後に認められ、ミフェプリストン投与後からミソプロストール投与前までの期間に「出血」に関連する有害事象は認められなかった。「出血」に関連する有害事象の転帰は1例を除きいずれも回復であった。ミフェプリストン投与後12日(Day 12)に1例に発現した貧血は、軽度かつ処置を要するものではなかった。本事象は、未回復であったが、被験者の安全性には問題がないという治験担当医師の判断により、フォローアップも完了し、治験薬(ミフェプリストン又はミソプロストール)との因果関係はないと判断された。ミソプロストールと因果関係ありと判断された「出血」に関連する副作用は子宮出血(1例)、失血性貧血(1例)、腔出血(1例)であった。ミフェプリストンと因果関係ありと判断された「出血」に関連する副作用は認められなかった。海外では、本剤投与後に子宮出血があらわれ、まれに重度の子宮出血があらわれることがあり、失神に至った症例も報告されている。また、子宮出血が持続した場合、失血性貧血があらわれることがある。なお、本試験において、輸血処置が必要な被験者は認められなかった。

「出血」に関連する有害事象のミフェプリストン投与から発現までの平均時間(±標準偏差)は、199.078±125.3406時間、ミソプロストール投与から発現までの平均時間は155.267±127.0180時間、平均持続時間は516.097±605.7147時間であった。

有害事象として報告された「出血」の発現状況(安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	N=120			
	ミフェプリストン投与から ミソプロストール投与前 までの期間 n(%)	ミソプロストール 投与から 退院までの期間 n(%)	退院から フォローアップ 来院終了までの期間 n(%)	Day 1から フォローアップ 来院終了までの期間 n(%)
注目すべき有害事象「出血」	0(0.0)	2(1.7)	5(4.2)	6(5.0)
血液及びリンパ系障害	0(0.0)	0(0.0)	4(3.3)	4(3.3)
貧血	0(0.0)	0(0.0)	3(2.5)	3(2.5)
失血性貧血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	1(0.8)
生殖系及び乳房障害	0(0.0)	2(1.7)	2(1.7)	4(3.3)
異常子宮出血 <sup>a</sup>	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)
子宮出血	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)
腔出血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	1(0.8)
性器出血	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)	1(0.8)

N:被験者数(安全性解析対象集団)、n:発現した被験者数、%:被験者の割合  
MedDRA Ver 22.0でコード化及び集計し、日本語への読替えはMedDRA/J Ver 24.0を用いた。  
a: MedDRA Ver 22.0の不正子宮出血は、MedDRA/J Ver 24.0 基本語 異常子宮出血に読み替えた。

### ● 有害事象として報告された「下腹部痛」(安全性解析対象集団)

本試験では、入院期間中は「下腹部痛」は鎮痛薬の予防投与でもコントロールできずより強い鎮痛薬の使用が必要になったもの、治験担当医師が異常な痛みと判断したものを有害事象とした。「下腹部痛」の発現割合は30.0%(36/120例)であり、重度の「下腹部痛」は0.8%(1/120例)であった。1例に認められた重度の「下腹部痛」はミソプロストールと因果関係ありと判断された。発現した「下腹部痛」はいずれも転帰は回復であった。また、重篤な有害事象として報告された「下腹部痛」は認められなかった。副作用として報告された「下腹部痛」の発現割合は15.0%(18/120例)であり、ミフェプリストンと因果関係ありと判断された「下腹部痛」の発現割合は2.5%(3/120例)、ミソプロストールと因果関係ありと判断された「下腹部痛」の発現割合は13.3%(16/120例)であった。

「下腹部痛」のミフェプリストン投与から発現までの平均時間(±標準偏差)は、68.873±41.2607時間、平均持続時間は83.934±96.0556時間であった。ミソプロストール投与後に「下腹部痛」を発現した34例の発現までの平均時間は27.714±40.1867時間、平均持続時間は84.382±97.9516時間であった。ミフェプリストン投与からミソプロストール投与前までの期間に「下腹部痛」を発現した3例の発現までの平均時間は29.206±10.4423時間、平均持続時間は27.778±22.2800時間であった。

### 有害事象として報告された「下腹部痛」の発現状況(安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	N=120			
	ミフェプリストン投与から ミソプロストール投与前 までの期間 n(%)	ミソプロストール 投与から 退院までの期間 n(%)	退院から フォローアップ 来院終了までの期間 n(%)	Day 1から フォローアップ 来院終了までの期間 n(%)
注目すべき有害事象「下腹部痛」	3(2.5)	12(10.0)	24(20.0)	36(30.0)
胃腸障害	3(2.5)	12(10.0)	24(20.0)	36(30.0)
下腹部痛	3(2.5)	12(10.0)	24(20.0)	36(30.0)

N: 被験者数(安全性解析対象集団)、n: 発現した被験者数、%: 被験者の割合  
MedDRA Ver 22.0でコード化及び集計し、日本語への読替えはMedDRA/J Ver 24.0を用いた。

### ● 「感染症」(安全性解析対象集団)




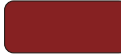
「感染症」に関連する有害事象の発現割合は6.7%(8/120例)であり、その内訳は上咽頭炎2.5%(3/120例)、アデノウイルス結膜炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、子宮内膜炎、胃腸炎、細菌感染が各0.8%(1/120例)であった。いずれも治験薬(ミフェプリストン又はミソプロストール)との因果関係はないと判断された。重度の「感染症」に関連する有害事象の発現割合は1.7%(2/120例)であり、その内訳は1例にサイトメガロウイルス感染及び細菌感染、別の1例に子宮内膜炎が認められた。

「感染症」に関連する有害事象のミフェプリストン投与から発現までの平均時間(±標準偏差)は、113.129±100.7965時間、平均持続時間は215.721±110.2144時間であった。ミフェプリストン投与後からミソプロストール投与前までの期間に「感染症」に関連する有害事象を発現した被験者は3例であり、発現までの平均時間は20.106±19.6569時間、平均持続時間は244.211±172.8720時間であった。ミソプロストール投与後に「感染症」に関連する有害事象を発現した被験者は5例であり、発現までの平均時間は124.997±86.3206時間、平均持続時間は198.627±73.0837時間であった。

● modified PBACスコアによる人工妊娠中絶に伴う出血の評価

本試験では、全被験者の出血の程度をmodified PBACスコア(以下の採点システム)を用いて評価した。

modified PBACスコア<sup>a</sup>

項目	パッド <sup>b</sup> への出血の付着					血塊の大きさ	
	なし	少量	中等量	多量	パッドもれ	小	大
出血の程度							
スコア	0点	1点	5点	20点	5点	1点×個数	5点×個数

a: modified PBACスコアは、ミフェプリストン投与後、睡眠時を除き少なくとも2~3時間毎又はパッドを交換する度に出血の程度を確認し、日誌にパッドを交換した時刻と、そのパッドの出血の程度を記録するように規定した。退院後はフォローアップ検査が完了するまで、睡眠時を除き少なくとも4~6時間毎又はパッドを交換する度に同様に日誌に記録するように規定した。

b: 試験期間中、全被験者は、治験依頼者から提供された同一のパッド(吸収量約30mL)を使用した。

● 試験期間中のmodified PBACスコア(安全性解析対象集団)

ミフェプリストン投与からフォローアップ来院終了までの期間のmodified PBACスコアの合計の平均値(±標準偏差)は247.3±228.72(範囲:40~1597)、ミフェプリストン投与からミソプロストール投与前までの期間では8.4±21.39(範囲:0~146)、ミソプロストール投与からフォローアップ来院終了までの期間では241.0±229.95(範囲:40~1576)であった。

試験期間中のmodified PBACスコア(安全性解析対象集団)

期間		N=120
ミフェプリストン投与~フォローアップ来院終了	n	120
	平均値±標準偏差	247.3±228.72
	中央値	192.0
	最小値, 最大値	40, 1597
ミフェプリストン投与~ミソプロストール投与	n	120
	平均値±標準偏差	8.4±21.39
	中央値	2.0
	最小値, 最大値	0, 146
ミソプロストール投与~フォローアップ来院終了	n	118
	平均値±標準偏差	241.0±229.95
	中央値	180.0
	最小値, 最大値	40, 1576

N:被験者数(安全性解析対象集団)、n:観察された被験者数

● modified PBACスコアの経時的推移(安全性解析対象集団)

ミフェプリストン投与後からミソプロストール投与前

ミフェプリストン投与後0～4時間のmodified PBACスコアの平均値(±標準偏差)は0.0±0.22(119例、範囲:0～2、中央値:0.0)、ミフェプリストン投与後4～8時間で0.0±0.24(117例、範囲:0～2、中央値:0.0)、ミフェプリストン投与後8～12時間で0.1±0.24(69例、範囲:0～1、中央値:0.0)であった。その後、ミフェプリストン投与後44～48時間のmodified PBACスコアは、3.2±10.00(37例、範囲:0～60、中央値:1.0)であり、ミソプロストール投与までに出血量はわずかに増加した。

ミソプロストール投与前

ミソプロストール投与後0～4時間では全118例に子宮出血が見られ、modified PBACスコアは23.2±25.87(118例、範囲:0～186、中央値:16.0)であった。ミソプロストール投与後4～8時間では23.3±22.37(85例、範囲:0～135、中央値:15.0)であった。ミソプロストール投与後8時間以降は、出血量は徐々に減少し、ミソプロストール投与後48～52時間では出血はほとんど認められなかった。

ミフェプリストン及びミソプロストール投与後のmodified PBACスコアの経時的推移<sup>a</sup>(安全性解析対象集団)

	例数	平均値±標準偏差	中央値(最小値, 最大値)
ミフェプリストン投与後			
0～4時間	119	0.0±0.22	0.0(0, 2)
4～8時間	117	0.0±0.24	0.0(0, 2)
8～12時間	69	0.1±0.24	0.0(0, 1)
12～16時間	52	0.0±0.00	0.0(0, 0)
16～20時間	100	0.2±0.71	0.0(0, 6)
20～24時間	117	0.4±1.30	0.0(0, 12)
24～28時間	120	0.7±2.40	0.0(0, 17)
28～32時間	117	1.5±5.00	0.0(0, 40)
32～36時間	62	1.7±4.36	0.0(0, 25)
36～40時間	55	2.8±9.48	0.0(0, 50)
40～44時間	104	2.8±11.10	1.0(0, 95)
44～48時間	37	3.2±10.00	1.0(0, 60)
ミソプロストール投与後			
0～4時間	118	23.2±25.87	16.0(0, 186)
4～8時間	85	23.3±22.37	15.0(0, 135)
8～12時間	23	16.7±17.42	6.0(0, 51)
12～16時間	10	3.3±2.45	5.0(0, 6)
16～20時間	7	7.7±10.00	5.0(0, 29)
20～24時間	17	5.1±3.76	5.0(0, 11)
24～28時間	10	2.7±2.36	1.0(1, 6)
28～32時間	5	7.0±8.15	3.0(1, 20)
32～36時間	3	11.3±9.02	12.0(2, 20)
36～40時間	—	—	—
40～44時間	—	—	—
44～48時間	2	2.0±0.00	2.0(2, 2)
48～52時間	2	1.0±0.00	1.0(1, 1)

a:各評価期間中に同一被験者から複数のmodified PBACスコアが得られている場合、当該被験者のmodified PBACスコアはその期間中の合計値とした。

—:該当データなし



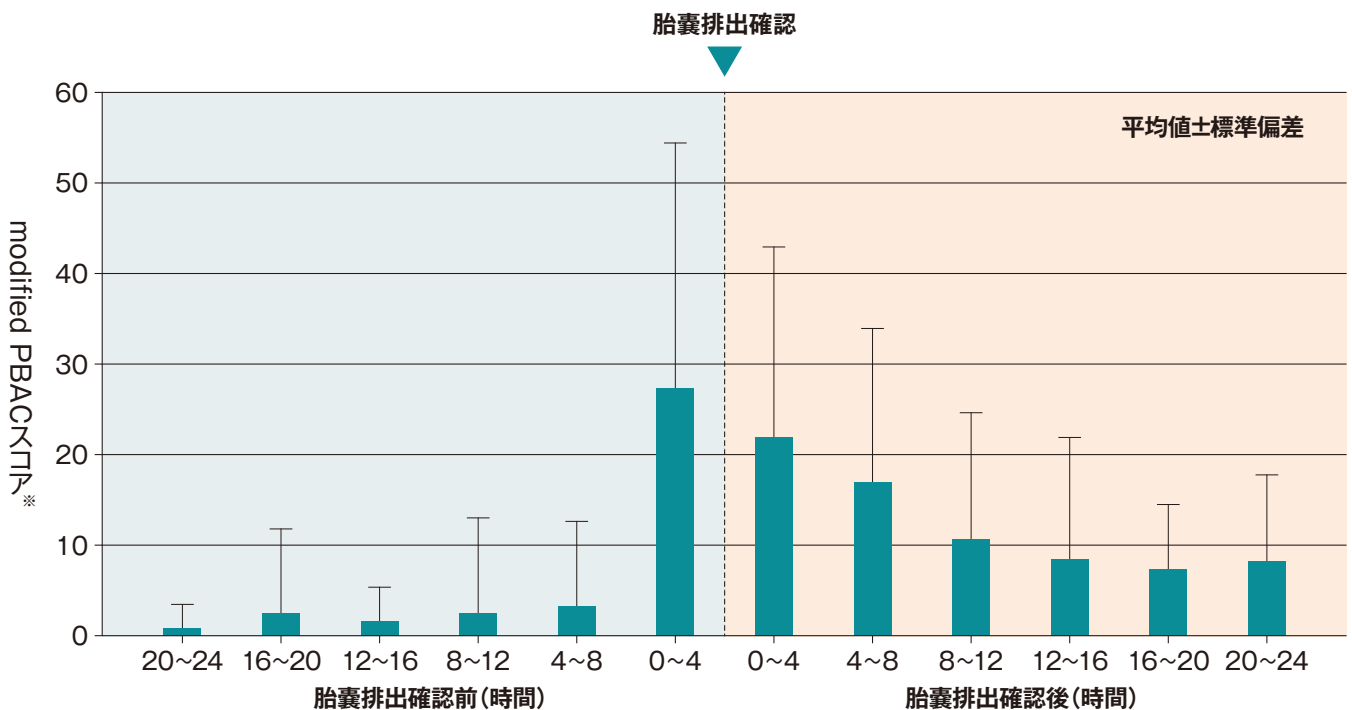
● 胎嚢排出確認前後(安全性解析対象集団)

胎嚢排出確認前4～8時間のmodified PBACスコアの平均値(±標準偏差)は3.4±9.11(109例、範囲:0～67、中央値:1.0)と、出血量は少なかったが、胎嚢排出確認前0～4時間では、27.3±27.26(116例、範囲:0～186、中央値:22.5)と出血量は最も多かった。胎嚢排出確認後0～4時間では21.9±21.04(105例、範囲:1～135、中央値:15.0)であり、その後、徐々に減少した。

胎嚢排出確認前後のmodified PBACスコアの経時的推移<sup>a)</sup>(安全性解析対象集団)

	例数	平均値±標準偏差	中央値(最小値, 最大値)
胎嚢排出確認前			
20～24時間	115	0.8±2.51	0.0(0, 18)
16～20時間	112	2.6±9.21	0.0(0, 76)
12～16時間	76	1.7±3.74	0.0(0, 20)
8～12時間	46	2.6±10.40	0.0(0, 70)
4～8時間	109	3.4±9.11	1.0(0, 67)
0～4時間	116	27.3±27.26	22.5(0, 186)
胎嚢排出確認後			
0～4時間	105	21.9±21.04	15.0(1, 135)
4～8時間	108	17.1±16.84	10.0(1, 94)
8～12時間	66	10.9±13.60	5.0(0, 94)
12～16時間	36	8.6±13.15	5.0(1, 80)
16～20時間	104	7.4±6.99	5.0(1, 32)
20～24時間	104	8.2±9.46	5.0(1, 72)

a:各評価期間中に同一被験者から複数のmodified PBACスコアが得られている場合、当該被験者のmodified PBACスコアはその期間中の合計値とされた。



※ 胎嚢排出確認前後24時間までの推移を示しているが、それ以前又は以降の時間帯も子宮出血は認められている。

● 出血発現までの時間及び出血持続時間(安全性解析対象集団)

ミフェプリストン投与後の出血発現までの平均時間(±標準偏差)は34.362±12.2623時間、ミソプロストール投与後の出血発現までの平均時間は2.426±2.0530時間であった。出血の平均持続時間は614.860±392.7503時間であった。

出血の発現時間及び持続時間(安全性解析対象集団)

		N=120
ミフェプリストン投与から出血発現までの時間(時間)	n	120
	平均値±標準偏差	34.362±12.2623
	中央値	38.375
	最小値, 最大値	0.08, 56.48
ミソプロストール投与から出血発現までの時間 <sup>[1]</sup> (時間)	n	47
	平均値±標準偏差	2.426±2.0530
	中央値	2.267
	最小値, 最大値	0.05, 13.53
出血の持続時間(時間)	n	120
	平均値±標準偏差	614.860±392.7503
	中央値	488.400
	最小値, 最大値	139.25, 2392.48

N:被験者数(安全性解析対象集団)、n:観察された被験者数  
 [1] ミソプロストール投与後最初に発現した被験者のみ含まれた。

● modified PBACスコアが高値(500以上)であった被験者(安全性解析対象集団)

modified PBACスコアが高値(500以上)を示した被験者は、妊娠期間42日以下で2例、43～49日で1例、50～56日で2例、57～63日で3例の計8例であった。8例におけるmodified PBACスコアの最高値は1597であり、出血期間は最も短い被験者で7日間、最も長い被験者で16日間であった。8例のうち、「出血」に関連する有害事象を発現した被験者は1例のみであり、失血性貧血及び腔出血を認めた。modified PBACスコアが500以上であった8例のうち、基準値以下のヘモグロビン値を認めた被験者は4例であり、いずれもフォローアップ期間に認められ、その後回復した。

● NRSによる人工妊娠中絶に伴う下腹部痛の評価

本試験ではNRSを用いて全被験者の下腹部痛について11段階で痛みを評価した。

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

下腹部痛の程度について、ミフェプリストン投与後から退院するまでの、睡眠時を除き少なくとも2～3時間毎若しくはパッドを交換する度に出血の情報を日誌に記載する際に合わせて、又は出血の情報を日誌に記載するタイミングでも下腹部痛の程度が著しく変化した場合に、11段階(0～10、0は疼痛なし、10は経験したことの無い最大の痛み)の評価を時間とともに記録した。

● 試験期間中のNRS(安全性解析対象集団)

ミフェプリストン投与から退院までの期間のNRSの最大値の平均値(±標準偏差)は5.2±3.00(範囲:0～10)、ミフェプリストン投与からミソプロストール投与までの期間では1.4±1.69(範囲:0～10)、ミソプロストール投与から退院までの期間では5.1±3.00(範囲:0～10)であった。

試験期間中のNRS(安全性解析対象集団)

期間		N=120
ミフェプリストン投与～退院	n	120
	平均値±標準偏差	5.2±3.00
	中央値	5.0
	最小値, 最大値	0, 10
ミフェプリストン投与～ミソプロストール投与	n	120
	平均値±標準偏差	1.4±1.69
	中央値	1.0
	最小値, 最大値	0, 10
ミソプロストール投与～退院	n	118
	平均値±標準偏差	5.1±3.00
	中央値	5.0
	最小値, 最大値	0, 10

N:被験者数(安全性解析対象集団)、n:観察された被験者数

● NRSの経時的推移(安全性解析対象集団)

ミフェプリストン投与後からミソプロストール投与前

ミフェプリストン投与後0～4時間に最初に確認された下腹部痛のNRSの平均値(±標準偏差)は0.2±0.55(119例、範囲:0～3、中央値:0.0)であった。その後、ミフェプリストン投与後44～48時間のNRSは、0.4±0.89(37例、範囲:0～4、中央値:0.0)であり、ミソプロストール投与までに下腹部痛はわずかに増加した。

ミソプロストール投与後

ミソプロストール投与後0～4時間ではほとんどの被験者に下腹部痛がみられ、NRSは4.8±3.10(118例、範囲:0～10、中央値:4.0)で、ミソプロストール投与後4時間以降は、NRSは徐々に減少した。ミソプロストール投与後48～52時間では、下腹部痛はほとんど認められなかった。

### ミフェプリストン及びミソプロストール投与後のNRSの経時的推移<sup>a</sup>(安全性解析対象集団)

	例数	平均値±標準偏差	中央値(最小値, 最大値)
ミフェプリストン投与後			
0~4時間	119	0.2±0.55	0.0(0, 3)
4~8時間	117	0.3±0.75	0.0(0, 4)
8~12時間	69	0.3±0.63	0.0(0, 3)
12~16時間	52	0.5±1.00	0.0(0, 5)
16~20時間	101	0.6±1.18	0.0(0, 6)
20~24時間	117	0.5±1.13	0.0(0, 6)
24~28時間	120	0.7±1.17	0.0(0, 7)
28~32時間	117	0.7±1.27	0.0(0, 7)
32~36時間	62	0.6±1.04	0.0(0, 4)
36~40時間	55	1.0±1.76	0.0(0, 10)
40~44時間	104	0.6±1.07	0.0(0, 5)
44~48時間	37	0.4±0.89	0.0(0, 4)
ミソプロストール投与後			
0~4時間	118	4.8±3.10	4.0(0, 10)
4~8時間	85	3.0±2.27	2.0(0, 10)
8~12時間	22	2.0±1.56	1.5(0, 5)
12~16時間	10	1.1±0.99	1.0(0, 3)
16~20時間	7	0.3±0.76	0.0(0, 2)
20~24時間	17	0.5±0.87	0.0(0, 3)
24~28時間	10	0.4±0.52	0.0(0, 1)
28~32時間	5	1.0±0.71	1.0(0, 2)
32~36時間	3	2.0±2.65	1.0(0, 5)
36~40時間	—	—	—
40~44時間	—	—	—
44~48時間	2	0.0±0.00	0.0(0, 0)
48~52時間	2	1.0±1.41	1.0(0, 2)

a: 各評価期間中に同一被験者から複数の下腹部痛のNRSが得られている場合、当該被験者の下腹部痛のNRSはその期間中の最大値が採用された。

—: 該当データなし

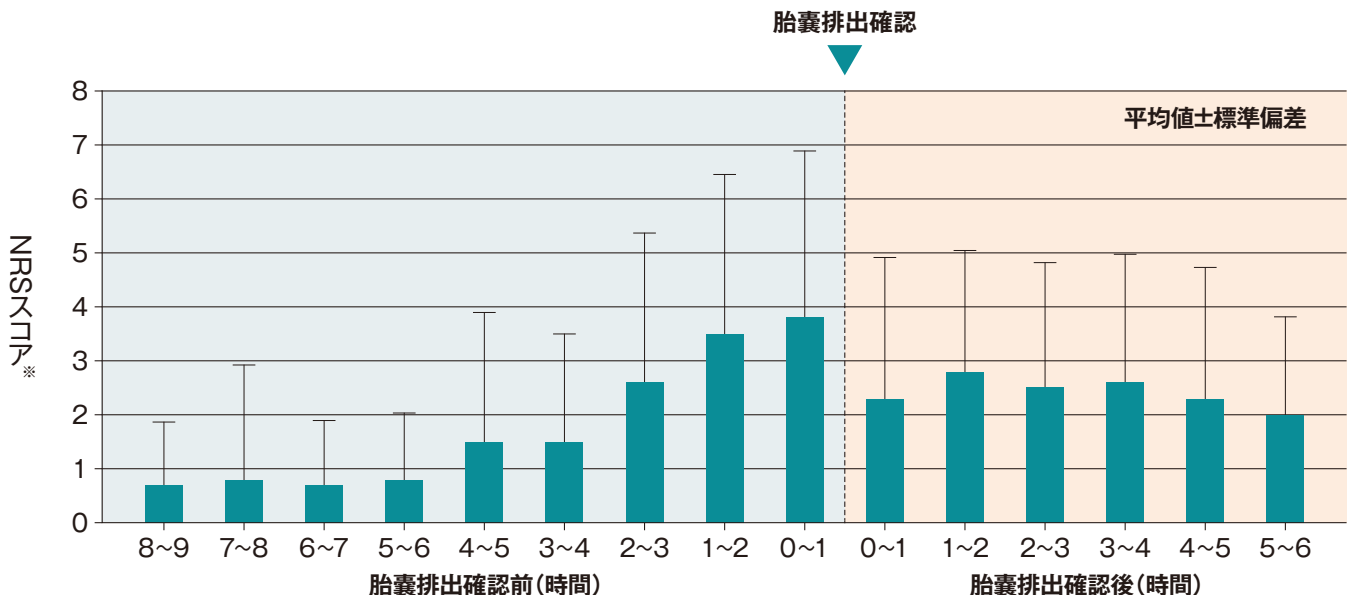
● 胎嚢排出確認前後の下腹部痛(安全性解析対象集団)

胎嚢排出確認前3~4時間のNRSの平均値(±標準偏差)は1.5±2.00(61例、範囲:0~9、中央値:1.0)と、下腹部痛は少なかったが、胎嚢排出確認前1~2時間から下腹部痛は強くなり、胎嚢排出確認前0~1時間では、3.8±3.10(98例、範囲:0~10、中央値:3.0)と下腹部痛は最も強くなった。その後、胎嚢排出確認後0~1時間では2.3±2.62(58例、範囲:0~10、中央値:1.5)、胎嚢排出確認後1~2時間では2.8±2.25(44例、範囲:0~10、中央値:3.0)であり、下腹部痛はわずかに減少したが、胎嚢排出確認後3~4時間でも2.6±2.36(27例、範囲:0~10、中央値:2.0)とある程度の下腹部痛は継続していた。

胎嚢排出確認前後の下腹部痛のNRSの経時的推移<sup>a)</sup>(安全性解析対象集団)

	例数	平均値±標準偏差	中央値(最小値,最大値)
胎嚢排出確認前			
8~9時間	23	0.7±1.18	0.0(0, 4)
7~8時間	29	0.8±2.13	0.0(0, 10)
6~7時間	45	0.7±1.19	0.0(0, 5)
5~6時間	42	0.8±1.23	0.0(0, 5)
4~5時間	58	1.5±2.41	0.0(0, 10)
3~4時間	61	1.5±2.00	1.0(0, 9)
2~3時間	65	2.6±2.77	2.0(0, 10)
1~2時間	66	3.5±2.96	3.0(0, 10)
0~1時間	98	3.8±3.10	3.0(0, 10)
胎嚢排出確認後			
0~1時間	58	2.3±2.62	1.5(0, 10)
1~2時間	44	2.8±2.55	3.0(0, 10)
2~3時間	44	2.5±2.33	2.0(0, 10)
3~4時間	27	2.6±2.36	2.0(0, 10)
4~5時間	33	2.3±2.44	1.0(0, 10)
5~6時間	34	2.0±1.83	2.0(0, 6)

a:各評価期間中に同一被験者から複数の下腹部痛のNRSが得られている場合、当該被験者の下腹部痛のNRSはその期間中の最大値が採用された。



※ 胎嚢排出確認前9時間から確認後6時間までの推移を示しているが、それ以前又は以降の時間帯も下腹部痛は認められている。



### ● NRS重症度別下腹部痛の発現時期(安全性解析対象集団)

ミフェプリストン投与から退院までの期間における全被験者のNRSに基づく重症度別の下腹部痛の発現割合は、軽度(NRS $\geq$ 1)97.5%(117/120例)、中等度(NRS $\geq$ 4)65.8%(79/120例)、重度(NRS $\geq$ 7)29.2%(35/120例)であった。

下腹部痛が発現した被験者が最も多かった期間は、ミソプロストール投与後0~4時間であり、その被験者の割合は軽度30.8%(37/120例)、中等度48.3%(58/120例)及び重度24.2%(29/120例)であった。また、胎嚢排出確認前後の1時間ごとの評価では、下腹部痛が発現した被験者が最も多かった期間は、胎嚢排出確認前0~1時間でそれぞれ8.3%(10/120例)、16.7%(20/120例)及び9.2%(11/120例)であった。

### 下腹部痛の発現時期別の被験者の割合(安全性解析対象集団)

期間	N=120 下腹部痛が発現した被験者		
	軽度 (NRS $\geq$ 1) n(%)	中等度 (NRS $\geq$ 4) n(%)	重度 (NRS $\geq$ 7) n(%)
ミフェプリストン投与~退院	117(97.5)	79(65.8)	35(29.2)
ミフェプリストン投与~ミソプロストール投与	78(65.0)	14(11.7)	2(1.7)
ミソプロストール投与~退院	39(32.5)	65(54.2)	33(27.5)
ミフェプリストン投与後0~4時間	18(15.0)	0(0.0)	0(0.0)
ミフェプリストン投与後4~8時間	16(13.3)	1(0.8)	0(0.0)
ミフェプリストン投与後8~12時間	8(6.7)	0(0.0)	0(0.0)
ミフェプリストン投与後12~16時間	3(2.5)	1(0.8)	0(0.0)
ミフェプリストン投与後16~20時間	6(5.0)	2(1.7)	0(0.0)
ミフェプリストン投与後20~24時間	9(7.5)	1(0.8)	0(0.0)
ミフェプリストン投与後24~28時間	5(4.2)	2(1.7)	1(0.8)
ミフェプリストン投与後28~32時間	6(5.0)	3(2.5)	0(0.0)
ミフェプリストン投与後32~36時間	4(3.3)	1(0.8)	0(0.0)
ミフェプリストン投与後36~40時間	0(0.0)	2(1.7)	1(0.8)
ミフェプリストン投与後40~44時間	2(1.7)	1(0.8)	0(0.0)
ミフェプリストン投与後44~48時間	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
ミソプロストール投与後0~4時間	37(30.8)	58(48.3)	29(24.2)
ミソプロストール投与後4~8時間	2(1.7)	7(5.8)	4(3.3)
胎嚢排出確認前3~4時間	4(3.3)	5(4.2)	1(0.8)
胎嚢排出確認前2~3時間	6(5.0)	13(10.8)	5(4.2)
胎嚢排出確認前1~2時間	9(7.5)	16(13.3)	7(5.8)
胎嚢排出確認前0~1時間	10(8.3)	20(16.7)	11(9.2)
胎嚢排出確認後0~1時間	1(0.8)	1(0.8)	3(2.5)
胎嚢排出確認後1~2時間	0(0.0)	2(1.7)	1(0.8)
胎嚢排出確認後2~3時間	0(0.0)	0(0.0)	1(0.8)

N:被験者数(安全性解析対象集団)、n:観察された被験者数

また、NRSで10のスコアを経験した被験者が一定数認められ、胎嚢排出確認前の0～1時間の時間帯で10例と最も多く見られ、胎嚢排出確認後の0～1の時間帯では2例であった。

**胎嚢排出確認前後で下腹部痛のNRS 7～10と評価した例数<sup>a)</sup>(安全性解析対象集団)**

	例数	NRS 7	NRS 8	NRS 9	NRS 10
胎嚢排出確認前					
4～5時間	58	1	1	0	2
3～4時間	61	0	0	1	0
2～3時間	65	2	1	1	3
1～2時間	66	2	2	1	5
0～1時間	98	2	4	2	10
胎嚢排出確認後					
0～1時間	58	1	1	2	2
1～2時間	44	0	2	0	1
2～3時間	44	2	0	0	1
3～4時間	27	0	1	0	1
4～5時間	33	0	2	0	1

a:各評価期間中に同一被験者から複数の下腹部痛のNRSが得られている場合、当該被験者の下腹部痛のNRSはその期間中の最大値が採用された。

**● 下腹部痛発現までの時間及び下腹部痛持続時間(安全性解析対象集団)**

軽度(NRS $\geq$ 1)の下腹部痛について、ミフェプリストン投与から発現までの平均時間(±標準偏差)は24.835±17.6582時間、ミソプロストール投与から発現までの平均時間は1.966±1.0844時間、平均持続時間は26.754±18.7700時間であった。

中等度(NRS $\geq$ 4)の下腹部痛について、ミフェプリストン投与から発現までの平均時間(±標準偏差)は42.485±8.8682時間、ミソプロストール投与から発現までの平均時間は2.416±1.4854時間、平均持続時間は5.987±8.5754時間であった。

重度(NRS $\geq$ 7)の下腹部痛について、ミフェプリストン投与から発現までの平均時間(±標準偏差)は44.808±4.0898時間、ミソプロストール投与から発現までの平均時間は2.020±1.4340時間、平均持続時間は2.853±3.5014時間であった。

## 下腹部痛の発現時間及び持続時間(安全性解析対象集団)

項目(単位)		N=120
ミフェプリストン投与から軽度(NRS $\geq$ 1)の下腹部痛発現までの時間(時間)	n	117
	平均値 $\pm$ 標準偏差	24.835 $\pm$ 17.6582
	中央値	23.083
	最小値, 最大値	1.45, 50.25
ミフェプリストン投与から中等度(NRS $\geq$ 4)の下腹部痛発現までの時間(時間)	n	79
	平均値 $\pm$ 標準偏差	42.485 $\pm$ 8.8682
	中央値	45.800
	最小値, 最大値	5.47, 50.42
ミフェプリストン投与から重度(NRS $\geq$ 7)の下腹部痛発現までの時間(時間)	n	35
	平均値 $\pm$ 標準偏差	44.808 $\pm$ 4.0898
	中央値	45.800
	最小値, 最大値	25.47, 50.00
ミソプロストール投与から軽度(NRS $\geq$ 1)の下腹部痛発現までの時間 <sup>[1]</sup> (時間)	n	39
	平均値 $\pm$ 標準偏差	1.966 $\pm$ 1.0844
	中央値	2.017
	最小値, 最大値	0.58, 5.48
ミソプロストール投与から中等度(NRS $\geq$ 4)の下腹部痛発現までの時間 <sup>[1]</sup> (時間)	n	65
	平均値 $\pm$ 標準偏差	2.416 $\pm$ 1.4854
	中央値	2.367
	最小値, 最大値	0.22, 7.92
ミソプロストール投与から重度(NRS $\geq$ 7)の下腹部痛発現までの時間 <sup>[1]</sup> (時間)	n	33
	平均値 $\pm$ 標準偏差	2.020 $\pm$ 1.4340
	中央値	1.300
	最小値, 最大値	0.32, 5.37
軽度(NRS $\geq$ 1)の下腹部痛の持続時間(時間)	n	117
	平均値 $\pm$ 標準偏差	26.754 $\pm$ 18.7700
	中央値	29.833
	最小値, 最大値	0.42, 89.25
中等度(NRS $\geq$ 4)の下腹部痛の持続時間(時間)	n	79
	平均値 $\pm$ 標準偏差	5.987 $\pm$ 8.5754
	中央値	2.750
	最小値, 最大値	0.28, 42.00
重度(NRS $\geq$ 7)の下腹部痛の持続時間(時間)	n	35
	平均値 $\pm$ 標準偏差	2.853 $\pm$ 3.5014
	中央値	2.000
	最小値, 最大値	0.17, 20.57

N: 被験者数(安全性解析対象集団)、n: 観察された被験者数  
 [1] ミソプロストール投与後に発現した被験者のみ含まれた。

### 【鎮痛剤の投与状況】

薬剤による人工妊娠中絶の際には、一般的に下腹部痛が認められることが多く、疼痛管理のため鎮痛薬の投与が推奨されている。

#### ● 鎮痛剤の予防投与(安全性解析対象集団)

鎮痛剤をミソプロストール投与日のミソプロストール投与前に投与した被験者は98.3%(118/120例)であり、その鎮痛剤の内訳は、ロキソプロフェンナトリウム水和物(51.7%、62/120例)、ジクロフェナクナトリウム(40.8%、49/120例)、アセトアミノフェン(6.7%、8/120例)であった。なお、ミソプロストール投与前にオセルタミビルを投与された1例、ミソプロストール投与前に胎嚢排出を確認した1例では鎮痛剤は投与されなかった。

#### ● 下腹部痛に対する鎮痛剤の投与(安全性解析対象集団)

有害事象として報告された下腹部痛は36例に発現し、これらの下腹部痛に対し投与された主な鎮痛剤はジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アセトアミノフェンであった。

以上のとおり、本試験で使用された鎮痛剤及び下腹部痛の有害事象で使用された鎮痛剤の多くは、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物又はアセトアミノフェンであり、下腹部痛は一般的に月経痛に用いられる鎮痛剤でコントロール可能であった。





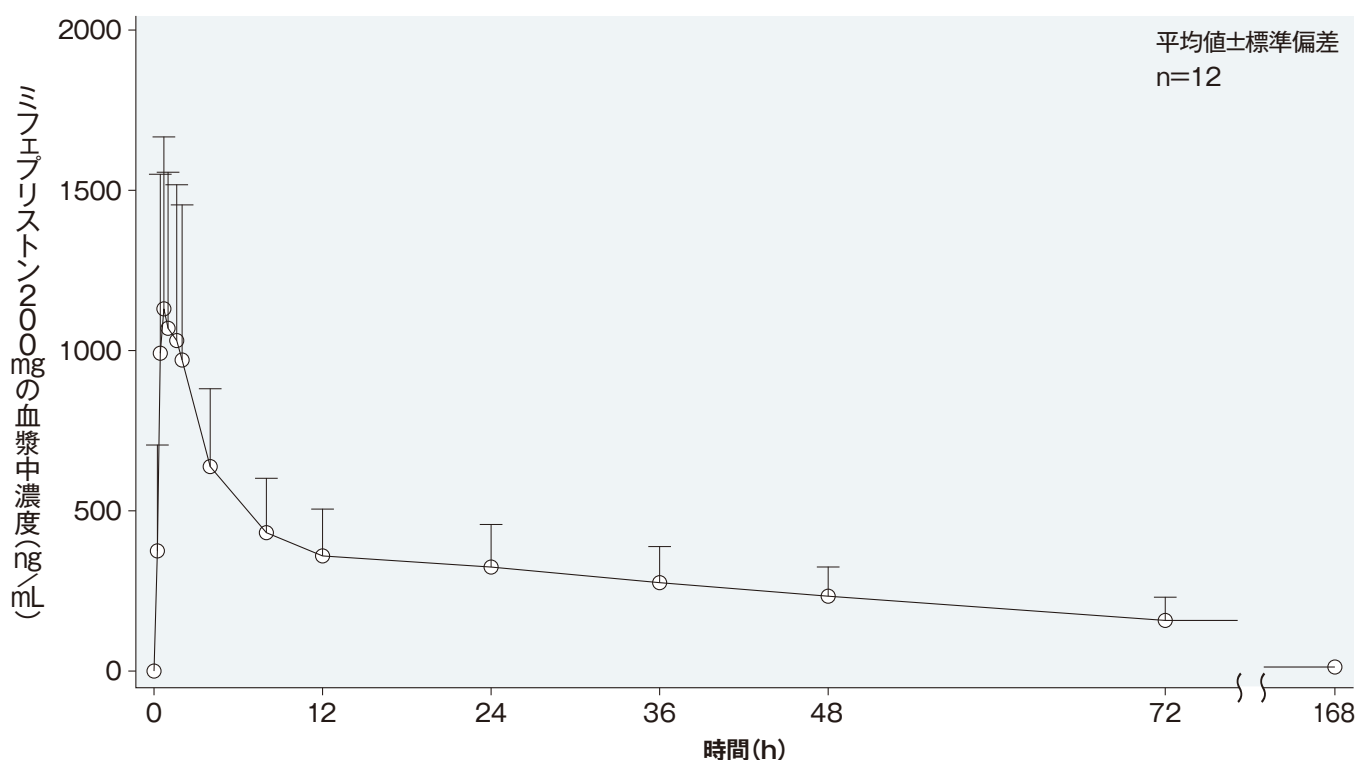
## 血中濃度

### ■ 単回投与

#### (1) ミフェプリストンの血中濃度

日本人健康成人女性を対象にミフェプリストン200mgを単回経口投与したとき、血漿中ミフェプリストン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>3)</sup>。

ミフェプリストン50mg、100mg及び200mgを単回経口投与したときの血漿中ミフェプリストンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、50~200mgの用量範囲で用量比を下回って増加した。



	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
200mg	N=12	N=12	N=12	N=11
平均値±標準偏差	30700±13500	1340±452	0.88(0.50,4.00)	29.72±9.18

N: 被験者数、t<sub>max</sub>は中央値(最小値, 最大値)

対象・方法: 日本人及び白人の健康成人女性を対象に、ミフェプリストン50、100及び200mgを同一被験者に段階的に単回経口投与し、日本人及び白人の薬物動態を比較検討するため単施設、非盲検、用量漸増試験を実施した。第1期ではミフェプリストン50mg(低用量)、第2期では100mg(中用量)、第3期では200mg(高用量)を10時間以上の絶食後、単回経口投与した。各期移行については、安全性及び忍容性を評価後に移行した。各期の休薬期間を19日間以上とした。治験薬を投与した日本人12例及び白人12例を薬物動態解析対象集団(FAS及びPP解析対象集団)とした。

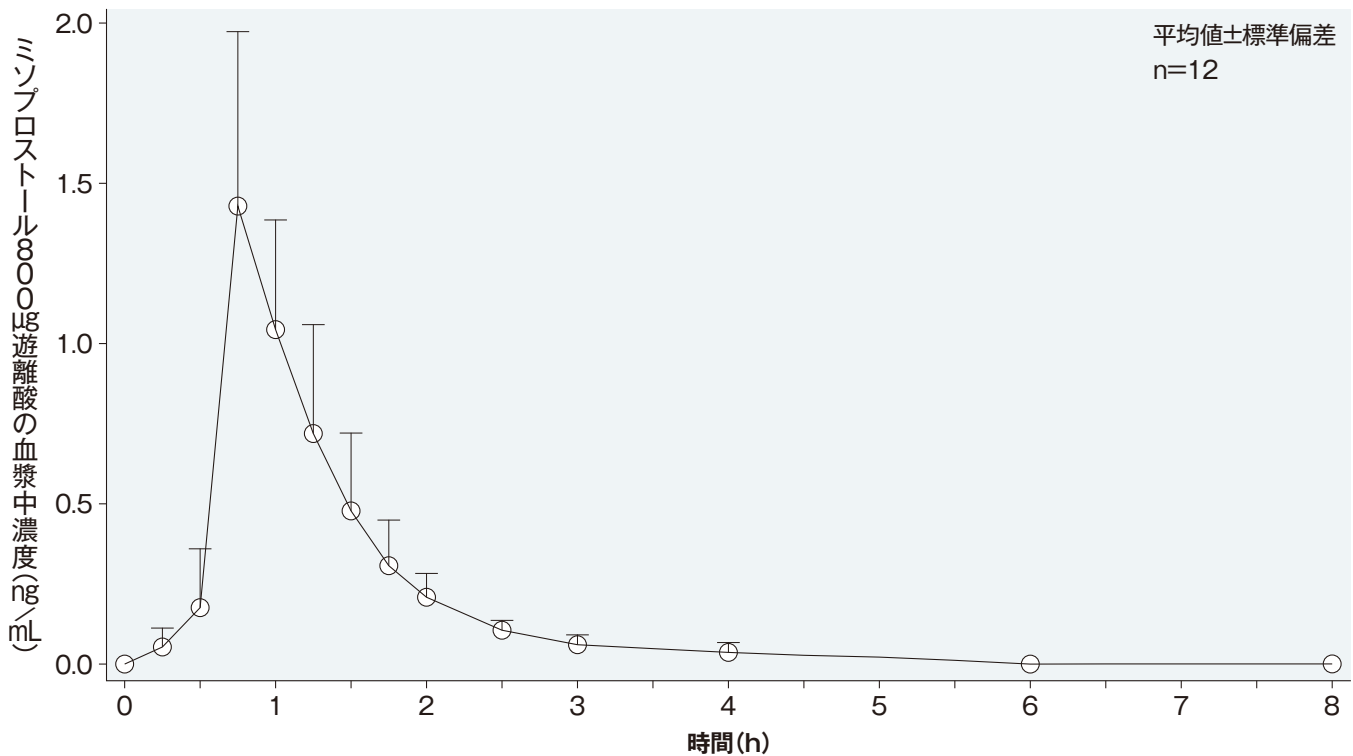
#### 6. 用法及び用量

ミフェプリストン錠1錠(ミフェプリストンとして200mg)を経口投与し、その36~48時間後の状態に応じて、ミソプロストールバツカル錠4錠(ミソプロストールとして計800μg)を左右の臼歯の歯茎と頬の間に2錠ずつ30分間静置する。30分間静置した後、口腔内にミソプロストールの錠剤が残った場合には飲み込む。

## (2) ミソプロストール遊離酸の血中濃度

日本人健康成人女性を対象にミソプロストール800 $\mu$ gを単回バツカル投与したとき、血漿中ミソプロストール遊離酸濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>4)</sup>。

ミソプロストール200 $\mu$ g、400 $\mu$ g及び800 $\mu$ gを単回バツカル投与したときの血漿中ミソプロストール遊離酸の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、200~800 $\mu$ gの用量範囲で投与量に比例して増加した。



	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
800 $\mu$ g	N=12	N=12	N=12	N=12
平均値±標準偏差	1.30±0.308	1.51±0.468	0.75(0.75, 1.00)	0.96±0.21

N:被験者数、 $t_{max}$ は中央値(最小値, 最大値)

対象・方法: 日本人及び白人の健康成人女性を対象に、ミソプロストール200、400及び800 $\mu$ gを同一被験者に段階的に単回バツカル投与し、日本人及び白人の薬物動態を比較検討するため単施設、非盲検、用量漸増試験を実施した。第1期ではミソプロストール200 $\mu$ g(低用量)、第2期では400 $\mu$ g(中用量)、第3期では800 $\mu$ g(高用量)を10時間以上の絶食後、単回バツカル投与した。各期移行については、安全性及び忍容性を評価後に移行した。治験薬の投与間隔は2日間以上とした。治験薬を投与した日本人12例及び白人12例を薬物解析対象集団(FAS及びPP解析対象集団)とした。

## 吸収

### ■ バイオアベイラビリティ

#### (1) ミフェプリストン

ミフェプリストン20mg投与後、絶対バイオアベイラビリティは69%である<sup>5)</sup>。(外国人データ)

### ■ 食事の影響

#### (1) ミフェプリストン

日本人健康閉経女性を対象にミフェプリストン200mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して、ミフェプリストンのC<sub>max</sub>は、1.03倍、AUC<sub>0-∞</sub>は0.90倍であった<sup>6)</sup>。

## 分布

### ■ 血漿蛋白結合

#### (1) ミフェプリストン

ミフェプリストンのヒト血漿中蛋白結合率は99.5%であり、主な結合蛋白はα1-酸性糖タンパク(AAG)であった<sup>7)</sup>。

#### (2) ミソプロストール

ミソプロストール遊離酸のヒト血漿中蛋白結合率は81~88%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった<sup>8)</sup>。

### ■ 乳汁移行性

#### (1) ミフェプリストン

授乳中の健康成人女性にミフェプリストン600mgを単回経口投与したとき、投与6日後までミフェプリストンが乳汁中に検出されたが、ミフェプリストン200mgを単回経口投与したとき、乳汁中のミフェプリストンは検出下限未満であった<sup>9)</sup>。(外国人データ)

#### (2) ミソプロストール

授乳中の健康成人女性にミソプロストール200又は600μgを単回経口投与したとき、乳汁中にミソプロストール遊離酸が検出され、投与5時間後には乳汁中からほとんど消失した<sup>10),11)</sup>。(外国人データ)

## 代謝

#### (1) ミフェプリストン

ミフェプリストンの主な代謝経路は肝臓における酸化代謝であり、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験から、ミフェプリストンの脱メチル化及びヒドロキシル化にはCYP3Aが主に関与することが示された<sup>12)</sup>。

#### (2) ミソプロストール

血漿中で速やかにミソプロストール遊離酸に代謝される。ミソプロストール遊離酸の主な代謝経路は肝臓におけるα鎖のβ酸化、β鎖のω酸化、及び還元である<sup>13)</sup>。

### 6. 用法及び用量

ミフェプリストン錠1錠(ミフェプリストンとして200mg)を経口投与し、その36~48時間後の状態に応じて、ミソプロストールバツカル錠4錠(ミソプロストールとして計800μg)を左右の臼歯の歯茎と頬の間に2錠ずつ30分間静置する。30分間静置した後、口腔内にミソプロストールの錠剤が残った場合には飲み込む。

## 排泄

---

### (1) ミフェプリストン

<sup>3</sup>H-標識ミフェプリストンを単回経口投与後、6～7日間で糞便中に90%が排泄された<sup>5)</sup>。(外国人データ)

### (2) ミソプロストール

<sup>3</sup>H-標識ミソプロストールを単回経口投与した2つの臨床試験において、総放射能の63.7%及び73.2%が尿中に排泄された<sup>8)</sup>。(外国人データ)

## 特定の背景を有する患者の薬物動態

### ■ 肝機能障害患者

#### (1) ミフェプリストン

中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)を有する女性8例にミフェプリストン200mgを単回経口投与したとき、正常肝機能を有する女性と比較して、ミフェプリストンの $C_{max}$ は51%低下し、 $AUC_{0-inf}$ は43%低下した<sup>14)</sup>。なお、血漿中蛋白非結合形のミフェプリストン濃度は測定されていない。また、軽度及び重度の肝機能障害(Child-Pugh分類A及びC)を有する患者にミフェプリストンを投与したときの血中濃度に関するデータは得られていない。(外国人データ)

### ■ 薬物相互作用

#### (1) ミフェプリストン

##### イトラコナゾール

健康成人女性18例にCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200mgを反復経口投与後、イトラコナゾールと併用してミフェプリストン200mgを単回経口投与したとき、ミフェプリストン単独投与時に対する併用投与時のミフェプリストンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ の幾何平均値の比(90%CI)は1.471(1.367-1.583)及び2.581(2.268-2.936)であった<sup>15)</sup>。(外国人データ)

##### リファンピシン

健康成人女性18例にCYP3A誘導剤であるリファンピシン200mgを反復経口投与後、リファンピシンと併用してミフェプリストン200mgを単回経口投与したとき、ミフェプリストン単独投与時に対する併用投与時のミフェプリストンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ の幾何平均値の比(90%CI)は0.5831(0.5380-0.6320)及び0.1737(0.1478-0.2042)であった<sup>16)</sup>。(外国人データ)

##### In vitro 試験

ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験において、ミフェプリストンはCYP3A4に対する不可逆的な阻害作用を示し、 $IC_{50}$ 値は4.7 $\mu$ mol/Lであった<sup>17)</sup>。また、ヒト肝細胞を用いたin vitro試験において、ミフェプリストンはCYP3A4に対する誘導作用を示した<sup>18)</sup>。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者

投与しないこと。血漿中非結合形ミフェプリストン濃度が増加することが推定される。[2.9、16.6.1参照]

### 10. 相互作用(抜粋)

ミフェプリストンは主としてCYP3Aで代謝される。また、ミフェプリストンはCYP3Aの阻害剤である。[16.4.1、16.7.3参照]

#### 10.1 併用禁忌(併用しないこと)

抗凝固薬{ワルファリンカリウム(ワーファリン)、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩(プラザキサ)、リバーロキサパン(イグザレルト)、アピキサパン(エリクセス)、エドキサバントシル酸塩(リクシアナ)}[2.6参照]/抗血小板薬{アスピリン(バイアスピリン、アスピリン)、アスピリン含有製剤(バファリン、コンプラビン配合錠、タケルダ配合錠)、チクロピジン塩酸塩(パナルジン)、クロピドグレル硫酸塩(プラビックス)、プラスグレル塩酸塩(エフィエント)、チカグレロル(プリリンタ)、シロスタゾール(プレタール)、イコサペント酸エチル(エパデール)、ベラプロストナトリウム(ドルナー)、サルボグレラート塩酸塩(アンブラグ)}[2.7参照]/強い及び中程度のCYP3A誘導剤{リファンピシン(リファジン)、リファブチン(ミコブチン)、カルバマゼピン(テグレートール)、フェニトイン(アレビアチン等)、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、フェノバルビタール(フェノバル)、ボセンタン(トラクリア)、エファビレンツ(ストックリン)、ダブラフェニブ(タフィンラー)、エトラピリン(インテレンス)、ロルラチニブ(ローブレナ)、プリミドン(プリミドン)、ソトラシブ(ルマケラス)}[2.8、16.7.2参照]

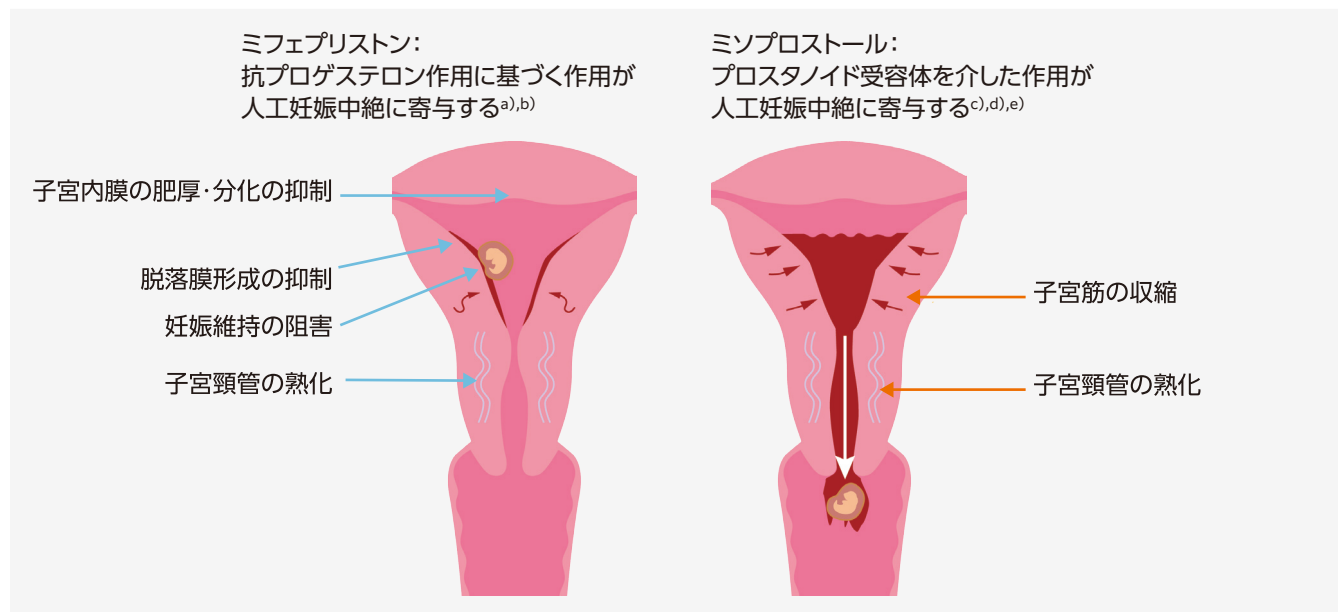
#### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

CYP3A阻害剤{ケトコナゾール(錠剤及び注射剤:国内未承認)、イトラコナゾール、エリスロマイシン、グレープフルーツジュース等}[16.7.1参照]/弱いCYP3A誘導剤{モダフィニル等}/CYP3Aの基質となる薬剤{アトルバスタチン、ロバスタチン、ベンゾジアゼピン系薬剤(トリアゾラム、ミダゾラム等)、抗精神病薬(ハロペリドール、クエチアピン、ルラシドン等)、ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤(ニフェジピン、ニソルジピン等)、シクロスポリン等}/副腎皮質ステロイド剤{プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン等}/マグネシウム含有制酸剤{水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム等}





## 作用機序



a) Philibert, et al. Pharmacological profile of RU 486 in animals. New York: Plenum Press, 1985

b) Holt R, et al. Endocrinol. 2011 Mar;152(3):1036-46.

c) Timmons BC, et al. Endocrinol. 2014 Jan;155(1):287-98.

d) Malik M, et al. Acta Physiol. 2021 Apr;231(4):e13607:1-17.

e) Arrowsmith S, et al. Obstet Gynaecol Reprod Med. 2010 Aug;20(8):241-47.

### (1) ミフェプリストン

プロゲステロン受容体、グルココルチコイド受容体及びアンドロゲン受容体に結合親和性を有し、それぞれの受容体に対してアンタゴニスト作用を示す<sup>19),20)</sup>。また、抗エストロゲン様作用を示す<sup>21)</sup>。人工妊娠中絶には、プロゲステロン受容体に対するアンタゴニスト作用に基づく子宮内膜の肥厚及び分化の抑制並びに脱落膜形成の抑制、妊娠維持の阻害や子宮頸管の熟化作用が寄与する<sup>22),23)</sup>。

### (2) ミソプロストール

プロスタノイド受容体EP3に結合親和性を有し、当該受容体に対してアゴニスト作用を示す<sup>25)</sup>。人工妊娠中絶には、子宮頸管の熟化や子宮筋の収縮が寄与する<sup>24),25)</sup>。

## 子宮内膜に対する作用

---

ミフェプリストンは、ウサギにおいて、プロゲステロンによる子宮内膜の肥厚及び分化を抑制した<sup>26)</sup>。ミフェプリストンは、マウスにおいて、プロゲステロンによる子宮内膜の脱落膜反応を抑制した<sup>27)</sup>。

## 子宮頸管熟化作用

---

妊娠マウスにおいて、ミフェプリストン投与後に摘出した子宮頸管の湿重量を増加させ、子宮頸管のコラーゲン繊維を減少させた<sup>23)</sup>。妊娠マウスにおいて、ミソプロストール投与後に摘出した子宮頸管標本の開口度及び伸展度を増加させた<sup>24)</sup>。

## 子宮収縮作用

---

ミソプロストールは、妊娠中のヒト又はモルモットから摘出した子宮筋標本において、プロスタノイド受容体EP3を介し子宮筋を収縮した<sup>28),29)</sup> (*in vitro*)。

## 妊娠動物に対する作用

---

ミフェプリストンは、妊娠動物(マウス、ラット、モルモット、イヌ及びサル)において、流産や早産を誘発する妊娠維持の阻害作用を示した<sup>30)</sup>。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## ■ 安全性薬理試験

### (1) ミフェプリストン

中枢神経系及び消化器系には100mg/kgまで、心血管系及び呼吸系には10mg/kgまで経口投与して、特段の懸念は認められなかった<sup>31)</sup>。

ミフェプリストンの一般薬理試験の結果は、日米EU医薬品規制調和国際会議による「安全性薬理試験ガイドラインについて」(医薬審発第902号、平成13年6月21日)(以下ICH S7ガイドライン)制定前に得られたものである。

### (2) ミソプロストール

ミソプロストールの一般薬理試験では、中枢神経系、消化器系、自律神経系・平滑筋系、呼吸・循環器系、腎機能及び抗炎症などに対する作用を検討したところ、嘔吐や下痢などの消化器系作用及び摘出平滑筋に対する収縮作用を示したが、その他の作用はほとんど認められなかった<sup>32)</sup>。

## ■ 毒性試験

### (1) ミフェプリストン

#### 単回投与毒性試験・反復投与毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	用量又は濃度	投与期間	特記すべき所見
単回投与毒性試験 <sup>a,33)</sup>	マウス雄	経口	概略致死量>1000mg/kg	単回	円背位、歩行困難、腹部膨満
	マウス雌	経口	概略致死量>1000mg/kg	単回	
	ラット雄	経口	概略致死量1000mg/kg	単回	死亡:雄1/10例
	ラット雌	経口	概略致死量>1000mg/kg	単回	円背位、歩行困難、腹部膨満
	イヌ不明	経口	概略致死量>1000mg/kg	単回	軟便、下痢、嘔吐
反復投与毒性試験 <sup>34),35)</sup>	ラット	経口	0、8、40、200mg/kg/日	30日間	≥40mg/kg:血小板軽度増加、甲状腺肥大 200mg/kg:体重増加量減少、白血球増加、グルコース減少、肝小葉辺縁性脂肪変性、精嚢・前立腺上皮萎縮 40mg/kg/日:無毒性量
	サル	経口	0、4、20、100mg/kg/日	30日間	≥20mg/kg:コルチゾール増加、副腎皮質束状帯肥厚・副腎皮質細胞好酸性化 100mg/kg:嘔吐、下痢、食欲不振、体重低下、瀕死屠殺 4mg/kg/日:無毒性量

a: Non-micronizedの結果である。

## 遺伝毒性試験<sup>36)</sup>

遺伝子突然変異	ネズミ チフス菌: TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538	<i>in vitro</i>	0 <sup>a</sup> 、100、500、1000、 5000、10000 $\mu$ g/plate	—	いずれの試験においても遺伝毒性はみられなかった。
遺伝子突然変異	V79チャイ ニーズハム スター細胞	<i>in vitro</i>	0 <sup>a</sup> 、2.18~19.4 $\mu$ g/mL	—	
不定期DNA合成	HeLa細胞	<i>in vitro</i>	0 <sup>a</sup> 、1~100 $\mu$ g/mL	—	
染色体異常	CHO細胞	<i>in vitro</i>	0 <sup>a</sup> 、8.6~17.2 $\mu$ g/mL	—	
小核試験	雌雄マウス (CD-1)	経口	0 <sup>b</sup> 、1000mg/kg	単回	

CHO:チャイニーズハムスター卵巣細胞

DNA:デオキシリボ核酸

a:ジメチルスルホキシド

b:0.25%メチルセルロース水溶液

## がん原性試験

該当なし

## 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの 初期胚発生に関する 試験 <sup>37),38)</sup>	SDラット雌	経口	0.5mg/動物/日	交配8日 前 から 24日間	対照群と比較して、妊娠ラットの 着床数は有意に減少し、吸収胚数 (平均±標準誤差)は有意に増加 した。
		経口	0、0.8、4、20mg/kg/日	交配2週 間前から 妊娠7日	全期間投与した場合の無影響量 は、0.8mg/kg/日であったが、 性周期の停止、妊娠動物数及び 着床数の減少、並びに吸収胚数 の増加はミフェプリストンの薬理 作用によるものであるため、 20mg/kg/日が無毒性量と考え られた。
胚・胎児発生に関する 試験 <sup>39),40),41)</sup>	Swissマウス	経口	0、0.5、1、2mg/kg/日	妊娠6~ 17日	母動物の無毒性量を0.5mg/ kg/日、胚・胎児の無毒性量は 1mg/kg/日と判断した。催奇形 性は認められなかった。
	SDラット	経口	0、0.25、0.5、1mg/kg/日	妊娠6~ 17日	1mg/kg/日群で体重増加抑制 がみられたため、母動物に対する 無毒性量は0.5mg/kg/日、胚・ 胎児に関して無毒性量は2mg/ kg/日で催奇形性はみられな かった。
	SDラット	経口	0、2mg/kg/日	妊娠6~ 17日	
	HYウサギ	経口	0、0.25、0.5、1mg/kg/日	妊娠6~ 18日	0.5mg/kg/日以上投与群で 母動物の体重に減少がみられた ため、母動物に対する無毒性量 は0.25mg/kg/日、胚・胎児に 関しては1mg/kg/日であった。
	HYウサギ	経口	0、2、4mg/kg/日	妊娠6~ 18日	一部の胎児に奇形がみられたが、 薬物関連性は低かった。

## 安全性薬理試験及び毒性試験

プロゲステロンとの併用投与による胚・胎児発生に関する試験 <sup>42),43)</sup>	SDラット	経口	ミフェプリストン:2mg/kg/日、 プロゲステロン:50、 100mg/kg/日(皮下投与)	妊娠6～12日	ミフェプリストンの胚致死作用は、プロゲステロンの併用投与により抑制されることが示唆された。胎児の体重に影響はなく、外表検査のみ実施したが、特に異常はみられなかった。
	HYウサギ	経口	ミフェプリストン:4、8mg/kg/日、 プロゲステロン:100mg/kg/日(皮下投与)	妊娠6又は7～15日	ミフェプリストンの胚致死作用は、プロゲステロンの併用投与により抑制されることが示唆された。胎児の体重に影響はなく、外表検査のみ実施したが、特に異常はみられなかった。
出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験 <sup>44)</sup>	SDラット	経口	0、0.25、0.5、1mg/kg/日	妊娠15日～出産後21日	母動物及び次世代児における無毒性量は1mg/kg/日と考えられた。

### その他の毒性試験

光毒性試験 <sup>45)</sup>	Balb/c 3T3線維芽細胞	<i>in vitro</i>	1～8μg/mL	—	溶解限度までの試験範囲において、ミフェプリストンに光毒性は認められなかった。
----------------------	--------------------	-----------------	----------	---	--

## (2) ミソプロストール

### 単回投与毒性試験・反復投与毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	用量又は濃度	投与期間	特記すべき所見
単回投与毒性試験 <sup>46),47)</sup>	マウス雄	経口	LD <sub>50</sub> :138mg/kg	単回	自発運動減少、軟便・下痢、呼吸深大、筋弛緩
	マウス雌	経口	LD <sub>50</sub> :116mg/kg	単回	
	ラット雄	経口	LD <sub>50</sub> :97mg/kg	単回	
	ラット雌	経口	LD <sub>50</sub> :81mg/kg	単回	
	イヌ雌雄	経口	LD <sub>50</sub> :>10mg/kg	単回	嘔吐、振戦、散瞳、下痢、胃粘膜肥大
反復投与毒性試験 <sup>46),48)</sup>	ラット	経口	0、20、80、320、1600、 8000μg/kg/日	5週間	≥80μg/kg:軟便、下痢 ≥1600μg/kg:副腎重量増加、 前胃粘膜上皮過形成、粘膜下浮腫 8000μg/kg:肝重量増加、胸腺重量減少、 精巣上体重量減少、 肝小葉辺縁肝細胞に鉄染色陽性顆粒 320μg/kg/日:無毒性量
	イヌ	経口	0、30、100、300μg/kg/日	52週間	≥30μg/kg:嘔吐、下痢、軟便/ 粘液便、胃粘膜上皮過形成、 胃粘液過剰産生、胃重量増加 <30μg/kg:無毒性量



## 遺伝毒性試験<sup>46),49)</sup>

遺伝子突然変異	ネズミチフス菌:	<i>in vitro</i>	不明	—	いずれの試験においても遺伝毒性はみられなかった。
	大腸菌	<i>in vitro</i>	不明	—	
遺伝子変換	酵母 <i>S. cerevisiae</i>	<i>in vitro</i>	不明	—	
遺伝子突然変異	マウスリンフォーム	<i>in vitro</i>	不明	—	
姉妹染色分体交換	CHO細胞	<i>in vitro</i>	不明	—	
形質転換	C3H/10T 1/2細胞	<i>in vitro</i>	不明	—	
染色体異常	CHO細胞	<i>in vitro</i>	不明	—	
小核試験	マウス	不明	不明	不明	

## がん原性試験

該当なし

## 生殖発生毒性試験

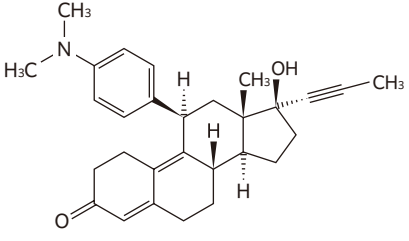
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 <sup>46),50)</sup>	ラット	経口	0、100、1000、10000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$	雄：交配71日前～交尾日 雌：交配15日前～分娩日	着床数の減少及び吸収胚数の増加により、生存胎児数の減少がみられた。無影響量は示されていない。
	SDラット	経口	0、100、400、1600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}^\dagger$	雄：交配63日前～交尾日 雌：交配2週間前～妊娠7日	胎児の外表面、内臓及び骨格検査で薬物投与による異常はみられなかった。親動物の一般毒性に関する無影響量は100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以下、生殖機能に対する無影響量は400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、胚・胎児発生に関する無影響量は1600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

## 安全性薬理試験及び毒性試験

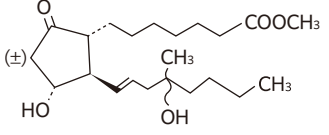
胚・胎児発生に関する試験 <sup>(46), (51), (52)</sup>	ラット	経口	0、100、1000、10000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$	妊娠6～15日	胚・胎児毒性又は催奇形性を示す所見は認められなかった。無影響量は示されなかった。
	SDラット	経口	0、100、400、1600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}^\dagger$	妊娠7～17日	黄体数、着床数、吸収胚数に投薬の影響は認められず、催奇形性はなかった。出生児の生存、生後発育・分化、行動発達及び生殖能に影響はみられなかった。母動物の一般毒性に対する無影響量は100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、胚・胎児の発生に関する無影響量は1600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で、出生児の生存、発育・成長、行動発達及び生殖能に関する無影響量は1600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。
	ウサギ	経口	0、100、300、1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$	妊娠6～18日	胚・胎児毒性又は催奇形性を示す所見はみられなかった。無影響量は示されなかった。
	日本白色種ウサギ	経口	0、100、300、1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}^\dagger$	妊娠6～18日	1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群で吸収胚(着床後死亡胚)数が増加した。骨格検査で1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群に第13肋骨の発現頻度増加がみられた。母動物に対する無影響量は100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以下、胎児の生存・発育及び催奇形性に関する無影響量は300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。
出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験 <sup>(46), (53)</sup>	ラット	経口	0、100、1000、10000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$	妊娠15日～分娩後20日	10000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群では出生児の体重増加抑制が認められた。無影響量は示されなかった。
	SDラット	経口	0、100、400、1600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}^\dagger$	妊娠17日～分娩後27日	400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で体重増加抑制がみられた。母動物に対する無影響量は一般毒性に関しては100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以下、出産・哺育に関しては1600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。また、次世代児に対する無影響量は哺育期では100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、離乳期以降は1600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。

# 有効成分に関する理化学的知見

## (1) ミフェプリストン

一般的名称:	ミフェプリストン(Mifepristone)
化学名:	11 $\beta$ -[4-(Dimethylamino)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17-(prop-1-yn-1-yl)estra-4,9-dien-3-one
分子式:	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>2</sub>
分子量:	429.59
化学構造式:	
性状:	帯黄色の粉末
溶解性:	ジクロロメタン及びメタノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。
融点:	191~196°C

## (2) ミソプロストール

一般的名称:	ミソプロストール(Misoprostol)
化学名:	methyl(±)-(1R*,2R*,3R*)-3-hydroxy-2-[(E)-4-hydroxy-4-methyl-1-octenyl]-5-oxocyclopentaneheptanoate
分子式:	C <sub>22</sub> H <sub>38</sub> O <sub>5</sub>
分子量:	382.53
化学構造式:	
性状:	無色～淡黄色の粘稠な液である。
溶解性:	エタノール(96)にやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。
分配係数:	1000~2000(オクタノール/水、pH7.0、37°C)

## ■ 製剤の安定性

### (1) ミフェプリストン錠

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃/75%RH	PTP※包装品	36ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	規格内

※:ポリ塩化ビニル(PVC)/ポリ塩化ビニリデン(PVDC)フィルム及びアルミニウム箔

### (2) ミソprostールバツカル錠

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ストリップ※包装品	36ヵ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	規格内

※:アルミニウム/低密度ポリエチレン(LDPE)フィルム

# 取扱い上の注意／包装／関連情報

## 取扱い上の注意

光に不安定であるため、外箱開封後は個装箱に入れて保管すること。

## 包装

メフィーゴ®パック1剤目(ミフェプリストン錠):PTP包装1錠

メフィーゴ®パック2剤目(ミソプロストールバツカル錠):ストリップ(SP)包装4錠

## 関連情報

承認番号:	30500AMX00126000
承認年月:	2023年4月
薬価基準収載年月:	薬価基準未収載品
販売開始年月:	2023年5月
承認条件:	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 本剤が母体保護法指定医師のみにより使用されるよう、関連団体等と連携して流通等の管理を実施することも含め、必要な措置を講じること。
国際誕生年月:	2022年12月
再審査期間:	8年間(2023年4月28日~2031年4月27日)

- 1) WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2012.(PMID: 23700650)
- 2) 社内資料:国内第Ⅲ相試験(2023年4月28日承認、CTD2.7.6.8)
- 3) 社内資料:国内第Ⅰ相試験(2023年4月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) 社内資料:国内第Ⅰ相試験(2023年4月28日承認、CTD2.7.6.7)
- 5) Brogden RN, et al. *Drugs*. 1993; 45(3):384-409.(PMID: 7682909)
- 6) 社内資料:国内第Ⅰ相試験(2023年4月28日承認、CTD2.7.6.1)
- 7) 社内資料:薬物動態試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.4.4.1.3)
- 8) Schoenhard G, et al. *Dig Dis Sci*. 1985; 30(11 Suppl):126S-128S.(PMID: 3932043)
- 9) Sääv I, et al. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 May;89(5):618-22.(PMID: 20367522)
- 10) Vogel D, et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Dec;191(6):2168-73.(PMID: 15592308)
- 11) Abdel-Aleem H, et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 May 1;108(1):25-8.(PMID: 12694965)
- 12) Jang GR, et al. *Biochem Pharmacol*. 1996;52(5):753-61.(PMID: 8765473)
- 13) Collins PW. *Med Res Rev*. 1990;10:149-72.(PMID: 2109814)
- 14) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(2023年4月28日承認、CTD2.7.6.3)
- 15) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(2023年4月28日承認、CTD2.7.6.4)
- 16) 社内資料:海外第Ⅰ相試験(2023年4月28日承認、CTD2.7.6.5)
- 17) He K, et al. *J Pharm Exp Therap*. 1999;288:791-7.(PMID: 9918590)
- 18) Kocarek TA, et al. *Drug Metab Dispos*. 1995;23:415-21.(PMID: 7628309)
- 19) 社内資料:薬効薬理試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 20) 社内資料:薬効薬理試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.2.3.1)
- 21) 社内資料:薬効薬理試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.2.3.1.3)
- 22) Philibert, et al. *Pharmacological profile of RU 486 in animals*. New York: Plenum Press, 1985
- 23) Holt R, et al. *Endocrinol*. 2011;152:1036-46.(PMID: 21209014)
- 24) Timmons BC, et al. *Endocrinol*. 2014;155:287-98.(PMID: 24189143)
- 25) Malik M, et al. *Acta Physiol*. 2021;231:e13607:1-17.(PMID: 33337577)
- 26) 社内資料:薬効薬理試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.2.2.1.2.3)
- 27) 社内資料:薬効薬理試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.2.2.1.2.4)
- 28) Senior J, et al. *Br J Pharmacol*. 1993;108:501-6.(PMID: 8448599)
- 29) Terry KK, et al. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008;78:3-10.(PMID: 18036799)
- 30) 社内資料:薬効薬理試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.2.2.1.2.6)
- 31) 社内資料:安全性薬理試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.2.4.1.1)
- 32) 飯塚宏美ら、実中研・前臨床研究報、1985;11:249-270.
- 33) Deraedt R, et al. *The Antiprogesterin steroid RU 486 and human fertility control*. New York: Plenum Press, 1985b, p. 123-6.
- 34) 社内資料:毒性試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.6.3.1.1)
- 35) 社内資料:毒性試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.6.3.1.2)
- 36) 社内資料:毒性試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.6.4.1)
- 37) Reel JR, et al. *Contraception*, 1998;58:129-36.(PMID: 9773268)(PMID: 9773268)
- 38) Tamura T, et al. *J Toxicol Sci*, 2009;34:Special Issue 1 SP31-SP42.(PMID: 19265287)
- 39) 社内資料:毒性試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.6.6.1.2.1)



- 40) 社内資料:毒性試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.6.6.1.2.2)
- 41) 社内資料:毒性試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.6.6.1.2.3)
- 42) 社内資料:毒性試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.6.6.1.3.1)
- 43) 社内資料:毒性試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.6.6.1.3.2)
- 44) 社内資料:毒性試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.6.6.1.4.1)
- 45) 社内資料:毒性試験(2023年4月28日承認、CTD2.6.6.8.1.1)
- 46) Kotsonis FN, et al. Digest Dis Sci. 1985;30(suppl):142S-6S.(PMID: 3932047)
- 47) 野村岳之ら、実中研・前臨床研究報、1985;11(1):33-8.
- 48) 渡辺満利ら、実中研・前臨床研究報、1985;11(1):39-59.
- 49) Oshiro Y, et al. Environ Mol Mutagen, 1991;17(suppl 19):57.
- 50) 江崎孝三郎ら、実中研・前臨床研究報、1985;11(2):167-87.
- 51) 江崎孝三郎ら、実中研・前臨床研究報、1985;11(2):189-211.
- 52) 江崎孝三郎ら、実中研・前臨床研究報、1985;11(2):237-48.
- 53) 江崎孝三郎ら、実中研・前臨床研究報、1985;11(2):213-27.

# 製造販売業者(文献請求先及び問い合わせ先)



ラインファーマ株式会社

〒107-6012 東京都港区赤坂1-12-32 アーク森ビル12階

TEL:03-4510-4033

受付時間:9:00~17:00(土・日・祝日及び会社休日を除く)

医療関係者向けホームページ <https://www.linepharma.co.jp>



製造販売

**linepharma**

**ラインファーマ株式会社**

〒107-6012 東京都港区赤坂1-12-32 アーク森ビル12階