

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

人工妊娠中絶用製剤

ミフェプリストン錠、ミソプロストールバツカル錠

メフィーゴ[®]パックMEFEEGO[®] Pack

剤形	1剤目（ミフェプリストン錠）：素錠 2剤目（ミソプロストールバツカル錠）：素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 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
規格・含量	1剤目（ミフェプリストン錠）：1錠中ミフェプリストン200 mg含有 2剤目（ミソプロストールバツカル錠）：1錠中ミソプロストール200 µg含有
一般名	1剤目（ミフェプリストン錠）：和名：ミフェプリストン（JAN） 洋名：Mifepristone（JAN） 2剤目（ミソプロストールバツカル錠）：和名：ミソプロストール（JAN） 洋名：Misoprostol（JAN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2023年4月28日
薬価基準収載	薬価基準未収載
販売開始年月日	販売開始年月日：2023年5月
製造販売（輸入）・ 提携・販売輸入会社名	製造販売：ラインファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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

本IFは2023年4月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要が

ある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目1	11. その他.....64
1. 開発の経緯.....1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目65
2. 製品の治療学的特性.....2	1. 警告内容とその理由.....65
3. 製品の製剤学的特性.....2	2. 禁忌内容とその理由.....65
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....67
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....67
6. RMPの概要.....4	5. 重要な基本的注意とその理由.....67
II. 名称に関する項目5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....70
1. 販売名.....5	7. 相互作用.....72
2. 一般名.....5	8. 副作用.....76
3. 構造式又は示性式.....5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....77
4. 分子式及び分子量.....6	10. 過量投与.....78
5. 化学名（命名法）又は本質.....6	11. 適用上の注意.....78
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....6	12. その他の注意.....78
III. 有効成分に関する項目7	IX. 非臨床試験に関する項目79
1. 物理化学的性質.....7	1. 薬理試験.....79
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....7	2. 毒性試験.....83
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....7	X. 管理的事項に関する項目89
IV. 製剤に関する項目8	1. 規制区分.....89
1. 剤形.....8	2. 有効期間.....89
2. 製剤の組成.....8	3. 包装状態での貯法.....89
3. 添付溶解液の組成及び容量.....9	4. 取扱い上の注意.....89
4. 力価.....9	5. 患者向け資材.....89
5. 混入する可能性のある夾雑物.....9	6. 同一成分・同効薬.....89
6. 製剤の各種条件下における安定性.....9	7. 国際誕生年月日.....89
7. 調製法及び溶解後の安定性.....10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....89
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....90
9. 溶出性.....10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....90
10. 容器・包装.....10	11. 再審査期間.....90
11. 別途提供される資材類.....10	12. 投薬期間制限に関する情報.....90
12. その他.....10	13. 各種コード.....90
V. 治療に関する項目11	14. 保険給付上の注意.....90
1. 効能又は効果.....11	XI. 文献91
2. 効能又は効果に関連する注意.....12	1. 引用文献.....91
3. 用法及び用量.....13	XII. 参考資料95
4. 用法及び用量に関連する注意.....14	1. 主な外国での発売状況.....95
5. 臨床成績.....16	2. 海外における臨床支援情報.....96
VI. 薬効薬理に関する項目41	XIII. 備考98
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....41	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....98
2. 薬理作用.....41	2. その他の関連資料.....98
VII. 薬物動態に関する項目47	
1. 血中濃度の推移.....47	
2. 薬物速度論的パラメータ.....56	
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....57	
4. 吸収.....57	
5. 分布.....57	
6. 代謝.....59	
7. 排泄.....62	
8. トランスポーターに関する情報.....62	
9. 透析等による除去率.....63	
10. 特定の背景を有する患者.....63	

略語表

略語	英語	日本語
AAG	Alfa 1 acid glycoprotein	α 1-酸性糖タンパク質
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AR	Androgen receptor	アンドロゲン受容体
AUC	Area under the plasma or serum concentration time curve	血清中又は血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
BCRP	Breast cancer resistant protein	乳癌耐性蛋白
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	ボディマス指数
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Plasma or serum maximum concentration	血清中又は血漿中最高濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	50% Effective concentration	50%有効濃度
ER	Estrogen receptor	エストロゲン受容体
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GR	Glucocorticoid receptor	グルココルチコイド受容体
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH S7A ガイドライン	—	「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号)
ICH S7B ガイドライン	—	「ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」(平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 4 号)
IUD	Intra uterine device	子宮内避妊用具
IUS	Intrauterine system	子宮内避妊システム
K _i	Inhibition constant	阻害定数
K _m	Michaelis constant	見かけの平均ミカエリス速度定数
LDPE	Low density polyethylene	低密度ポリエチレン
MATE	Multi drug and toxin extrusion protein	多剤・毒素排出トランスポーター
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MF	—	原薬等登録原簿
MR	Mineralocorticoid receptor	鉱質コルチコイド受容体
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NRS	Numerical rating scale	数値的評価スケール
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター

PBAC	Pictorial blood assessment chart	出血評価チャート
PE	Polyethylene	ポリエチレン
PGE ₂	Prostaglandin E ₂	プロスタグランジン E ₂
PR	Progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PTFE	Polytetrafluoroethylene	ポリテトラフルオロエチレン
PTP	Press through packaging	—
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
PVDC	Polyvinylidene chloride	ポリ塩化ビニリデン
RBA	Relative binding affinity	相対結合親和性
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
V _{max}	Maximum velocity	最大反応速度
WHO	World Health Organization	世界保健機関

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メフィーゴ®パックは、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200 mg））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ックル錠4錠（ミソプロストールとして計800 µg））をバックル投与するよう、2剤を同梱した「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」を効能又は効果とするパック製剤である。

ミフェプリストンは、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及び子宮頸管熟化作用を有する。ミソプロストールは、プロスタグランジンE₁誘導體であり、子宮頸管熟化作用や子宮収縮作用を有する。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る。

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）（以下、WHO手引き）¹⁾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（Box 2）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ある。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ある。なお、ミフェプリストン錠とミソプロストールバック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月に豪州で承認されて以降、2022年9月現在、2ヵ国（豪州及び加国）で承認されている。

一方、国内では、これまで、薬剤による妊娠初期における人工妊娠中絶は承認されておらず、外科的手術による人工妊娠中絶が行われてきた。ラインファーマ株式会社は、ミフェプリストンとミソプロストールの順次投与を「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」の効能又は効果で開発し、国内の人工妊娠中絶法の選択肢の一つとして医療現場へ提供することは意義があると考え、国内開発に着手した。今般、妊娠63日以下の日本人女性を対象とした国内第Ⅲ相試験を実施し、ミフェプリストンとして1回200 mgを経口投与し、その36～48時間後にミソプロストールとして1回800 µgをバックル投与する順次投与により人工妊娠中絶の有効性及び安全性を確認できたことから、2021年12月に本剤の医薬品製造販売承認申請した結果、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た。

2. 製品の治療学的特性

- ① 本剤は、薬剤による人工妊娠中絶法を提供できる国内で初めて承認された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ある（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）。

WHO手引き（第2版）¹⁾では、妊娠9週（63日）以下の人工妊娠中絶の場合、ミフェプリストンの推奨用量は200 mg経口投与であり、ミフェプリストン投与後1～2日（24～48時間）後にミソプロストールを投与すること、ミソプロストールを経腔投与、口腔内投与又は舌下投与する場合の推奨用量は800 µgで、経口投与の場合は妊娠7週（49日）以下の人工妊娠中絶に限定されている。海外では妊娠63日以下の女性に対する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の有用性が示されている。

- ② 国内第Ⅲ相試験では、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し、ミフェプリストン200 mgとミソプロストール800 µgを順次投与した際の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%であった（「V. 5. (4)検証的試験」の項参照）。
- ③ ミフェプリストンは、プロゲステロン受容体、グルココルチコイド受容体（GR）及びアンドロゲン受容体（AR）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^{2),3)}。また、抗エストロゲン様作用を示す⁴⁾。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^{5),6)}。ミソプロストールは、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⁷⁾。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^{7),8),9)}（「VI. 2. 薬理作用の項参照」）。
- ④ 本剤による人工妊娠中絶では中絶完了までにみられる一般的な症状として出血と下腹部痛がある（「V. 5. (4)検証的試験」の項参照）。
- ⑤ 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）があらわれることがある。ミフェプリストン投与後に重度の皮膚障害（頻度不明）があらわれることがある。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る。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）の報告がある（「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）。

3. 製品の製剤学的特性

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パッカール錠4錠を1包装単位とする製剤である。（「IV. 10. 容器・包装」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	有（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	医療従事者向け資材： <ul style="list-style-type: none"> ・ 適正使用ガイド（「XIII. 備考」の項参照） 本剤の投与を受ける者向けの資材： <ul style="list-style-type: none"> ・ 緊急時連絡カード（「XIII. 備考」の項参照） ・ メフィーゴ[®]パックの投与を受ける方へ（「XIII. 備考」の項参照） 流通等の管理： <ul style="list-style-type: none"> ・ 流通等の管理の手順書（「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

1. 本剤は母体保護法指定医師のみが使用すること。
2. 本剤の流通・保管・管理に関して、母体保護法指定医師のみが使用できるよう厳密に管理され、転売、流用を防止することを目的として「流通等の管理の手順書」が作成されている。
3. 本剤は医薬品製造販売業者⇒卸売販売業者⇒登録された医療機関のルートのみを通じて販売される。薬局での販売等は行われない。
4. 本剤の処方希望があった場合には、母体保護法指定医師は、ラインファーマ株式会社のホームページより登録申請を行う。ラインファーマ株式会社は、緊急時に適切に対応できる体制が構築されていることなどを確認する。ラインファーマ株式会社は、母体保護法指定医師及び本剤を取り扱う可能性のある医療関係者に対してe-learning、対面又はWeb会議によるトレーニングを実施し、受講完了の確認後に、母体保護法指定医師を本剤処方可能な母体保護法指定医師として登録する。登録申請内容が要件を満たすこと、申請された母体保護法指定医師及び医療関係者のトレーニング完了を確認して、当該医療機関を納入可能先として登録する。
5. 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 成母第54号）。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の子宮出血 ・ 感染症 ・ 下腹部痛 ・ 重度の皮膚障害 ・ 脳梗塞、心筋梗塞、狭心症 ・ ショック、アナフィラキシー ・ 先天異常 	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・評価・分析結果に基づく安全対策の検討を行い、必要に応じて安全確保措置を講じる。
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 適正使用に係る体制の確保 ・ 医療関係者向けの資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・ 本剤の投与を受ける者向けの資材（緊急時連絡カード、メフィーゴ®パックの投与を受ける方へ）の作成と提供 ・ 流通等の管理
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メフィーゴ®パック

(2) 洋名

MEFEEGO®Pack

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ミフェプリストン (JAN)

ミソプロストール (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Mifepristone (JAN)

Misoprostol (JAN)

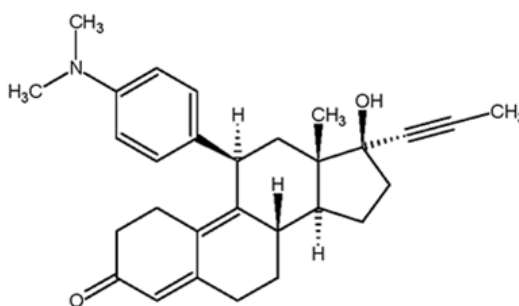
(3) ステム

ミフェプリストン : pris (プロゲステロン受容体に作用するステロイド化合物)

ミソプロストール : prost (プロスタグランジン類)

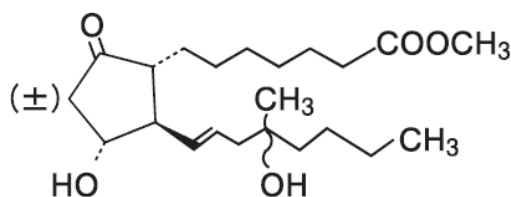
3. 構造式又は示性式

ミフェプリストン



不斉炭素原子の絶対配置は8S,11R,13S,14S,17Rである。

ミソプロストール



4. 分子式及び分子量

ミフェプリストン

分子式：C₂₉H₃₅NO₂

分子量：429.59

ミソプロストール

分子式：C₂₂H₃₈O₅

分子量：382.53

5. 化学名（命名法）又は本質

ミフェプリストン

11β-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-17β-ヒドロキシ-17-(プロパ-1-イン-1-イル)エスト
ラ-4,9-ジエン-3-オン

11β-[4-(Dimethylamino)phenyl]-17β-hydroxy-17-(prop-1-yn-1-yl)estra-4,9-dien-3-one

ミソプロストール

methyl(±)-(1R*,2R*,3R*)-3-hydroxy-2-[(E)-4-hydroxy-4-methyl-1-octenyl]-5-
oxocyclopentaneheptanoate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ミフェプリストン

CAS登録番号：84371-65-3

治験薬番号：LPI001

ミソプロストール

CAS登録番号：59122-46-2

治験薬番号：LPI002

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

	ミフェプリストン	ミソプロストール
(1) 外観・性状	帯黄色の粉末	無色～淡黄色の粘稠な液である。
(2) 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。	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。
(3) 吸湿性	該当資料なし	吸湿性あり
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	融点：191～196℃	融点、沸点を示さない。
(5) 酸塩基乖離定数	該当資料なし	該当資料なし
(6) 分配係数	該当資料なし	1000～2000 (オクタノール/水、pH7.0、37℃)
(7) その他の主な示性値	比旋光度：+124～+129°	液体であるため多形は存在しない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ミフェプリストンの安定性

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	二重の LDPE 袋 + HDPE ドラム	60 ヶ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6 ヶ月	

HDPE：高密度ポリエチレン

LDPE：低密度ポリエチレン

ミソプロストールの安定性

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	ガラス容器 (PTFE 栓付き) + PE 袋	26 週	規格内
加速試験	5℃		156 週	

PE：ポリエチレン

PTFE：ポリテトラフルオロエチレン

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

ミフェプリストン：液体クロマトグラフィー、赤外吸収スペクトル測定法

ミソプロストール：赤外吸収スペクトル測定法

(2) 定量法

ミフェプリストン：液体クロマトグラフィー

ミソプロストール：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

メフィーゴ®パック1剤目ミフェプリストン錠200 mg




剤形：錠剤（素錠）

メフィーゴ®パック2剤目ミソプロストールバックカル錠200 µg

剤形：錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

メフィーゴ®パック1剤目ミフェプリストン錠200 mg

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

メフィーゴ®パック2剤目ミソプロストールバックカル錠200 µg

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

(3) 識別コード

メフィーゴ®パック1剤目ミフェプリストン錠200 mg

MF（錠剤表面）

メフィーゴ®パック2剤目ミソプロストールバックカル錠200 µg

200（錠剤表面）、ML（錠剤裏面）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

メフィーゴ®パック1剤目ミフェプリストン錠200 mg

表示名	メフィーゴ®パック 1 剤目 ミフェプリストン錠 200 mg
有効成分	1 錠中ミフェプリストン 200 mg
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

メフィーゴ®パック2剤目ミソプロストールバツカル錠200 µg

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 200 µg
有効成分	1 錠中ミソプロストール 200 µg
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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

メフィーゴ®パック1剤目ミフェプリストン錠200 mg

- ・ 混在する可能性のある夾雑物（有効成分由来の原料、中間体、分解物）は、検出限界以下あるいは極めて低いレベルである。

メフィーゴ®パック2剤目ミソプロストールバツカル錠200 µg

- ・ 混在する可能性のある夾雑物（有効成分由来の原料、中間体、分解物）は、検出限界以下あるいは極めて低いレベルである。

6. 製剤の各種条件下における安定性

メフィーゴ®パック1剤目ミフェプリストン錠200 mgの安定性

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

メフィーゴ®パック2剤目ミソプロストールバックカル錠200 µgの安定性

試験名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ストリップ**包装 品	36 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内

*アルミニウム/LDPE フィルム

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

メフィーゴ®パック1剤目ミフェプリストン錠200 mg

溶出試験法（パドル法）により試験を行う。

メフィーゴ®パック2剤目ミソプロストールバックカル錠200 µg

溶出試験法（パドル法）により試験を行う。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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、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ックカル錠4錠を1包装単位とする製剤である。

(2) 包装

メフィーゴ®パック1剤目ミフェプリストン錠200 mg：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ックカル錠200 µg：ストリップ（SP）包装4錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

メフィーゴ®パック1剤目ミフェプリストン錠200 mg

PTP包装（ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔）

メフィーゴ®パック2剤目ミソプロストールバックカル錠200 µg

ストリップ（SP）包装（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

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. 効能又は効果

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

（解説）

本剤は、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200 mg））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ックル錠4錠（ミソプロストールとして計800 µg））をバックル投与するよう、2剤を同梱した「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」を効能又は効果とするパック製剤である。

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WHO手引き（第2版）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（Box 2）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ある。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ある。

国内では本剤による妊娠初期における人工妊娠中絶の有効性及び安全性を検討するため、妊娠63日以下の正常な子宮内妊娠が確認された日本人女性を対象に多施設共同非盲検第III相試験（LP010試験）を実施した。本試験の主な選択基準は、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）とし、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とした。本試験では、ミソプロストール投与後24時間以内の経膈超音波検査による胎嚢排出確認を人工妊娠中絶成功と定義した。

最大の解析対象集団（FAS）120例において、人工妊娠中絶が成功した被験者は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%信頼区間（CI）：87.3-97.1%）であった（主解析、Clopper-Pearsonの正確法）。当該人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は、閾値有効率50%を上回り、人工妊娠中絶に対するミフェプリストンとミソプロストールの順次投与の有効性が確認された。

また、Wald法を用いた感度分析において人工妊娠中絶が成功した被験者の割合及びその95%CIは93.3%（95%CI: 88.9-97.8%）であり、主解析と同様の結果が得られ、主要評価項

目の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合における主解析の頑健性が示された。

なお、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時間以内に胎嚢排出された被験者は115例（95.8%）であったが、この115例のうち3例が胎嚢排出確認後、ミソプロストール投与後24時間以降に子宮内遺残物による有害事象（ICH国際医薬用語集 基本語（MedDRA PT）：不完全人工流産）により外科的処置が行われたため不成功として取り扱った。

また、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時間以内に人工妊娠中絶が成功した被験者112例のうち2例は、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成功が認められており、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時間に人工妊娠中絶成功に至った。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は、海外でも報告されている被験者の割合と、特筆すべき違いは認められなかった。また、当該2例と他の被験者に特筆すべき人口統計学的特性及びその他の基準値の違いは認められなかった。

また、本試験において、本剤の忍容性は良好であった。

以上より、本剤の効能又は効果を「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」とした。

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）

- 5.1 国内で実施した「LPI001とLPI002の妊娠初期の人工妊娠中絶における有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検第III相試験（LP010試験）」において、妊娠63日以下（ミフェプリストン投与日Day 1の時点で63日以下）の女性に対するミフェプリストン200 mg経口投与後、ミソプロストール800 µgをバックル投与する順次投与の人工妊娠中絶の有効性及び安全性について検討した結果、高い人工妊娠中絶が成功した被験者の割合が得られ、忍容性も良好であることが確認された。

また、WHO手引きでは、ミフェプリストンとミソプロストールを用いた人工妊娠中絶が推奨されており、ミフェプリストンは常に200 mg経口投与し、ミソプロストール800 µgをバックル投与する人工妊娠中絶では妊娠63日までが対象となっている。

以上のことから妊娠63日（9週0日）以下の女性を対象とした。また、本剤投与に際して、妊娠日数は、患者選択に重要であり、経膈超音波検査で確認することとした。

- 5.2 ミフェプリストンは、プロゲステロン受容体拮抗薬であり、強力な抗プロゲステロン作用により、妊娠の維持に必要な子宮内膜や子宮筋のプロゲステロンの作用を阻害する。一方、ミソプロストールはプロスタグランジンE₁誘導体であり、子宮収縮作用を有しており、ミフェプリストン及びミソプロストールを順次投与することにより人工妊娠中絶の成功した被験者の割合が高まる。したがって、異所性妊娠の患者（診断が確定している患者）及びその疑いのある患者に対しては、本剤は効果が期待できないことから、設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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200 mg）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 µg）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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

妊娠63日以下の日本人女性に対する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における推奨用法及び用量については、WHOにより推奨され海外で広く使用されている用法及び用量が「ミフェプリストン200 mgを経口投与し、その24～48時間後にミソプロストール800 µgを口腔内投与する。」であること、本剤に含まれる各薬剤の海外で承認されている用法及び用量、ミフェプリストンの臨床薬理試験LPI001-02試験、ミソプロストールの臨床薬理試験LPI002-02試験、並びに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の有効性及び安全性を検討したLP010試験の結果を踏まえて設定した。

LPI001-02試験では、ミフェプリストン50、100及び200 mgを単回経口投与時の血漿中ミフェプリストン未変化体濃度、血漿中ミフェプリストン代謝物濃度プロファイルは日本人と白人で大きく異ならなかった。また、LPI002-02試験でも、ミソプロストール200、400及び800 µgを単回バツカル投与した際の血漿中ミソプロストール酸濃度プロファイルは日本人と白人と同様であった。また、日本人及び白人ともにC_{max}及びAUC_{0-t}は、用量増加に伴い増加した。

臨床薬理試験2試験の結果から、ミフェプリストン200 mg経口投与時及びミソプロストール800 µgバツカル投与時での薬物動態プロファイルについて、それぞれ日本人及び白人との間で大きな違いが認められないことが示された。

ミフェプリストンとミソプロストールの投与間隔については、妊娠の初期の女性を対象に、ミフェプリストン25 mgを1日2回4日間投与し、その最初の投与から24、36、48又は

72時間後に16-phenoxy-PGE₂ (0.05、0.10、0.15、0.20及び0.25 mg漸増投与) を筋肉内投与したときの子宮内圧を検討した臨床試験において、子宮内圧の上昇効果は、ミフェプリストン投与24時間後の16-phenoxy-PGE₂投与で認められ、ミフェプリストン投与36及び48時間後の16-phenoxy-PGE₂投与で最大に達した。また、非妊娠ブタの摘出子宮を用いた *in vitro* の検討においてPGE₁とPGE₂による子宮収縮のパターンに大きな違いはないことを踏まえ、PGE₁誘導体であるミフェプリストン投与24時間後のミソプロストール投与で子宮収縮作用が得られ、36～48時間後のミソプロストール投与で子宮収縮作用が最大になると考えた。なお、海外で実施されている臨床試験では、その医療環境下における利便性も考慮して、24～48時間と規定しているものも多く、WHO手引きでも24～48時間の投与間隔が推奨されているが、国内の医療環境では、ミフェプリストンとミソプロストールの投与許容期間がある程度狭くても、人工妊娠中絶を行う上で支障が生じる懸念は小さいと考え、本剤の有効性を最大限に発揮できる投与間隔として、ミフェプリストンとミソプロストールの投与間隔を36～48時間と設定した。

LP010試験では、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し、ミフェプリストン200 mgを単回経口投与し、その36～48時間後にミソプロストール800 µgを単回パッカル投与した結果、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%) であり (Clopper-Pearsonの正確法)、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の有効性が確認された。さらに、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%) であり、海外試験で報告されている投与後7～21日の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合と同程度であった。ミフェプリストン及びミソプロストールの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能であった。

以上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の有効性及び安全性を検討したLP010試験、並びにミフェプリストン及びミソプロストールの臨床薬理試験のLPI001-02試験及びLPI002-02試験の結果を踏まえ、日本人を対象とした薬剤による人工妊娠中絶における用法及び用量は、WHOにより推奨され海外で広く使用されている用法及び用量を参考に、また、ミフェプリストン投与後、ミソプロストール投与前までに胎嚢排出が認められた場合には、ほとんどの場合、処置は必要なく、経過観察により子宮内の遺残は自然に排出されるが、ミソプロストールの投与の要否は患者の状態に応じて検討することが望ましいことから「ミフェプリストンとして1回200 mgを経口投与し、その36～48時間後に、患者の状態に応じて、ミソプロストールとして1回800 µg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。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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]

(解説)

- 7.1 母体保護法において、人工妊娠中絶は母体保護法指定医師のみが実施できるとされていることに則り設定した。
- 7.2 国内第Ⅲ相試験において、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の割合は、1.7% (2/120例) であった。ミソプロストールを投与する前の胎嚢排出は稀であり、2%前後の症例に発生すると考えられる。ほとんどの場合、処置は必要なく、経過観察により子宮内の遺残は自然に排出されるが、子宮内容物の遺残がある可能性があり、子宮内遺残物の排出を促すためにはミソプロストールの投与も可能とし、胎嚢だけでなく子宮内遺残物の排出が確認されたと医師が判断した場合には、ミソプロストールを投与しないことも選択可能とした。したがって、ミソプロストールの投与の要否は患者の状態に応じて検討することが望ましいことから、設定した。
- 7.3 国内第Ⅲ相試験において、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% (112例/120例：ミフェプリストン投与後に人工妊娠中絶が成功した2例を含む) であった。また、ミソプロストール投与後4時間以内に胎嚢排出が確認された被験者は63.3% (76例/120例)、8時間以内に胎嚢排出が確認された被験者は90.0% (108例/120例) であった。

胎嚢排出前後の子宮出血の時間的推移は、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、出血量は少なく、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) と出血量は最も多い結果であった。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。

本剤による人工妊娠中絶においては、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ことが重要であること、また、本剤による人工妊娠中絶の成否を確認する必要があることから、企業中核安全性情報を参考に設定した。

また、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)の中で、ミフェプリストン200 mgとミソプロストール800 µgを順次投与して人工妊娠中絶が不成功だった場合に、妊娠63日(9週0日)以下の妊婦においてはミソプロストールを再度投与するか外科的中絶を行うか選択できるとしている。しかしながら、国内第Ⅲ相試験において、ミフェプリストン錠200 mgとミソプロストールバック錠800 µg (200 µg×4錠)の順次投与が成功確率の高い人工妊娠中絶法であることが示され、これら2剤を同梱したパック製剤を提供する。したがって、妊娠63日(9週0日)以下の者が、本剤投与後に、人工妊娠中絶が未達成であった場合においては、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とした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージ

資料区分	相	試験 ID 試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量	被験者数
ミフェプリストン						
評価資料 国内試験	I	LPI001-01 薬物動態 食事の影響 安全性	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検	日本人健康閉経女性	Part A ステップ 1A：ミフェプリストン 200 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与 ステップ 2：ミフェプリストン 400 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与 ステップ 3：ミフェプリストン 600 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与 Part B (食事の影響) ステップ 1B：ステップ 1A と同一被験者に休薬期間 14 日間以上実施後、食後 30 分にミフェプリストン 200 mg 単回経口投与	24 例
評価資料 国内試験	I	LPI001-02 薬物動態 安全性	単施設、非盲検、用量漸増	日本人及び白人健康成人女性	第 1 期：ミフェプリストン 50 mg 単回経口投与 (10 時間以上絶食後) 第 2 期：第 1 期から休薬期間 19 日間以上実施後、同一被験者にミフェプリストン 100 mg 単回経口投与 (10 時間以上絶食後) 第 3 期：第 2 期から休薬期間 19 日間以上実施後、同一被験者にミフェプリストン 200 mg 単回経口投与 (10 時間以上絶食後)	日本人 12 例 白人 12 例 計 24 例
評価資料 海外試験	I	LPI001-03 薬物動態 安全性	非盲検	中等度の肝機能障害を有する外国人女性 正常な肝機能を有する外国人女性	ミフェプリストン 200 mg 単回経口投与	16 例

資料区分	相	試験 ID 試験の目的	試験デザイン	対象	用法・用量	被験者数
評価資料 海外試験	I	LPI001-04 薬物相互作用 安全性	単施設、非盲 検、2期、固定 順序、クロス オーバー	外国人の 健康成人 女性	第1期：ミフェプリストン 200 mg 単回 経口投与 第2期：第1期から休薬期間 19 日間以 上実施後、イトラコナゾール 200 mg を 5 日間投与、6 日目にミフェプリストン 200 mg 及びイトラコナゾール 200 mg を 単回経口投与、その後イトラコナゾ ール 200 mg を 6 日間投与	27 例
評価資料 海外試験	I	LPI001-05 薬物相互作用 安全性	単施設、非盲 検、2期、固定 順序、クロス オーバー	外国人の 健康成人 女性	第1期：ミフェプリストン 200 mg 単回 経口投与 第2期：第1期から休薬期間 19 日間以 上実施後、リファンピシン 600 mg を 6 日間投与、7 日目にミフェプリストン 200 mg 及びリファンピシン 600 mg を単 回経口投与、その後リファンピシン 600 mg を 6 日間投与	18 例
ミソプロストール						
評価資料 国内試験	I	LPI002-01 薬物動態 安全性	単施設、プラ セボ対照、無 作為化、二重 盲検	日本人 健康閉経 女性	ステップ1：ミソプロストール 200 µg 又はプラセボを単回バツカル投与 ステップ2：ミソプロストール 400 µg 又はプラセボを単回バツカル投与 ステップ3：ミソプロストール 800 µg 又はプラセボを単回バツカル投与	24 例
評価資料 国内試験	I	LPI002-02 薬物動態 安全性	単施設、非盲 検、用量漸増	日本人及 び白人 健康成人 女性	第1期：ミソプロストール 200 µg 単回 バツカル投与（10 時間以上絶食後） 第2期：第1期から休薬期間 2 日間以 上実施後、同一被験者にミソプロスト ール 400 µg 単回バツカル投与（10 時間 以上絶食後） 第3期：第2期から休薬期間 2 日間以 上実施後、同一被験者にミソプロスト ール 800 µg 単回バツカル投与（10 時間 以上絶食後）	日本 人 12 例 白人 12 例 計 24 例
ミフェプリストンとミソプロストールの順次投与						
評価資料 国内試験	III	LP010 有効性 安全性	多施設共同、非 盲検、非対照、 前向き	妊娠 63 日 以下の薬 剤による 人工妊娠 中絶を希 望する日 本人女性	ミフェプリストン 200 mg を経口投与す る。 ミフェプリストン投与後 36～48 時間 に、ミソプロストール 800 µg をバツカ ル投与する。（200 µg 錠 4 錠を単回投 与、各類の内側に 2 錠ずつ 30 分間静置 し、残った破片を飲み込むように指示す る。）	120 例
参考資料 海外試験	III	1.1.4 有効性 安全性	多施設共同、非 盲検、非対照、 前向き	妊娠 63 日 以下の薬 剤による 人工妊娠 中絶を希 望する外 国人女性	ミフェプリストン 200 mg を経口投与 し、ミフェプリストン投与後 24～48 時 間に、ミソプロストール 800 µg をバツ カル投与する。	1000 例
参考資料 海外試験	IV	HREC2012001 安全性	—	妊娠 63 日 以下の人 工妊娠中 絶を希望 する外国 人女性	ミフェプリストン 200 mg を経口投与 後、ミソプロストール 800 µg をバツカ ル投与する。	累計 18018 例

(2) 臨床薬理試験

ミフェプリストン

① 日本人健康閉経女性における単回投与試験（LPI001-01試験）

日本人健康閉経女性を対象に、ミフェプリストンを単回経口投与したときの安全性及び薬物動態並びにミフェプリストンの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討を目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験を国内1施設で実施した。本試験は、Part A及びPart Bから構成し、用法・用量は、Part Aでは、ミフェプリストン200 mg、400 mg若しくは600 mg、又はプラセボを空腹時に単回経口投与し（目標症例数：各ステップ8例（ミフェプリストン6例、プラセボ2例））、Part Bでは、Part Aのステップ1（ミフェプリストン200 mg又はプラセボ）の被験者に、14日以上以上の休薬後、Part Aと同一の治験薬（ミフェプリストン200 mg又はプラセボ）を食後に単回経口投与した。

Part Aでは24例全例に治験薬が投与され、Part BではPart Aのステップ1の被験者7例※に治験薬が投与され、治験薬が投与された24例を安全性解析対象集団とした（のべ症例数として、31例）。

※ミフェプリストン200 mg 投与群の1例が、治験責任医師が治験の継続を不適当と認めたため観察終了後に試験を中止し、Part Bに移行しなかった。

有害事象の発現割合は、プラセボ群（空腹時）16.7%（1/6例）、ミフェプリストン200 mg群（空腹時）50.0%（3/6例）、ミフェプリストン200 mg群（食後）20.0%（1/5例）、ミフェプリストン400 mg群（空腹時）50%（3/6例）、ミフェプリストン600 mg群（空腹時）100.0%（6/6例）であり、プラセボ群（食後）には認められなかった。発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であった。空腹時投与で2例以上に発現した有害事象は、ミフェプリストン600 mg群の頭痛33.3%（2/6例）、便秘33.3%（2/6例）であった。食後投与で発現した有害事象は、貧血20.0%（1/5例）（ミフェプリストン200 mg群）のみであった。副作用の発現割合は、プラセボ群（空腹時）16.7%（1/6例）、ミフェプリストン200 mg群（空腹時）50.0%（3/6例）、ミフェプリストン200 mg群（食後）20.0%（1/5例）、ミフェプリストン400 mg群（空腹時）33.3%（2/6例）、ミフェプリストン600 mg群（空腹時）83.3%（5/6例）であり、プラセボ群（食後）には認められなかった。空腹時投与で発現した2例以上に発現した副作用は、ミフェプリストン600 mg群の頭痛33.3%（2/6例）、便秘33.3%（2/6例）であった。食後投与で発現した副作用は、貧血20.0%（1/5例）（ミフェプリストン200 mg群）のみであった。すべての副作用は、軽度であり、処置を必要とせず、回復した。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

② 日本人及び外国人健康成人女性における単回投与試験（LPI001-02試験）

日本人及び外国人健康成人を対象に、ミフェプリストンを単回経口投与したときの安全性及び薬物動態の検討を目的とした非盲検用量漸増試験を国内1施設で実施した。用法・用量は、同一被験者にミフェプリストン50 mg、100 mg及び200 mgを空腹時にそれぞれ単回経口投与し、各用量の投与の間に19日間以上の休薬期間を設定した（目標症例数：日本人及び外国人各12例）。組み入れられた24例全例に治験薬を投与し、安全性解析対象集団とした（のべ症例数として、50mg 投与時は24例（日本人12例及び白人12例）、100 mg投与時は23例（それぞれ12例及び11例）、200 mg投与時は23例（それぞれ

12例及び11例※)。

※ミフェプリストン100 mg 投与前に同意撤回により外国人1例が中止した。

有害事象の発現割合は、ミフェプリストン50 mg群では日本人25.0% (3/12例)、白人58.3% (7/12例)、ミフェプリストン100 mg群ではそれぞれ33.3% (4/12例) 及び54.5% (6/11例)、ミフェプリストン200 mg群ではそれぞれ8.3% (1/12例) 及び63.6% (7/11例) であった。ミフェプリストン50 mg群で2例以上に発現した有害事象は、日本人では腹部不快感16.7% (2/12例)、白人では頭痛33.3% (4/12例)、悪心16.7% (2/12例) であった。ミフェプリストン100 mg群で2例以上に発現した有害事象は、日本人では頭痛25.0% (3/12例)、倦怠感25.0% (3/12例)、下腹部痛16.7% (2/12例)、白人では頭痛、下腹部痛及び月経困難症が各18.2% (2/11例) であった。ミフェプリストン200 mg群では、日本人に嘔吐及び心窩部不快感が各8.3% (1/12例) に認められ2例以上に発現した事象はなかった。白人に2例以上に発現した有害事象は、頭痛54.5% (6/11例)、体温上昇27.3% (3/11例) であった。発現した有害事象はいずれも軽度であった。副作用の発現割合は、ミフェプリストン50 mg群では日本人25.0% (3/12例)、白人50.0% (6/12例)、ミフェプリストン100 mg群ではそれぞれ33.3% (4/12例) 及び45.5% (5/11例)、ミフェプリストン200 mg群ではそれぞれ8.3% (1/12例) 及び63.6% (7/11例) であった。ミフェプリストン50 mg群で2例以上に発現した副作用は、日本人では腹部不快感16.7% (2/12例)、白人では頭痛25.0% (3/12例)、悪心16.7% (2/12例) であった。ミフェプリストン100 mg群で2例以上に発現した副作用は、日本人では頭痛25.0% (3/12例)、倦怠感25.0% (3/12例)、下腹部痛16.7% (2/12例)、白人では頭痛及び下腹部痛が各18.2% (2/11例) であった。ミフェプリストン200 mg群では、日本人に嘔吐及び心窩部不快感が各8.3% (1/12例) に認められ2例以上に発現した事象はなかった。白人に2例以上に発現した副作用は、頭痛54.5% (6/11例)、体温上昇27.3% (3/11例) であった。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

ミソプロストール

① 日本人健康閉経女性における単回投与試験 (LPI002-01試験)

日本人健康閉経女性を対象に、ミソプロストールを単回バツカル投与したときの安全性及び薬物動態の検討を目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験を国内1施設で実施した。用法・用量は、ミソプロストール200 µg、400 µg若しくは800 µg、又はプラセボを単回バツカル投与した (目標症例数：各ステップ8例 (ミソプロストール6例、プラセボ2例)。無作為化された24例全例に治験薬を投与し、安全性解析対象集団とした。

有害事象の発現割合は、ミソプロストール200 µg群33.3% (2/6例)、ミソプロストール400 µg群16.7% (1/6例)、ミソプロストール800 µg群100.0% (6/6例) であった。プラセボ群に有害事象は認められなかった。有害事象の発現割合はミソプロストール800 µg群が最も高かった。発現した有害事象の重症度は全て軽度であり、処置を要する有害事象は認められなかった。2例以上に発現した有害事象は、ミソプロストール800 µg群で下痢66.7% (4/6例)、軟便33.3% (2/6例)、異常子宮出血33.3% (2/6例)、ミソプロストール200 µg群で上腹部痛33.3% (2/6例)、頭痛33.3% (2/6例) であった。ミソプロストール400 µg群で2例以上に発現した有害事象は認められなかった。発現した

有害事象はいずれの事象も副作用と判断された。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

② 日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験（LPI002-02試験）

日本人及び外国人健康成人を対象に、ミソプロストールを単回バツカル投与したときの安全性及び薬物動態の検討を目的とした非盲検用量漸増試験を国内1施設で実施した。用法・用量は、同一被験者にミソプロストール200 µg、400 µg及び800 µgをそれぞれ単回バツカル投与し、各用量の投与の間に2日間以上の休薬期間を設定した（目標症例数：日本人及び外国人各12例）。組み入れられた日本人24例及び外国人19例のうち、日本人12例及び外国人12例に治験薬が投与し、治験薬が投与された全例を安全性解析対象集団とした（のべ症例数として、ミソプロストール200 µg投与時は24例（日本人12例及び外国人12例）、ミソプロストール400 µg投与時は23例（それぞれ12例及び11例）、ミソプロストール800 µg投与時は22例（12例及び10例[※]））。

※ミソプロストール400 µg投与前に同意撤回により外国人1例が、ミソプロストール800 µg投与前に有害事象により外国人1例が、それぞれ中止した。

有害事象の発現割合は、日本人及び外国人でそれぞれ、ミソプロストール200 µg投与時は16.7%（2/12例）及び25.0%（3/12例）、ミソプロストール400 µg投与時は8.3%（1/12例）及び72.7%（8/11例）、ミソプロストール800 µg投与時は66.7%（8/12例）及び50.0%（5/10例）であった。その内訳は、ミソプロストール200 µg群の日本人に認められた有害事象は血中クレアチニンホスホキナーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各8.3%（1/12例）であった。白人の2例以上に認められた有害事象は下腹部痛25.0%（3/12例）及び頭痛16.7%（2/12例）であった。ミソプロストール400 µg群の日本人に認められた有害事象は下腹部痛8.3%（1/12例）であった。白人の2例以上に認められた有害事象は下腹部痛63.6%（7/11例）、悪心36.4%（4/11例）、異常感27.3%（3/11例）、血圧低下18.2%（2/11例）であった。ミソプロストール800 µg群で、日本人の2例以上に認められた有害事象は下痢41.7%（5/12例）、そう痒症25.0%（3/12例）、下腹部痛16.7%（2/12例）であった。白人の2例以上に認められた有害事象は、下腹部痛、下痢及び悪寒が各30.0%（3/10例）、異常感20.0%（2/10例）であった。重度の有害事象は認められず、ほとんどの有害事象が軽度であった。

ミソプロストール200 µg群では、日本人に副作用は認められなかった。白人の2例以上に認められた副作用は下腹部痛25.0%（3/12例）であった。ミソプロストール400 µg群で、日本人に認められた副作用は下腹部痛8.3%（1/12例）であった。白人の2例以上に認められた副作用は下腹部痛63.6%（7/11例）、悪心36.4%（4/11例）、異常感27.3%（3/11例）、血圧低下18.2%（2/11例）であった。ミソプロストール800 µg群で、日本人の2例以上に認められた副作用は悪心41.7%（5/12例）、そう痒症25.0%（3/12例）、下腹部痛16.7%（2/12例）であった。白人の2例以上に認められた副作用は、下腹部痛、下痢及び悪寒が各30.0%（3/10例）、異常感20.0%（2/10例）であった。重度の副作用は認められず、ほとんどの副作用が軽度であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はミソプロストール400 µg投与時の外国人1例（下腹部痛、悪心及び異常感）に認められ、いずれの事象も治験薬と因果関係ありと判断された。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

ミフェプリストンとミソプロストールの順次投与

国内第III相試験 (LP010試験) ¹⁰⁾

目的	主目的： 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 200 mg 経口投与とミソプロストール 800 µg バッカル投与の順次投与の有効性を検証する。 副次目的： 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
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">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	<ul style="list-style-type: none">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、薬剤による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 200 mg を経口投与後、ミソプロストール 800 µg をバッカル投与し、ミフェプリストンとミソプロストールによる人工妊娠中絶の有効性及び安全性を検討した非盲検、前向き、多施設共同試験である。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され、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妊娠 63 日以下（ミフェプリストン投与日 Day 1 の時点で治験担当医師により経膈超音波検査で確認された妊娠期間が 63 日以下）の子宮内妊娠が確認された被験者に対し、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 200 mg 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 µg（200 µg 錠 4 錠、単回）をバッカル投与した（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。

	<p>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た。治験担当医師は、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 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。</p> <p>なお、本試験では、妊娠継続（経膈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搔把）による外科的介入を行った。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。</p> <p>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。</p> <div data-bbox="459 884 1396 1317" data-label="Diagram"> </div> <p>LPI001：ミフェプリストン、LPI002：ミソプロストール</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>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、経膈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。）</p>
<p>副次評価項目</p>	<p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血 (modified 出血量評価チャート (PBAC) スコア) ・ 下腹部痛 (数値的評価スケール (NRS))
解析方法	<p>すべての有効性評価項目の統計解析では、両側 95%CI を使用した。有効性は FAS に基づいて解析した。</p> <p>主要評価項目の解析：主要評価項目は、ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後 24 時間までに、人工妊娠中絶が成功した被験者の割合とした。主要評価項目の主解析では、人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は、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。</p> <p>Spitz らの報告¹¹⁾によると、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 64.0%、ミフェプリストン投与後 14 日目 (Day 15) の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は 85.4%であった。国内で実施する本試験の症例数として、当該報告も参考にして、ミソプロストール投与後 24 時間の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合を 65%、閾値有効率を 50%、有意水準を 5%、検出力を 90%、脱落率 5%を仮定して、実施可能な 120 例とした。なお、この症例数で、安全性も十分に評価できると判断した。日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会及び女性医療ネットワークのメンバーらで構成されたアドバイザリーボードで、国内では、薬剤による人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は 24 時間で少なくとも 50%あれば医療現場に受け入れられるだろうという専門家らの見解が得られ、それに基づき閾値有効率を 50%に設定した。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。</p> <p>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。</p> <p>副次評価項目の解析では、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。</p> <p>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が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。</p> <p>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を算出し図示した。</p> <p>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。</p>

① 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±3.449 kg/m² (範囲：16.2~34.3 kg/m²)、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。

② 有効性の結果

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 ^a	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: 人工妊娠中絶が成功した被験者数

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、本治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

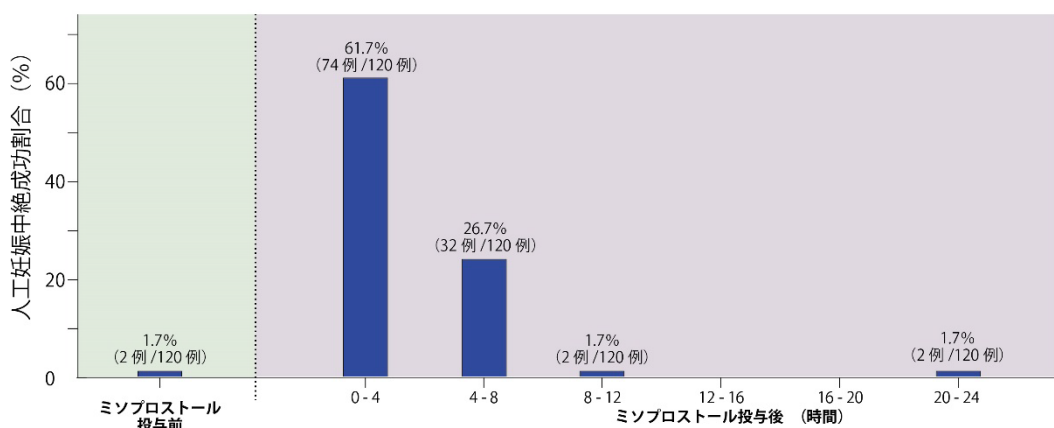
FAS 120例のうち、ミソプロストールを投与されなかった被験者は、ミソプロストール投与前に人工妊娠中絶成功が認められた2例であった。この2例を除いた118例を対象に解析を行った結果、ミソプロストール投与からミソプロストール投与後24時間以内に人工妊娠中絶成功が認められた被験者は118例中110例であり、人工妊娠

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

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。

■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）



■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

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

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

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

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の部分集団解析（FAS）

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 : 人工妊娠中絶が成功した被験者数

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83.3%と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歳以下、30歳以上）、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例の内訳は、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

し外科的処置が行われた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が行われた1例、及び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が中止された4例であった。

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	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

③ 安全性の結果

■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) 及び膣出血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	ミソプロストールと 因果関係あり	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 (%)	n (%)	n (%)
副作用	13 (10.8)	40 (33.3)	45 (37.5)
血液およびリンパ系障害	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・全身障害および投与部位 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)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)
子宮出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
膣出血	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。

■注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として「出血」、「下腹部痛」、「感染症」、「悪心」、「嘔吐」を評価した。

● 出血

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、膣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）及び腔出血（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

器官別大分類 基本語	N = 120			
	LPI001 to LPI002 n (%)	LPI002 to Discharge n (%)	Discharge to Follow-up n (%)	Trial Period n (%)
注目すべき有害事象 「出血」	0 (0.0)	2 (1.7)	5 (4.2)	6 (5.0)
血液およびリンパ系 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)
生殖系および乳房障 害	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (3.3)
異常子宮出血 ^a	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。
LPI001 to LPI002：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
LPI002 to Discharge：ミソプロストール投与から退院までの期間
Discharge to Follow-up：退院からフォローアップ来院終了までの期間
Trial Period：Day 1 からフォローアップ来院終了までの期間
a：MedDRA Ver 22.0 の不正子宮出血は、MedDRA/J Ver24.0 PT 異常子宮出血に読み替えた。

● 下腹部痛

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

器官別大分類 基本語	N = 120			
	LPI001 to LPI002 n (%)	LPI002 to Discharge n (%)	Discharge to Follow-up n (%)	Trial Period 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 下腹部痛	3 (2.5) 3 (2.5)	12 (10.0) 12 (10.0)	24 (20.0) 24 (20.0)	36 (30.0) 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。
 LPI001 to LPI002: 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
 LPI002 to Discharge: ミソプロストール投与から退院までの期間
 Discharge to Follow-up: 退院からフォローアップ来院終了までの期間
 Trial Period: Day 1 からフォローアップ来院終了までの期間

● 感染症

「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。

● 悪心

「悪心」の発現割合は8.3% (10/120例)であり、重度の「悪心」は認められず、いずれの事象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「悪心」

も認められなかった。副作用として報告された「悪心」の発現割合は6.7% (8/120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「悪心」の発現割合は3.3% (4/120例)、ミソプロストールと因果関係ありと判断された「悪心」の発現割合は4.2% (5/120例) であった。

「悪心」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、22.157±19.8940時間、平均持続時間は24.595±20.8918時間であった。ミソプロストール投与後に「悪心」を発現した5例の発現までの平均時間は1.010±1.2809時間、平均持続時間は3.937±2.0264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「悪心」を発現した6例の発現までの平均時間は7.411±7.4511時間、平均持続時間は37.711±12.1802時間であった。

● 嘔吐





「嘔吐」の発現割合は20.8% (25/120例) であり、重度の「嘔吐」は認められず、いずれの事象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「嘔吐」も認められなかった。副作用として報告された「嘔吐」の発現割合は10.8% (13/120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「嘔吐」の発現割合は5.0% (6/120例)、ミソプロストールと因果関係ありと判断された「嘔吐」の発現割合は8.3% (10/120例) であった。

「嘔吐」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、31.656±14.0835時間、平均持続時間は11.605±14.3416時間であった。ミソプロストール投与後に「嘔吐」を発現した16例の発現までの平均時間は1.415±0.7824時間、平均持続時間は1.298±2.7662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「嘔吐」を発現した14例の発現までの平均時間は21.307±10.0536時間、平均持続時間は14.120±13.0587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^a

項目	パッドへの出血の付着				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30 mL) を使用した。

【試験期間中のmodified PBACスコア】

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

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
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】

- 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例に子宮出血がみられ、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^a

	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)

	例数	平均値±標準偏差	中央値(最小値, 最大値)
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

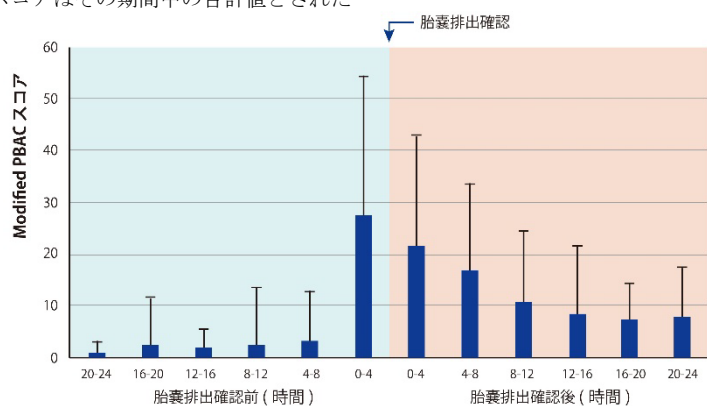
● 胎嚢排出確認前後 :

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、出血量は少なく、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^a

	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



平均値±標準偏差

※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】

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

項目(単位)	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 [1](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】

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はなくて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は経験したことのない最大の痛み)の評価を時間とともに記録した。

【試験期間中のNRS】

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

期間	N = 120	
	n	
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】

- 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の下腹部痛のNRSの経時的推移

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^a

	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)

	例数	平均値±標準偏差	中央値(最小値, 最大値)
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

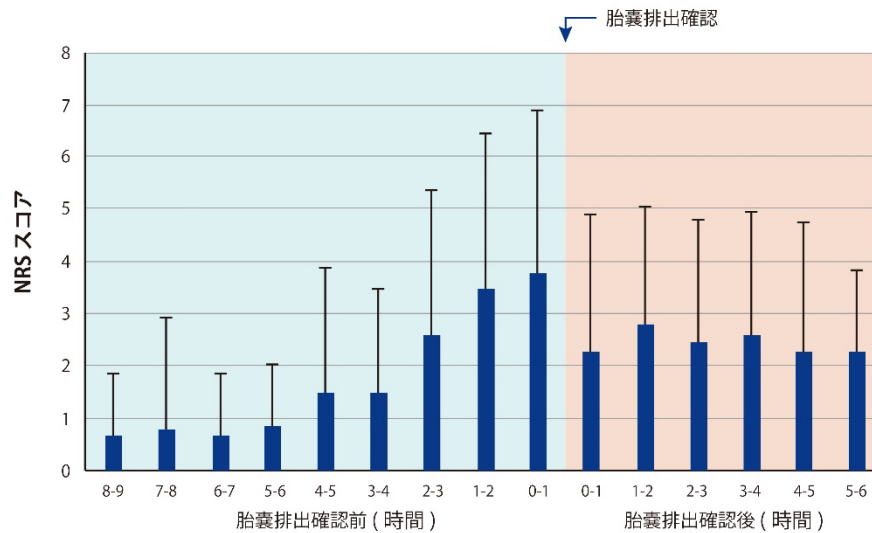
● 胎嚢排出確認前後の下腹部痛のNRSの経時的推移

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^a

	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±2.25	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



平均値±標準偏差

※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】

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。

下腹部痛が開始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

期間	N=120		
	下腹部痛が開始した被験者		
	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)

期間	N=120		
	下腹部痛が開始した被験者		
	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例と最も多くみられ、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^a

	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】

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 (\pm 標準偏差) は24.835 \pm 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 \pm 1.0844時間、平均持続時間は26.754 \pm 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 (\pm 標準偏差) は42.485 \pm 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 \pm 1.4854時間、平均持続時間は5.987 \pm 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 (\pm 標準偏差) は44.808 \pm 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 \pm 1.4340時間、平均持続時間は2.853 \pm 3.5014時間であった。

下腹部痛の発現時間及び持続時間

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 (標準偏差)	24.835 (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 (標準偏差)	42.485 (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 (標準偏差)	44.808 (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 [1] (時間)	n	39
	平均値 (標準偏差)	1.966 (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 [1] (時間)	n	65
	平均値 (標準偏差)	2.416 (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 [1] (時間)	n	33
	平均値 (標準偏差)	2.020 (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 (標準偏差)	26.754 (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 (標準偏差)	5.987 (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 (標準偏差)	2.853 (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。

① 鎮痛剤の予防投与

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。

② 下腹部痛に対する鎮痛剤の投与

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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

市販直後調査

実施期間	販売開始後 6 ヶ月
評価、報告の予定時期	市販直後調査終了から 2 ヶ月以内

一般使用成績調査

目的	日常診療における使用実態下において、本剤の投与を受けた者を対象として、重度の子宮出血、感染症の発現状況を把握し、発現割合が国内臨床試験と比べ同程度であるかを確認する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重度の出血 ・ 感染症
調査方法	連続調査方式（本調査に協力が得られた施設において、契約症例数に到達するまで全症例を登録する）
調査対象	本剤の投与を受けた者
調査予定例数	400 例
観察期間	ミソprostool投与後1週間程度。妊娠中絶が未達の場合及び異常な子宮出血（量の多い出血が続いている又は血塊が認められている）や感染がある場合には、転帰を確認する。
調査実施予定期間	販売開始 4 ヶ月後から 3 年間（予定）
登録予定期間	2 年間（予定）

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当なし

2. 薬理作用

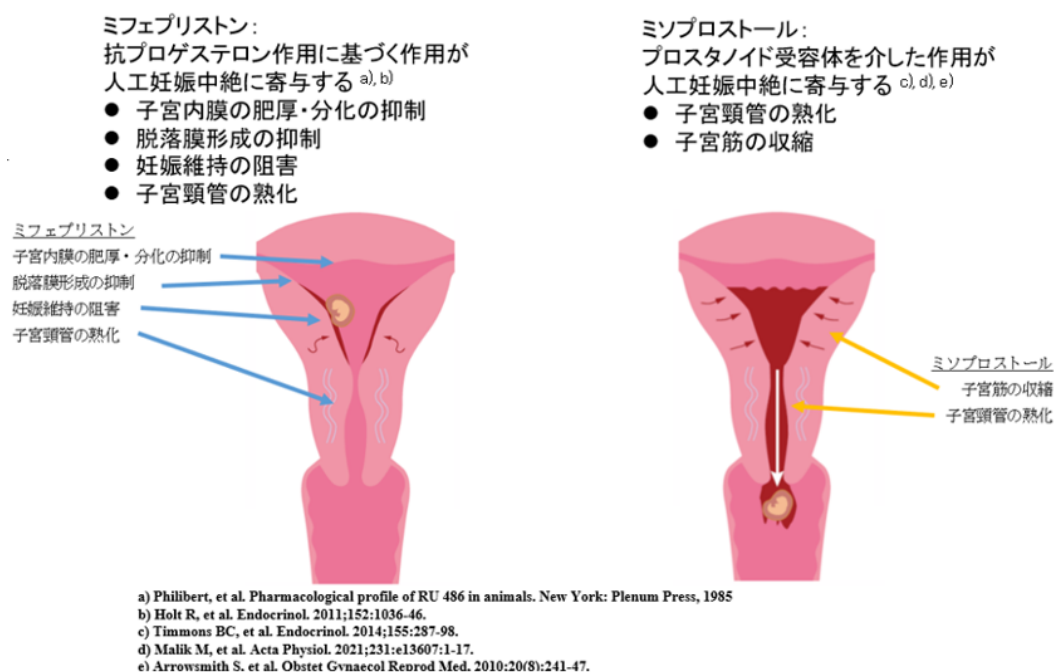
(1) 作用部位・作用機序

ミフェプリストン

プロゲステロン受容体（PR）、グルココルチコイド受容体（GR）及びアンドロゲン受容体（AR）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^{2),3)}。また、抗エストロゲン様作用を示す⁴⁾。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^{5),6)}。

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⁷⁾。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^{7),8),9)}。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

ミフェプリストン

① ステロイドホルモン受容体における*in vitro*相互作用

ステロイドホルモン受容体に対するミフェプリストンの相対結合親和性（RBA）については数多くの文献でデータが報告されている^{12),13),14),15),16)}。

これらのデータを総合的に評価すると、ミフェプリストンにはウサギ子宮PR及びラット胸腺GRに対する高い親和性はあるが（RBAはそれぞれ530及び300）、ラット前立

腺ARに対する親和性はやや低く（RBAは13又は23）、マウス子宮エストロゲン受容体（ER）及びラット腎臓鉍質コルチコイド受容体（MR）に対してはほとんど親和性がない（RBAは<0.1）ことが示されている。ミフェプリストンはPRの立体構造を変化させ、プロゲステロン拮抗作用を示す。また、PRとの結合の特性を詳細に解析したところ、^[3H]-ミフェプリストンはウサギ子宮由来PRとヒト組み換えPRとでほぼ同様のRBA及び50%阻害濃度（IC₅₀）を示した。

② *In vivo*抗プロゲステロン作用

ミフェプリストンのプロゲステロン拮抗作用について、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ及びサルを用いて、性周期、排卵、子宮内膜、脱落膜反応、妊娠維持、分娩及び子宮頸管熟化への影響を検討した^{5),17)}。いずれの試験でもプロゲステロン様刺激作用は認められなかった。

• 性周期に対する作用

Sprague-Dawley系（SD）ラット（投与量：1～30 mg/kg）^{5),12)}及びカニクイザル（投与量：25、50又は75 mg/動物）⁵⁾にミフェプリストンを単回経口投与したところ、それぞれ3 mg/kg及び50 mg/動物以上の投与量で性周期の乱れを誘発した。

ラットにミフェプリストンを0.25又は1 mg/kg/日の投与量で3週間反復経口投与し10日以内に性周期の停止が認められた（0.3 mg/kg/日以上）が、投与中止後2～3週間で性周期は徐々に回復した¹⁸⁾。交尾行動、受胎能、分娩及び児動物の出生児数、発育・発達への影響はみられなかった。

• 排卵に対する作用（かっこ内はミフェプリストン投与量）

NZB×NZW マウス（単回皮下投与量：0.4又は1 mg/動物）¹⁹⁾、標準偏差ラット（単回経口投与量：0.5～8 mg/動物、単回皮下投与量：0.5～4 mg/動物）^{20),21)}及びNew Zealand Whiteウサギ（10 mg/kg/日、3日間皮下投与）²²⁾を用いて検討したところ、弱い排卵抑制作用がマウスで0.4 mg/動物、ラットは経口投与の場合4 mg/動物、ウサギは10 mg/kg/日で認められた。ラットに皮下投与（4 mg/動物）した場合は、排卵ラット数の減少はわずかであった。ラットに単回皮下投与（1 mg/kg）した追加試験では、排卵ラット数及び排卵数の減少はわずかであった。

• 子宮内膜反応に対する作用

卵巣切除したSDラットにミフェプリストンを3～30 mg/kg/日で3日間経口投与し、プロゲステロン投与による子宮内膜ミトコンドリアの容積密度の増加を用量に関連して抑制し、10 mg/kg/日以上では完全に阻害した^{5),12)}。

エストラジオールで前処置した未成熟New Zealandウサギにプロゲステロンを5日間皮下投与し、試験8日から4日間ミフェプリストンを0.3～20 mg/kg/日で経口投与し、試験12日に検査した^{5),12)}ミフェプリストンはプロゲステロンの子宮内膜反応を用量に関連

して抑制した。

- 脱落膜反応に対する作用

試験 1～4日目にエストラジオールの0.2 µgを4日間皮下投与した雌Swissマウス（1群5例）に試験5～13日にプロゲステロン（150 mg/kg/日：皮下投与）及びミフェプリストンの経口投与（1～100 mg/kg/日）を行った。試験14日に子宮脱落膜反応を評価したところ、ミフェプリストンはプロゲステロンによる子宮脱落膜反応を30 mg/kg/日で80%、100 mg/kg/日では100%阻害した。

卵巣切除したSDラットにプロゲステロンを10日間皮下投与し、同時にミフェプリストンを0.3～10 mg/kg/日を10日間経口投与した^{5),12)}。投与5日目に子宮に刺激を与えて誘発した試験11日の脱落膜反応は、ミフェプリストンの3及び10 mg/kg/日投与により完全に抑制された。

- 着床に対する作用（かっこ内はミフェプリストン投与量及び投与期間）

CF-1マウス（100 mg/kg/日を妊娠1～2日に2日間経口投与）、Swiss-Rockefellerマウス（0.1 mg/動物を妊娠2～4日に反復皮下投与）^{23),24)}、SDラット（妊娠1～2日又は4日に1～3 mg/動物で皮下投与）²⁵⁾、Wistarラット（妊娠1～2日に2.5～10 mg/kgで皮下投与）²⁶⁾、Wistarラット（妊娠9日に4 mg/kg以上の単回経口投与）²⁷⁾及びアカゲザル（推定排卵日の2日後に2 mg/kg以上の単回皮下投与）^{28),29),30),31),32)}で着床阻害作用が認められた。

- 妊娠動物に投与したときの作用

C3H/HeNマウスの妊娠12～14日のいずれか1日に0.05～0.25 mg/動物でミフェプリストンを単回皮下し、投与後24時間以内に出産が認められた³³⁾。

妊娠8日に卵巣切除したSDラットにプロゲステロン（皮下投与）及び1～20 mg/kg/日のミフェプリストン（経口投与）をそれぞれ4日間投与後、投与5日目（妊娠12日）に解剖したところ、ミフェプリストンにより妊娠が中絶し、5 mg/kg/日以上で完全に着床物が消失した^{5),12)}。

SDラットの妊娠1～18日のいずれかの日にフェプリストンを単回経口投与し、2 mg/kgでは妊娠8～12日の投与で流産が、10 mg/kgでは妊娠3～18日の投与で流産が、30 mg/kgでは妊娠2～18日の投与で着床阻害又は流産がみられた。100 mg/kgでは妊娠1～18日のいずれの日にも投与しても着床阻害又は流産が認められた⁵⁾。

雌SDラットの妊娠6～8日に2～8 mg/kg/日のミフェプリストンを3日間反復経口投与もしくは妊娠6日に12又は16 mg/kgで単回経口投与し、8 mg/kg/日の反復投与又は16 mg/kgの単回投与で完全流産が認められた³⁴⁾。

雌Wistarラットの妊娠4、7又は10日に10 mg/kgのミフェプリストンを単回皮下投与し、いずれの投与日においても妊娠中絶が認められた³⁵⁾。

雌モルモットの妊娠43及び44日の2日間、3、10及び30 mg/動物/日のミフェプリストンを反復皮下投与し、すべての群で用量に関連して流産がみられた³⁶⁾。

Hartleyモルモットの妊娠4～28日に10 mg/動物/日の投与量で、ミフェプリストンを毎日反復皮下投与したところ、妊娠動物数は減少した（対照群で13/19例に対し1/19例³⁷⁾。

イヌの妊娠32日からミフェプリストンを2.5 mg/kg/回の投与量で1日2回、計9回経口投与し、投与3.5～4.5日（投与7～9回）で全胎児が流産した³⁸⁾。

妊娠23～26日のカニクイザルに0.5又は5 mg/kg/日のミフェプリストンを4日間経口投与し、それぞれ2/5及び4/5例の流産がみられた³⁹⁾。

以上、ミフェプリストンを妊娠中の動物に投与すると、一部で流産、胚損失などの人工妊娠中絶作用が認められたが、妊娠が継続し、正常分娩した動物では胎児や出生児に形態的、生理学的異常は認められなかった。

- 分娩への影響

妊娠20日のWistarラットに2.5 mg/kgのミフェプリストンを単回皮下投与した結果、投与24時間以内に全例が早産した⁴⁰⁾。早産の誘発はナプロキセンの併用投与により抑制されたことから、早産の機序にプロスタグランジン（PG）が関与していることが示唆された。

妊娠末期（妊娠160日）のカニクイザルにミフェプリストンを25 mg/動物で単回経口投与した⁴¹⁾。ミフェプリストン単独投与では子宮頸管の拡張がみられたが、子宮収縮及び早産誘発はみられず、オキシトシンとの併用投与により早産を誘発した。

- 子宮頸管熟化作用

マウスのPTB（早期出産：pre-term birth）モデルを用いて、ミフェプリストンの影響を検討した。ミフェプリストン50 µgを妊娠15日のマウスにPG合成阻害剤存在下に皮下投与すると24時間以内に100%流産（7/7例）し、この時、マウス子宮頸管の拡張性は顕著に増大した⁷⁾。妊娠14日のマウスにミフェプリストン0.5 mgを皮下投与し、プロゲステロン作用を遮断すると投与13～16時間で流産（PTB）が起きたが、投与12時間後に子宮頸部重量は増加し、コラーゲン線維の密度低下、妊娠末期に子宮頸部で増加するタンパク遺伝子の増幅がみられた⁸⁾。また、SDラットの妊娠15日又は21日にミフェプリストンを3 mg/動物で単回皮下投与し、子宮頸部の引っ張り強度が統計学的に有意に低下した⁴²⁾。対照群ではコラーゲンの線維が密にみられたが、妊娠15日のミフェプリストン投与群では線維構造がみられず、面積比でも統計学的に有意な減少がみられた。コラーゲナーゼ分解に関わるMMP-2タンパク量も子宮頸部において妊娠15日投与群で有意に増加した。これらの結果はミフェプリストン投与により子宮頸管熟化が進行したことを示唆している。

③ ミフェプリストン代謝物の薬理作用

- 代謝物のプロゲステロン受容体への結合

ミフェプリストンの代謝物であるRU42633（モノ脱メチル化体）、RU42848（ジ脱メ

チル化体)及びRU42698(水酸化体)のヒトPRへの結合性並びにウサギPR及びラットGRに対する結合性を検討した^{17),43)}。その結果、未変化体と比較して代謝物ではヒト及びウサギPRへの結合は弱く、ラットGRへの結合はモノ脱メチル体で未変化体と同様であったが、他の代謝物の結合は低かった。

- 代謝物の流産誘発作用

ミフェプリストンを妊娠9日のラットに投与したところ流産が誘発された(100%有効用量[ED100]:3 mg/kg)⁴³⁾。しかし、代謝物RU42633、RU42848、及びRU42698の流産誘発作用は弱いか、認められなかった(ED100 \geq 10 mg/kg)。

ミソプロストール

ミソプロストールは、それ自体も薬理作用を示すが、体内では速やかに遊離酸SC-30695(活性代謝物)に代謝されて薬理作用を発揮する。しかし、それ以降の代謝物(β 及び又は ω 酸化体)に薬理活性はみられていない。

① 受容体結合

- マウス及びラットのプロスタノイド受容体への結合

ミソプロストールはEP3受容体に特異的に結合し、ラットのEP3受容体よりもマウスのEP3受容体に優先的に結合した⁴⁴⁾。

- ヒト子宮プロスタノイド受容体への結合及び子宮収縮への影響

ミソプロストールはEP3受容体に特異的に結合するが、ヒトの妊娠及び非妊娠子宮標本を用いて、ミソプロストールによる収縮を検討した⁴⁵⁾。ミソプロストールの低濃度ではEP3を介した収縮が、高濃度ではEP2を介した収縮抑制が示されている。

② モルモットの子宮収縮作用

ミソプロストールは、モルモットの単離子宮組織に*in vitro*でEP3受容体を介して収縮を誘発した⁴⁶⁾。50%有効濃度(EC₅₀)は妊娠の段階によって異なり、妊娠6日では40nM(15.3 ng/mL)、妊娠50日では27 nM(10.3 ng/mL)であった。妊娠後期のモルモットから採取した組織では妊娠初期の子宮よりも感受性が高かった。

③ マウス早期出産(pre-term birth: PTB)モデルにおける子宮頸管熟化作用

妊娠15日のマウスに10 μ gのミソプロストールを腔内投与し、6時間後に子宮頸部を摘出した。子宮頸部軟化(子宮頸管熟化)がみられたが、リポポリサッカライドとPG合成阻害剤を同時に投与した場合は子宮頸管熟化がみられず、炎症性PTBにおけるPGの関与が示唆された⁷⁾。

④ 異性体の薬理作用

ミソプロストールは4つの異性体（SC-30248、SC-30249、SC-30422、及びSC-30423）から構成されている⁴⁷⁾。主な活性はSC-30249に由来しており、イヌへの静脈内投与ではミソプロストールとSC-30249は同等の胃酸分泌抑制作用を示すが、他の異性体の胃へ作用は弱かった。マウスにおける下痢誘発試験においてもSC-30249が最も高い活性を示した。ミソプロストールによる胃酸分泌抑制作用及び下痢誘発作用のいずれもSC-30249の作用によるものであることが示唆されている。

ミフェプリストンとミソプロストール

① *In vivo*妊娠中絶作用

- ラットにおける妊娠中絶作用

妊娠12～14日のラットにミフェプリストン（50 mg/kg）を3日間経口投与し、最終投与の2時間後にミソプロストール（0.3 mg/kg）を経口投与したところ、100%流産した⁴⁸⁾。

- サルにおける妊娠中絶作用

カニクイザルを用いて、ミフェプリストンとミソプロストール又はメトトレキサートの併用投与による妊娠中絶作用を検討した⁴⁹⁾。その結果、妊娠早期（妊娠32日まで）にミフェプリストンを20 mg筋肉内投与し、24～48時間後に麻酔下にミソプロストール200 µgをバックル投与する方法が、効果及び安全性が高く、推奨できる投与方法であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

ミフェプリストン

① 単回投与（LPI001-01試験）⁵⁰⁾

日本人の健康閉経女性24例にミフェプリストン200、400又は600 mg単回投与時の薬物動態パラメータ及び血漿中ミフェプリストン未変化体濃度推移は以下のとおりであった。

ミフェプリストンを空腹時単回投与した時の血漿中ミフェプリストン未変化体のC_{max}は3用量間で明らかな差がなく、AUC_{0-t}は200 mgと400 mgで同程度であり、600 mgで増加した。t_{1/2}及びt_{max}は用量増加に伴い延長した。ミフェプリストン単回経口投与時の血漿中ミフェプリストン未変化体の薬物動態パラメータに明らかな用量比例性はみられなかった。

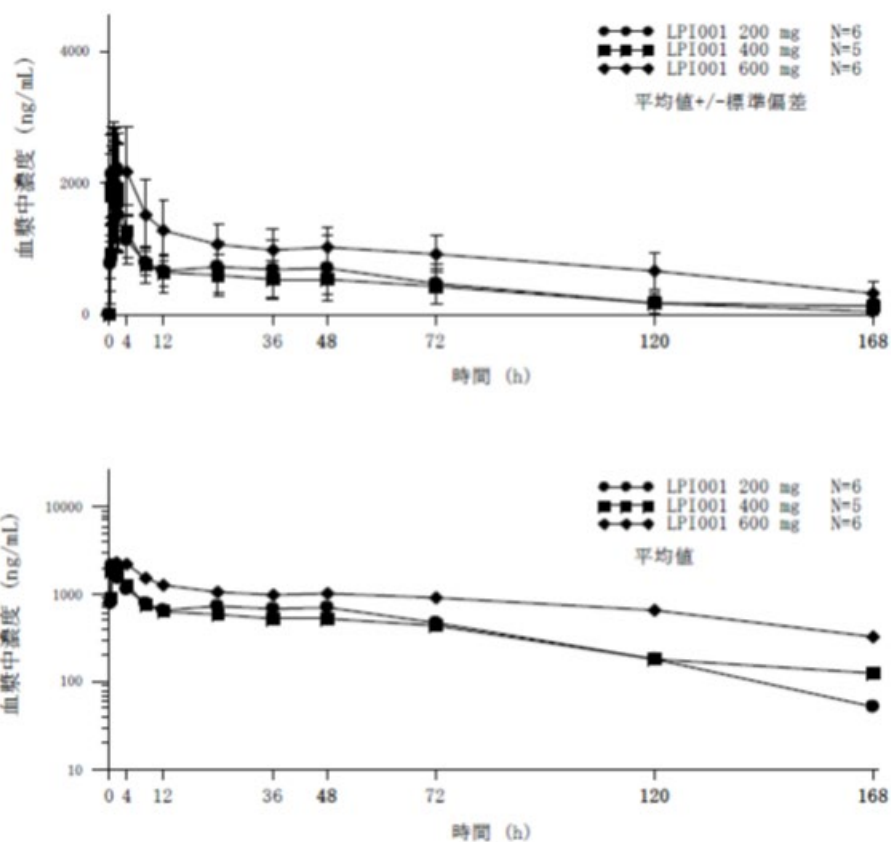
ミフェプリストン単回投与時の
血漿中ミフェプリストン未変化体の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng•h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
ミフェプリストン 200 mg N=6	n	6	6	6	6
	平均値 ^{※1}	2209.4772	73867.6027	0.750	34.3187
	標準偏差 ^{※2}	690.46881	37730.15216	0.50, 1.50	5.38130
ミフェプリストン 400 mg N=5	n	5	5	5	5
	平均値 ^{※1}	2092.5116	67195.7810	1.250	57.0851
	標準偏差 ^{※2}	953.75109	37838.83172	0.50, 1.75	19.24645
ミフェプリストン 600 mg N=6	n	6	6	6	6
	平均値 ^{※1}	2593.5763	144656.2777	2.000	70.1570
	標準偏差 ^{※2}	440.11827	46922.21492	1.25, 4.00	41.17954

N：被験者数、n：解析に用いた被験者数

※1：t_{max}は中央値、※2：t_{max}は最小値、最大値

ミフェプリストン単回投与時の
血漿中ミフェプリストン未変化体濃度推移（空腹時）



② 単回投与（LPI001-02試験）⁵¹⁾

日本人及び白人の健康成人女性各12例にミフェプリストン50、100及び200 mgを単回経口投与したときの薬物動態を比較した。

• ミフェプリストン未変化体

ミフェプリストン50 mg単回経口投与時の血漿中ミフェプリストン未変化体の C_{max} （平均値±標準偏差）は日本人 1140 ± 477 ng/mL、白人は 1430 ± 451 ng/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ 14100 ± 6770 及び 18300 ± 11300 ng•h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 25.82 ± 7.38 及び 26.59 ± 9.50 時間、 t_{max} (中央値)はそれぞれ1.00及び0.75時間であった。ミフェプリストン50 mg単回経口投与時の血漿中ミフェプリストン未変化体の薬物動態プロファイルは日本人及び白人で大きく異ならなかった。

ミフェプリストン100 mg単回経口投与時の血漿中ミフェプリストン未変化体の C_{max} （平均値±標準偏差）は日本人 1350 ± 501 ng/mL、白人は 1720 ± 576 ng/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ 22500 ± 10600 及び 29000 ± 18200 ng•h/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 31.03 ± 9.59 及び 30.38 ± 9.00 時間、 t_{max} (中央値)はそれぞれ0.75及び0.75時間であった。ミフェプリストン100 mg単回経口投与時の血漿中ミフェプリストン未変化体の薬物動態プロファイルは日本人及び白人で大きく異ならなかった。

ミフェプリストン200 mg単回経口投与時の血漿中ミフェプリストン未変化体の C_{max}

(平均値±標準偏差)は日本人1340±452 ng/mL、白人は2000±700 ng/mL、AUC_{0-t}はそれぞれ28400±12600及び50600±27800 ng•h/mL、t_{1/2}はそれぞれ29.72±9.18及び31.91±10.17時間、t_{max}(中央値)はそれぞれ0.88及び0.75時間であった。ミフェプリストン200 mg単回経口投与時の血漿中ミフェプリストン未変化体の薬物動態プロファイルは日本人及び白人で大きく異ならなかった。

ミフェプリストン200 mg単回投与時の薬物動態パラメータと血漿中ミフェプリストン未変化体濃度推移は以下のとおりであった。

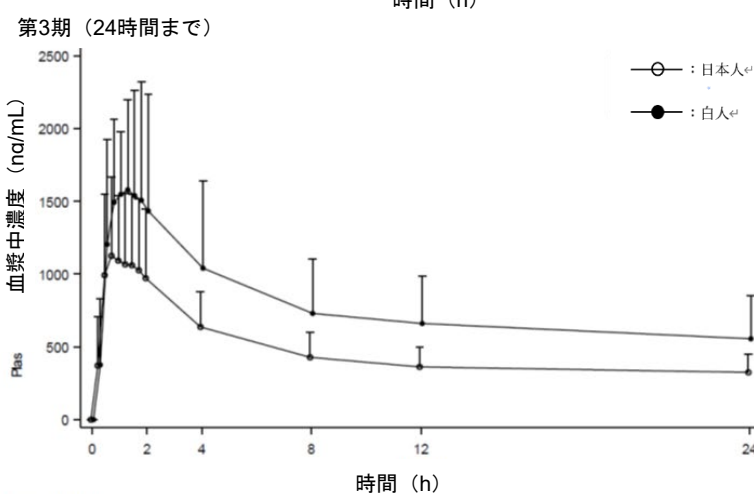
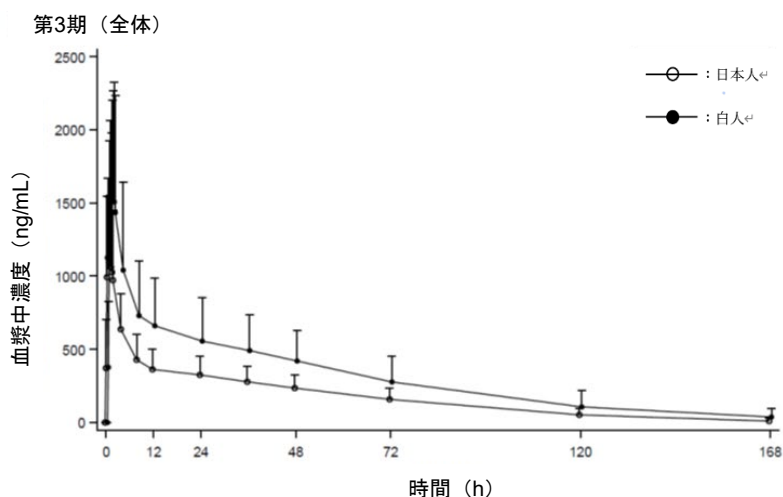
**ミフェプリストン200 mg単回投与時の
血漿中ミフェプリストン未変化体の薬物動態パラメータ**

		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng•h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
日本人 N=12	n	12	12	12	11
	平均値※1	1340	28400	0.88	29.72
	標準偏差※2	452	12600	0.50, 4.00	9.18
白人 N=12	n	11	11	11	11
	平均値※1	2000	50600	0.75	31.91
	標準偏差※2	700	27800	0.50, 1.75	10.17

N：被験者数、n：解析に用いた被験者数

※1：t_{max}は中央値、※2：t_{max}は最小値, 最大値

ミフェプリストン200 mg単回投与時の 血漿中ミフェプリストン未変化体濃度推移



用量 : 200 mg、平均値+SD

日本人12例

白人11例 (ただし、120時間 : 10例、168時間 : 10例)

定量下限未満の濃度は0とした

ミフェプリストンを空腹時単回経口投与時の血漿中ミフェプリストン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} はいずれの用量においても日本人と白人との間で大きな違いは認められなかった。 C_{max} 及び AUC_{0-t} についてそれぞれ混合効果モデルを用いた解析では、 C_{max} 及び AUC_{0-t} はいずれもすべての用量で日本人及び白人の最小二乗平均の差の95%CIは1を含み、人種間で統計学的な有意差は認められなかった。

● 血漿中ミフェプリストン未変化体の薬物動態の用量間比較

日本人の血漿中ミフェプリストン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} (幾何平均値)は、50~200 mgの用量範囲で用量比を下回って増加し、50 mgから100 mgでの増加と比べ、100 mgから200 mgでは緩やかだった。白人の血漿中ミフェプリストン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} は50~200 mgの用量範囲で用量漸増に伴い増加傾向にあった。日本人及び白人の血漿中ミフェプリストン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} について、50~200 mgの用量漸増に伴う推移は大きく異なるものではなかった。

- 主要代謝物RU42633

ミフェプリストン50 mg単回経口投与時の血漿中RU42633の C_{max} （平均値±標準偏差）は日本人1010±359 ng/mL、白人は912±155 ng/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ32000±11200及び31700±15300 ng•h/mLであった。

ミフェプリストン100 mg単回経口投与時の血漿中RU42633の C_{max} は日本人1250±432 ng/mL、白人は1210±289 ng/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ48300±14800及び50100±26300 ng•h/mLであった。

ミフェプリストン200 mg単回経口投与時の血漿中RU42633の C_{max} は日本人1400±388 ng/mL、白人は1520±440 ng/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ62900±17900及び80200±33800 ng•h/mLであった。

ミフェプリストン50、100及び200 mg単回経口投与時の血漿中RU42633の薬物動態プロファイルは日本人及び白人で大きく異ならなかった。

- 主要代謝物RU42698

ミフェプリストン50 mg単回経口投与時の血漿中RU42698の C_{max} （平均値±標準偏差）は日本人216±61.5 ng/mL、白人は255±52.2 ng/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ4440±1800及び6590±3710 ng•h/mLであった。

ミフェプリストン100 mg単回経口投与時の血漿中RU42698の C_{max} は日本人241±80.5 ng/mL、白人は326±68.6 ng/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ6610±2800及び10000±5800 ng•h/mLであった。

ミフェプリストン200 mg単回経口投与時の血漿中RU42698の C_{max} は日本人279±93.1 ng/mL、白人は402±118 ng/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ9250±4290及び17600±9090 ng•h/mLであった。

ミフェプリストン50、100及び200 mg単回経口投与時の血漿中RU42698の薬物動態プロファイルは日本人及び白人で大きく異ならなかった。

- 主要代謝物RU42848

ミフェプリストン50 mg単回経口投与時の血漿中RU42848の C_{max} （平均値±標準偏差）は日本人251±72.6 ng/mL、白人は254±45.0 ng/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ19100±7670及び21700±8500 ng•h/mLであった。

ミフェプリストン100 mg単回経口投与時の血漿中RU42848の C_{max} は日本人401±156 ng/mL、白人は430±98.9 ng/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ30800±11800及び36300±13200 ng•h/mLであった。

ミフェプリストン200 mg単回経口投与時の血漿中RU42848の C_{max} は日本人602±250 ng/mL、白人は584±178 ng/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ48400±21900及び56600±20200 ng•h/mLであった。

ミフェプリストン50、100及び200 mg単回経口投与時の血漿中RU42848の薬物動態プロファイルは日本人及び白人で大きく異ならなかった。

ミソプロストール

① 単回投与 (LPI002-01試験) ⁵²⁾

日本人の健康閉経女性を対象にミソプロストール200、400及び800 µg単回バツカル投与時の薬物動態を評価した。

ミソプロストールを空腹時単回バツカル投与時の血漿中ミソプロストール遊離酸の C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量増加に伴い増加した。 t_{max} は投与群間で差は認められず、 $t_{1/2}$ は用量増加に伴い延長した。ミソプロストール単回経口投与時の薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC_{0-t}) に用量比例性が認められた。

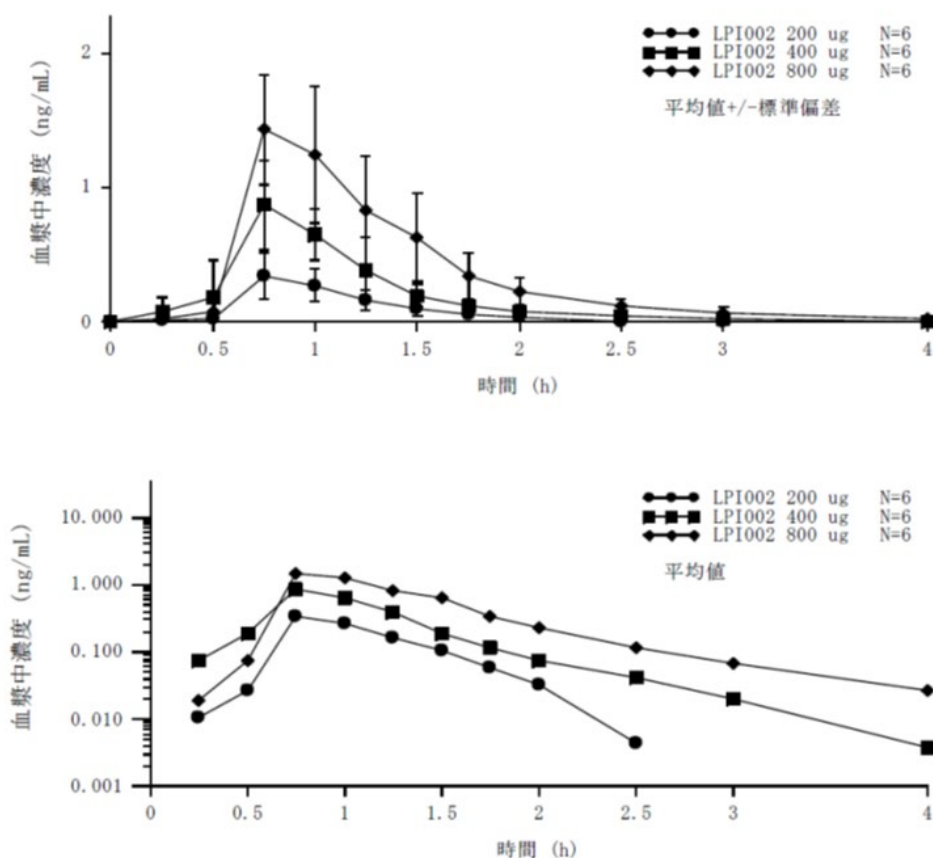
ミソプロストール単回投与時の薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
ミソプロストール 200 µg N=6	n	6	6	6	6
	平均値 ^{※1}	0.354020	0.252061	0.792	0.378241
	標準偏差 ^{※2}	0.1693299	0.1060831	0.75, 1.00	0.0795220
ミソプロストール 400 µg N=6	n	6	6	6	6
	平均値 ^{※1}	0.930573	0.674585	0.750	0.571761
	標準偏差 ^{※2}	0.2943072	0.2619743	0.75, 1.00	0.2485001
ミソプロストール 800 µg N=6	n	6	6	6	6
	平均値 ^{※1}	1.440050	1.367930	0.750	1.053796
	標準偏差 ^{※2}	0.4310366	0.4776271	0.75, 1.00	0.7416251

N: 被験者数、n: 解析に用いた被験者数

※1: t_{max} は中央値、※2: t_{max} は最小値、最大値

ミソプロストール単回投与時の
血漿中ミソプロストール遊離酸濃度推移 (空腹時)



② 単回投与 (LPI002-02試験) ⁵³⁾

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 µg単回バツカル投与時の薬物動態を評価した。

ミソプロストール200 µg単回バツカル投与時の血漿中ミソプロストール遊離酸のC_{max}は、日本人 0.428±0.164 ng/mL、白人 0.395±0.175 ng/mL、AUC_{0-t}はそれぞれ 0.254±0.0513及び0.237±0.0656 ng•h/mL、t_{max} (中央値)はそれぞれ0.75及び0.75時間、t_{1/2}はそれぞれ0.38±0.07及び0.37±0.10時間であった。ミソプロストール200 µg単回バツカル投与時の薬物動態プロファイルは日本人及び白人で同様であった。

ミソプロストール400 µg単回バツカル投与時の血漿中ミソプロストール遊離酸のC_{max}は、日本人0.876±0.328 ng/mL、白人0.763±0.243 ng/mL、AUC_{0-t}はそれぞれ0.624±0.180及び0.511±0.100 ng•h/mL、t_{max} (中央値)はそれぞれ0.75及び0.75時間、t_{1/2}はそれぞれ0.84±0.33及び0.57±0.22時間であった。ミソプロストール400 µg単回バツカル投与時の薬物動態プロファイルは日本人及び白人で同様であった。

ミソプロストール800 µg単回バツカル投与時の血漿中ミソプロストール遊離酸のC_{max}は、日本人1.51±0.468 ng/mL、白人1.32±0.459 ng/mL、AUC_{0-t}はそれぞれ1.25±0.303及び1.08±0.202 ng•h/mL、t_{max} (中央値)はそれぞれ0.75及び0.75時間、t_{1/2}はそれぞれ0.96±0.21及び0.83±0.41時間であった。ミソプロストール800 µg単回バツカル投与時の薬物動態プロファイルは日本人及び白人で同様であった。

以上より、ミソプロストール200、400及び800 µgを単回バツカル投与後、ミソプロストール遊離酸のC_{max}及びAUC_{0-t}は、日本人及び白人ともに投与量に比例して増加した。用量漸増に伴うC_{max}及びAUC_{0-t}の推移は日本人及び白人で同様であった。

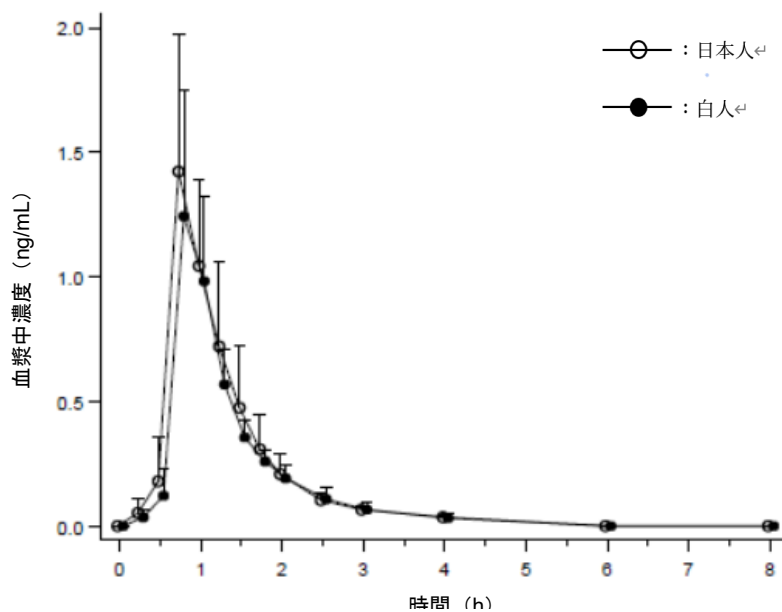
**ミソプロストール800 µg単回投与時の
血漿中ミソプロストール遊離酸の薬物動態パラメータ**

		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng•h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
日本人 N=12	n	12	12	12	12
	平均値 ^{※1}	1.51	1.25	0.75	0.96
	標準偏差 ^{※2}	0.468	0.303	0.75, 1.00	0.21
白人 N=10	n	10	10	10	10
	平均値 ^{※1}	1.32	1.08	0.75	0.83
	標準偏差 ^{※2}	0.459	0.202	0.75, 1.00	0.41

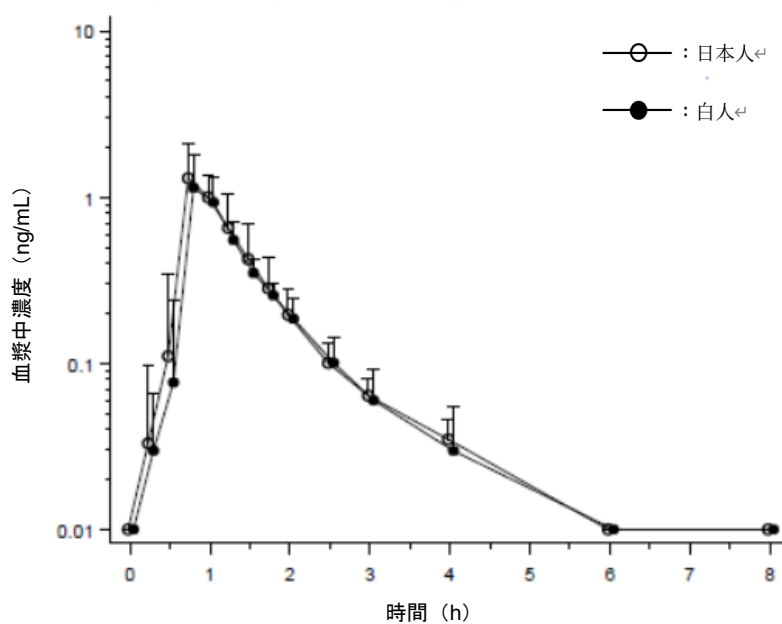
N：被験者数、n：解析に用いた被験者数

※1：t_{max}は中央値、※2：t_{max}は最小値、最大値

ミソプロストール800 µg単回投与時の血漿中ミソプロストール遊離酸濃度推移



平均値+SD
定量下限未満の濃度は0とした



幾何平均値+SD
日本人12例
白人10例
定量下限未満の濃度は0とした

ミソプロストールを空腹時単回バツカル投与時の血漿中ミソプロストール遊離酸の C_{max} 及び AUC_{0-t} はいずれの用量においても日本人と白人との間で同様であり、用量に比例して増加した。 C_{max} 及び AUC_{0-t} についてそれぞれ混合効果モデルを用いた解析では、 C_{max} 及び AUC_{0-t} はいずれもすべての用量で日本人及び白人の最小二乗平均の差の95%CIは1を含み、人種間で統計学的な有意差は認められなかった。

ミソプロストール遊離酸の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、200~800 µgの用量範囲で日本人及び白人ともに投与量に比例して増加した。用量漸増に伴う C_{max} 及び AUC_{0-t} の推移は日本人

及び白人で同様であった。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

ミフェプリストン

① 食事の影響 (LPI001-01試験)⁵⁰⁾

日本人の健康閉経女性6例にミフェプリストン200 mgを空腹時単回経口投与、投与後14日間以上の休薬期間を経た後、食後30分に単回経口投与し食事の影響を評価した。ミフェプリストン200 mg単回経口投与時の血漿中ミフェプリストン未変化体の薬物動態に対する食事の影響について線形混合モデルを用いて解析した結果、幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）（両側90%CI）は、 C_{max} が1.0286（90%CI: 0.8495-1.2455）、 AUC_{0-t} が0.8983（90%CI: 0.6674-1.2091）であった。 C_{max} 及び AUC_{0-t} はいずれも空腹時投与と食後投与で大きな違いは認められなかった。3種類の主要代謝物についても、 C_{max} 及び AUC_{0-t} はいずれも空腹時投与と食後投与で大きな違いは認められなかった。食事はミフェプリストン200 mg単回経口投与時の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

② CYP3A4阻害薬（イトラコナゾール）との薬物相互作用 (LPI001-04試験)⁵⁴⁾

外国人の健康成人女性18例にCYP3A4阻害薬であるイトラコナゾールをミフェプリストン200 mgと併用投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討した。ミフェプリストン単独投与時に対するミフェプリストンとイトラコナゾール併用投与時のミフェプリストン未変化体の C_{max} は1.47倍（幾何平均値の比（併用投与／単独投与）1.471（90%CI: 1.367-1.583））、 AUC_{0-inf} は2.58倍（幾何平均値の比2.581（90%CI: 2.268-2.936））増加した。

ミフェプリストン200 mg単回経口投与において、CYP3A4阻害薬のイトラコナゾール併用投与時に血漿中ミフェプリストン未変化体及び主要代謝物RU42633及びRU42698の曝露量は単独投与時と比べ増加した。（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）

③ CYP3A4誘導薬（リファンピシン）との薬物相互作用 (LPI001-05試験)⁵⁵⁾

外国人の健康成人女性18例にCYP3A4誘導薬であるリファンピシンをミフェプリストン200 mgと併用投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討した。ミフェプリストン単独投与時に対するミフェプリストンとリファンピシン併用投与時のミフェプリストン未変化体の C_{max} は0.58倍（幾何平均値の比（併用投与／単独投与）0.5831（90%CI: 0.5380-0.6320））、 AUC_{0-inf} は0.17倍（幾何平均値の比0.1737（90%CI: 0.1478-0.2042））減少した。

ミフェプリストン200 mg単回経口投与において、CYP3A4誘導薬のリファンピシン併用投与時に血漿中ミフェプリストン未変化体、主要代謝物RU42633及びRU42698の曝

露量は単独投与時と比べ減少した。（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ミフェプリストン

ノンコンパートメント解析（LPI001-02試験）

ミソプロストール

ノンコンパートメント解析（LPI002-02試験）

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

ミフェプリストン

日本人の健康成人女性各12例にミフェプリストン50、100及び200 mg^{*}を単回経口投与したときの λ_z （平均値±標準偏差）は 0.0291 ± 0.0088 、 0.0244 ± 0.0076 及び 0.0251 ± 0.0064 /hであった（※200 mg単回経口投与時は消失相が認められなかった1例を解析から除外したため11例であった）（LPI001-02試験⁵¹⁾）。

ミソプロストール

日本人の健康成人女性各12例にミソプロストール200、400及び800 µgを単回経口投与したときの λ_z （平均値±標準偏差）は 1.882 ± 0.3526 、 0.9841 ± 0.4643 及び 0.7580 ± 0.2005 /hであった（LPI002-02試験⁵³⁾）。

(4) クリアランス

ミフェプリストン

日本人の健康成人女性各12例にミフェプリストン50、100及び200 mg^{*}を単回経口投与したときのCL/F（平均値±標準偏差）は 3.6 ± 1.3 、 4.6 ± 2.0 及び 7.6 ± 3.1 L/hであった（※200 mg単回経口投与時は消失相が認められなかった1例を解析から除外したため11例であった）（LPI001-02試験⁵¹⁾）。

ミソプロストール

日本人の健康成人女性各12例にミソプロストール200、400及び800 µgを単回経口投与したときのCL/F（平均値±標準偏差）は 767.4 ± 149.4 、 646.4 ± 143.5 及び $643.7 \pm$

140.6 L/hであった (LPI002-02試験⁵³⁾)。

(5) 分布容積

ミフェプリストン

日本人の健康成人女性各12例にミフェプリストン50、100及び200 mg^{*}を単回経口投与したときのV_z/F (平均値±標準偏差) は127±32.7、189±57.0及び311±123 Lであった (※200 mg単回経口投与時は消失相が認められなかった1例を解析から除外したため11例であった) (LPI001-02試験⁵¹⁾)。

ミソプロストール

日本人の健康成人女性各12例にミソプロストール200、400及び800 µgを単回経口投与したときのV_z/F (平均値±標準偏差) は418±104、758±285及び898±290 Lであった (LPI002-02試験⁵³⁾)。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

ミフェプリストン

ミフェプリストン20 mg投与後、絶対バイオアベイラビリティは69%である⁵⁶⁾。(外国人データ)

ミソプロストール

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

ミフェプリストン

該当資料なし

ミソプロストール

出産間近の外国人健康成人女性10例を対象に、ミソプロストール25 µgを単回経腔投与したとき、投与7時間後におけるミソプロストール遊離酸の母体血漿中濃度に対する臍帯静脈血漿中濃度の比（中央値（四分位範囲））は1.40（0.91～2.13）であり、母体血漿中濃度に対する絨毛間隙中濃度の比（中央値（四分位範囲））は0.49（0.15～3.41）であった⁵⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

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600 mg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200 mg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⁵⁸⁾。（外国人データ）

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600 µg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^{59),60)}。（外国人データ）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ミフェプリストン

該当資料なし

（ラット）

雌雄SDラット（1群5例）に³H]-ミフェプリストン5 mg/kgを単回経口投与し、ミフェプリストンの組織内分布試験を実施した結果^{43),61)}、総放射能濃度は最初の測定時点である投与30分後までに血管外に広く分布し、大多数の組織内濃度が血漿中濃度よりも高かった。特に肝臓及び消化管で高濃度であったが、腎周囲脂肪、副腎、すい臓、皮下脂肪及び腎臓でも比較的高濃度であり、雌では生殖組織（卵巣、卵管、子宮、腔）における組織内濃度も比較的高かった。濃度は低かったが、脳にも放射能濃度は検出され、ミフェプリストンは血液脳関門を通過することが示された。多くの組織内放射能濃度は、投与24時間後までに、投与30分後のレベルに比べて顕著に減少（1/15～1/140に低下）した。例外は赤血球であり、放射能濃度は投与30分後のレベルに比べて雄で半分、雌で1/4の低下にとどまった。

ミソプロストール

該当資料なし

(ラット)

[³H]-ミソプロストールを用いてラット（系統、例数不明）に経口投与し、組織内分布試験を実施した結果⁶²⁾、組織内濃度が高かった組織（投与量、投与後測定時間など詳細不明）は、大腸、小腸、胃、肝臓及び腎臓で、組織中濃度／血漿中放射能濃度比は5.7～73.1であった。他のすべての組織の血漿中放射能濃度比は1未満であった。放射能は投与24時間以内にほぼ消失し、残留の放射能濃度はトリチウム水に起因するものであった。

(6) 血漿蛋白結合率

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 α 1-酸性糖タンパク（AAG）及びアルブミンであった⁶³⁾。

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⁶²⁾。

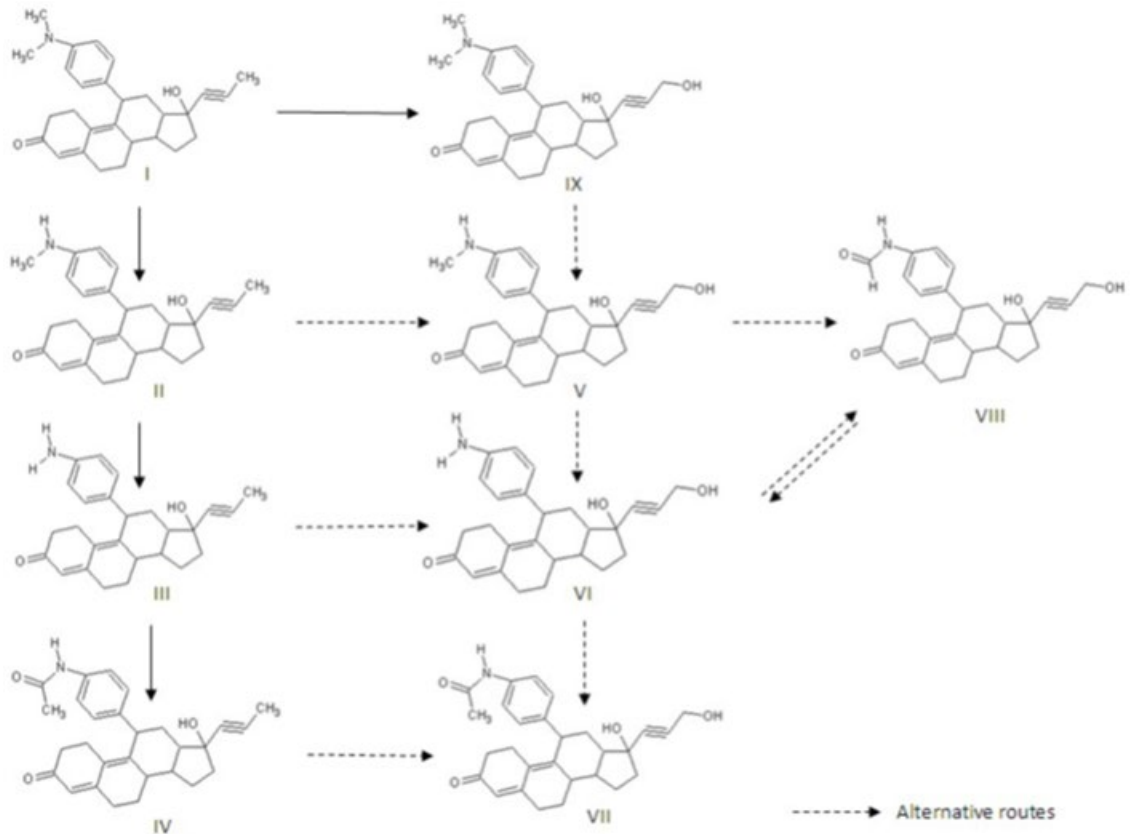
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ミフェプリストン

ミフェプリストンをラットに静脈内投与し、主たる排泄経路である胆汁と血漿の代謝物を同定した⁴³⁾。ラットにおけるミフェプリストン（化合物I）の代謝経路を以下に示す。主たる代謝経路はN-脱メチル化及び22位の水酸化であり、二次的にN-脱メチル基のアセチル化（化合物IV）が想定された。サルでも主たる代謝経路はN-脱メチル化及び22位の水酸化であり代謝経路はラットと同様であったが、最も多い胆汁中代謝物はN-脱メチル化体、N-アセチル化体（化合物IV）及び22位水酸化されたアセチル化代謝物（化合物VII）であった。ヒト血漿中においても、ミフェプリストンの脱メチル化体（化合物II及びIII）及び22位の水酸化体（化合物VI）が確認され、ヒトにおいても主たる代謝経路は同じであることが確認された。

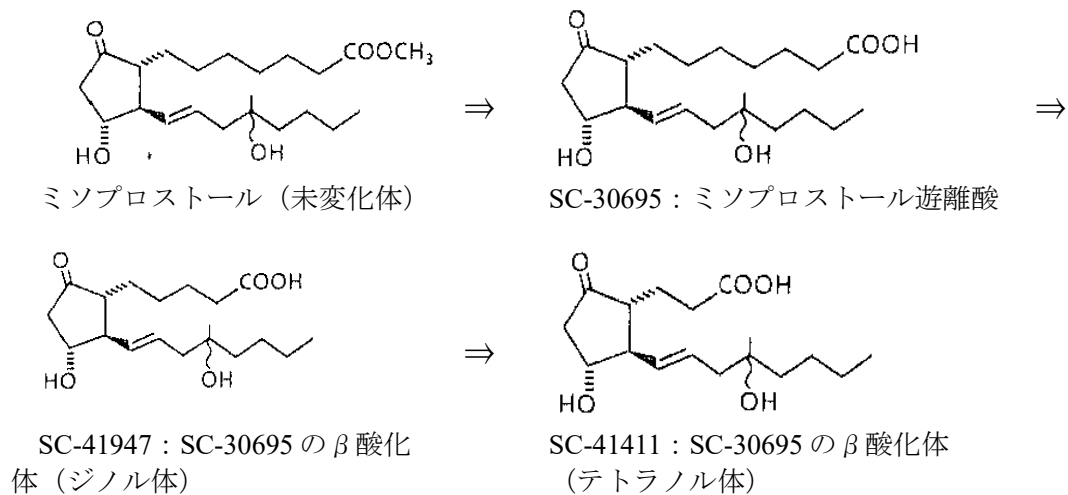
ラットにおけるミフェプリストンの推定代謝経路



ミソプロストール

ミソプロストールは血漿中で速やかにミソプロストール遊離酸に代謝され、その後、プロスタグランジンや脂肪酸の異化と同様に、 α 側鎖の β 酸化、 β 側鎖の ω 酸化、プロスタグランジンF類縁体への還元等によって代謝される⁶⁴。

ミソプロストールの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ミフェプリストン

① *In vitro*代謝

100 µg/mLのミフェプリストンとヒトの肝S9画分を37°Cで0～60分間培養し、*in vitro*で脱メチル化体及び水酸化体の生成を認めた⁶⁵⁾。

ミフェプリストンのヒト肝ミクロソームの*in vitro*代謝試験⁶⁶⁾では、ミフェプリストンは脱メチル化され、みかけの平均ミカエリス定数 (K_m) 及び最大反応速度 (V_{max}) 値はそれぞれ10.6µM及び4920 pmol/min/mg proteinであることが確認された。また、ミフェプリストンの水酸化の K_m 及び V_{max} 値はそれぞれ9.9 µM及び610 pmol/min/mg proteinであった。CYP3A4の基質であるプロゲステロン及びミダゾラムは最大77%までミフェプリストンの代謝物形成を阻害した。他のアイソザイム (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP2E1) はミフェプリストン代謝には影響しなかった。CYP3A4は、ヒト肝ミクロソームにおいて、ミフェプリストンの脱メチル化及び水酸化を主に触媒するアイソザイムであった。

② 酵素阻害

CYP分子種に対する阻害：

ヒト遺伝子組換えCYP3A4及びテストステロン (CYP3Aの基質) を用いて、CYP3A4に対するミフェプリストンの阻害作用を検討した結果⁶⁷⁾、ミフェプリストンはCYP3A4に対して不可逆的な阻害作用を示し、 K_i 値は4.7 µmol/Lであった。ミフェプリストンは、CYP1A、CYP2B、CYP2D6及びCYP2E1に対して不可逆的阻害は示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19に対するミフェプリストンの代謝酵素活性阻害作用について検討した⁶⁸⁾。その結果、ミフェプリストンはCYP2C8及びCYP2C9の代謝酵素活性に対して阻害作用 (IC_{50} 値は2.63及び6.63 µmol/L) を示したが、CYP2C19に対しては阻害作用を示さなかった (>10.0 µmol/L)。また、ヒトCYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19に対するミフェプリストンの阻害は競合的阻害であった。

③ 酵素誘導

ヒト肝細胞を用いてCYP3Aに対する誘導能を検討した結果⁶⁹⁾、ヒトCYP3Aのメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) (Northern blot法) が誘導されることを示した。

ミソプロストール

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ミフェプリストン

ラット、サルとも経口吸収率は75%と高かったが、絶対的生物学的利用率はラットで39%、サルで15%と低く、初回通過効果が示唆された。

ミソプロストール

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ミフェプリストン

未変化体と比較して代謝物（脱メチル化体、水酸化体、Nアセチル化体）ではヒト及びウサギPRへの結合は弱く、ラットGRへの結合はモノ脱メチル体で未変化体と同様であったが、他の代謝物の結合は低かった。

ミフェプリストンを妊娠9日のラットに投与したところ1 mg/kg以上から流産が誘発されたが、代謝物の流産誘発作用は未変化体より弱い、認められなかった（ED100 \geq 10 mg/kg）。

ミソプロストール

該当資料なし

7. 排泄

ミフェプリストン

³H-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⁵⁶⁾。
（外国人データ）

ミソプロストール

³H-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⁶²⁾。（外国人データ）

8. トランスポーターに関する情報

ミフェプリストン

- ① ヒトMDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kの輸送活性に対するミフェプリストンの*in vitro*阻害作用⁷⁰⁾

トランスポーターを介する薬物相互作用試験として、代表的トランスポーターである多剤耐性蛋白1（MDR1）、乳癌耐性蛋白（BCRP）、有機アニオントランスポーターポリペプチド1B1及び1B3（それぞれ、OATP1B1及びOATP1B3）、有機アニオントランスポーター1及び3（それぞれOAT1及びOAT3）、有機カチオントランスポーター2（OCT2）、多剤・毒素排出トランスポーター1及び2-K（それぞれMATE1及びMATE2-K）の輸送活性に対するミフェプリストンの阻害作用をそれぞれ評価した。その結果、ミフェプリストンは、MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2及びMATE1を介した輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀値は、それぞれ6.98、8.21、2.64、1.36、7.75及び1.85 μ mol/Lと算出された。一方、ミフェプリストンは、OAT1、OAT3及びMATE2-Kを介した輸送に対して阻害作用を示さず、IC₅₀値は10.0 μ mol/L以上と推定された。ミフェプリストンは、MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2及びMATE1に対して阻害作用を示したが、OAT1、OAT3及びMATE2-Kに対しては阻害作用を示さなかった。

- ② *In vitro*におけるヒトMDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kによるミフェプリストンの輸送⁷¹⁾

代表的トランスポーターであるMDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kに対するミフェプリストンの基質活性を評価した。その結果、ミフェプリストンは、MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kに対して基質となる可能性がないことが明らかとなった。

ミソプロストール

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

- (1) 高齢者

該当資料なし

- (2) 肝機能障害者（外国人データ）

ミフェプリストン

外国人の中等度の肝機能障害を有する8例及び正常肝機能を有する8例にミフェプリストン200 mgを単回経口投与し、ミフェプリストンの薬物動態に及ぼす肝機能の影響を検討した⁷²⁾。中等度の肝機能障害を有する被験者にミフェプリストン200 mgを単回経口投与時のミフェプリストン未変化体、主要代謝物RU42633及びRU42698のC_{max}は正常肝機能を有する被験者と比べいずれも約50%低下した。ミフェプリストン未変化体及び主要代謝物RU42633のAUC_{0-inf}はそれぞれ43%及び50%減少しており、曝露量は半分まで減少することが示された。また、中等度肝機能障害を有する被験者では、ミフェプリストン未変化体、主要代謝物RU42633及びRU42698のt_{1/2}は約2倍に延長したため、%AUC_{extra}が30%を超えた被験者が半数以上であった。

有害事象は、正常肝機能を有する被験者には認められず、中等度の肝機能障害を有する被験者1例にミフェプリストンとの因果関係ありと判断された腭出血のみであった。重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められず、中等度の肝機能障害を有する被験者においてもミフェプリストンの忍容性は良好であり、特に懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。本試験で得られた結果に基づき、中等度の肝機能障害を有する女性に対し、ミフェプリストン200 mg単回経口投与した際、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。（「VIII. 6. (3)肝機能障害患者」の項参照）

**中等度肝機能障害者及び肝機能正常者におけるミフェプリストン未変化体及び
主要代謝物RU42633及びRU42698の薬物動態パラメータ**

パラメータ	肝機能障害者		肝機能正常者		幾何平均値 の比	90%CI Interval of Ratio
	n	幾何平均値	n	幾何平均値		
ミフェプリストン未変化体						
AUC _{0-inf} (h•mg/L)	3	53.03	8	93.38	0.57	(0.38, 0.86)
C _{max} (mg/L)	7	1.17	8	2.37	0.49	(0.34, 0.71)
RU42633						
AUC _{0-inf} (h•mg/L)	3	72.54	8	146.06	0.50	(0.34, 0.72)
C _{max} (mg/L)	7	0.66	8	1.66	0.40	(0.29, 0.54)
RU42698						
AUC _{0-inf} (h•mg/L)	2	N.C.	7	N.C.	N.C.	N.C.
C _{max} (mg/L)	7	0.25	8	0.53	0.47	(0.33, 0.65)

N.C. : 算出不能、n : 解析に用いた被験者数

肝機能障害がミフェプリストンの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の自然対数変換値について分散分析 (ANOVA) を実施した。

ミソプロストール

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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. 警告内容とその理由

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]

（解説）

1.1 本剤の有効性、安全性を確保するために重要な情報（中絶が達成されない場合があることやそのときの処置等、重度の子宮出血や感染症が現れることがあること、中絶の成否確認のための来院や異常が認められた場合の対応方法等）について、治療に先立ち、患者に十分説明し同意を得てから投与が開始されることが必要であるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

1.2 本剤投与後の重度の子宮出血について、海外では、失神が生じた症例、救急搬送、外科的処置、輸血が必要となった症例があったこと、及び本剤投与後の感染症について、海外市販後において敗血症に至り死亡した症例が報告されていること等を踏まえ、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患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が必要であることから、企業中核安全性情報を参考に設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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 E₁ 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]

（解説）

- 2.1 本剤の成分による過敏症の既往歴のある者に本剤を投与した場合、過敏症反応を起こす可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。
- 2.2 プロスタグランジンE₁誘導体制剤による過敏症の既往歴のある者に本剤を投与した場合、過敏症反応を起こす可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。
- 2.3 ポルフィリン症の患者は、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ため、企業中核安全性情報を参考に設定した。
- 2.4 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ため、全身性又は吸入の副腎皮質ステロイドを投与中の患者においてはステロイドの効果の減弱による状態の悪化や離脱状態の発現が懸念されるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。
- 2.5 本剤の投与により子宮出血が発現するが、重度の子宮出血のおそれがあるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。
- 2.6 抗凝固薬との併用により、本剤による子宮出血の程度が悪化するおそれがあるため、併用しないように、企業中核安全性情報を参考に設定した。
- 2.7 抗血小板薬との併用により、本剤による子宮出血の程度が悪化するおそれがある

るため、併用しないように、企業中核安全性情報を参考に設定した。

- 2.8 強い及び中程度のCYP3A誘導剤はミフェプリストンの血中濃度を低下させ、有効性が減弱するおそれがあるため、併用しないように、企業中核安全性情報を参考に設定した。
- 2.9 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類C）を対象とした臨床試験は実施していないが、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ため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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を1時間に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。

（解説）

- 8.1 本剤投与後の重度の子宮出血について、海外では、失神が生じた症例、救急搬送、外科的処置、輸血が必要となった症例があったこと、及び本剤投与後の感染症について、海外市販後において敗血症に至り死亡した症例が報告されていること等を踏まえ、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患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が必要であることから、企業中核安全性情報を参考に設定した。
- 8.2 国内第Ⅲ相試験において、全ての被験者で下腹部痛が認められたこと、及び当該試験では、殆どの被験者でミソプロストール投与日のミソプロストール投与前に鎮痛剤が投与されており、下腹部痛は一般的に月経痛に用いられる鎮痛剤で管理可能であったことから、設定した。

- 8.3 本剤の有効性、安全性を確保するために重要な情報（来院日、異常時、緊急時に対応するための連絡方法、本剤による治療に伴う出血等のリスク及び医療機関に連絡する際の目安、人工妊娠中絶不成功のリスク、人工妊娠中絶が不成功で妊娠の継続を希望した場合の胎児へのリスク）について、治療に先立ち、患者に十分説明し同意を得てから投与が開始されることが必要であるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。
- 8.3.1 母体保護法において、人工妊娠中絶は母体保護法指定医師のみが実施できるとされており、本剤の投与を受ける者は処方医療機関を受診する必要があることから、設定した。
- 8.3.2 本剤（ミフェプリストン、ミソプロストール）投与後の対応の緊急性の判断は母体保護法指定医師等の医療従事者によること、及び緊急と判断された場合に速やかに適切な処置が受けられる状況が必要と考えることから、設定した。
- 8.3.3 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及び一定程度の出血が発現しても中絶が成功しているとは限らないことから、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来院が必要であること。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1週間を目途に来院し、超音波検査により胎嚢排出を確認することが必要であることから、企業中核安全性情報を参考に設定した。
- 8.3.4 国内第Ⅲ相試験において、全ての被験者で下腹部痛が認められたこと、及び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を踏まえ、安全確保の観点から設定した。
- 8.3.5 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及び一定程度の下腹部痛や出血が発現しても中絶が成功しているとは限らないことから、企業中核安全性情報を参考に設定した。
- 8.3.6 国内第Ⅲ相試験において、全ての被験者で子宮出血が認められた。また、海外において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ことから、企業中核安全性情報を参考に、医療機関に連絡する目安を示した。
- 8.3.7 本剤投与後の子宮出血に関連して失神に至った症例も報告されていることを踏まえ、本剤投与に際して、安全確保の観点から、本剤の投与を受ける者に説明される必要があることから、本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち患者に説明する事項等に関する注意喚起を設定した。
- 8.3.8 国内第Ⅲ相試験において、副作用として報告された「感染症」はなかった。一方、海外では敗血症、中毒性ショック症候群が発現し、死亡例が報告されていることから、企業中核安全性情報を参考に設定した。
- 8.3.9 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ことから、設定した。
- 8.3.10 国内第Ⅲ相試験において、ミフェプリストン錠200 mgとミソプロストールバ

ッカル錠800 µg (200 µg×4錠) の順次投与が成功した被験者の割合の高い人工妊娠中絶法であることが示され、これら2剤を同梱したパック製剤を提供する。したがって、妊娠63日(9週0日)以下の者が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とした。

- 8.3.11 国内第Ⅲ相試験において、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の割合は、1.7% (2/120例)であった。ミソプロストールを投与する前の胎嚢排出は稀であり、2%前後の症例に発生すると考えられる。ほとんどの場合、処置は必要なく、経過観察により子宮内の遺残は自然に排出されるが、子宮内容物の遺残がある可能性があり、子宮内遺残物の排出を促すためにはミソプロストールの投与も可能とし、胎嚢だけでなく子宮内遺残物の排出が確認されたと医師が判断した場合には、ミソプロストールを投与しないことも選択可能とした。
- 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) を装着している状態で本剤を投与すると、ミソプロストールの子宮収縮作用が妨げられ本剤の効果が得られないおそれがあること、及びミソプロストールの子宮収縮作用により子宮損傷のおそれがあるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。
- 8.5 本剤による人工妊娠中絶の過程でRh (D) 陰性の者がD抗原に感作された場合の次回以降の妊娠分娩に及ぼす影響に鑑み、企業中核安全性情報を参考に設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

本剤による人工妊娠中絶は出血を伴い、まれに重度の出血が発現する。重度の貧血のある患者は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ため、本剤の投与の適否を慎重に判断することを、企業中核安全性情報を参考に設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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]

（解説）

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）を対象とした臨床試験は実施していないが、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ため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

（解説）

本剤による人工妊娠中絶が未達成で、本剤の投与を受ける者が妊娠の継続を希望した場合のデータは限られている。ミフェプリストンによる先天異常は明確になっていないが、海外において、服用した妊婦に先天異常の報告があることから記載した。ミソプロストールについては、海外の論文において先天異常のリスクが増加するという報告があるため記載した。

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できていないが、胎児奇形の発現は認められなかった。企業中核安全性情報を参考に設定した。

(6) 授乳婦

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]

(解説)

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ため、企業中核安全性情報を参考に設定した。しかしながら、ミフェプリストンは乳汁中への分泌は測定限界未満であったこと、ミソプロストールは経口投与後5時間で乳汁中から消失したことから、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮して授乳の継続又は中止を検討することを記載した。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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）	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。

<p>プラスグレル塩酸塩（エフィエント） チカグレロル（プリリント） シロスタゾール（プレター） イコサペント酸エチル（エバデール） 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]</p>		
<p>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（ミコブティン） カルバマゼピン（テグレート） 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]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>

(2) 併用注意とその理由

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
<p>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]</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>弱い CYP3A 誘導剤 モダフィニル等</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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</p>	<p>これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。</p>	<p>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。</p>

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 プレドニゾン、メチルプレドニゾン、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。

(解説)

ヒトCYP代謝酵素を用いた*in vitro*試験によりミフェプリストンの責任代謝酵素がCYP3Aであること、また、ミフェプリストンはCYP3Aの阻害剤であるという報告があるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

抗凝固薬又は抗血小板薬を投与中の患者は、抗凝固薬又は抗血小板薬と本剤との併用により、本剤による子宮出血の程度が悪化するおそれがあるため、企業中核安全性情報を参考に併用禁忌の項に設定した。

強い及び中程度のCYP3A誘導剤を投与中の者は、CYP3Aを強く誘導することにより、ミフェプリストンの血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、企業中核安全性情報を参考に併用禁忌の項に設定した。

また、薬物間相互作用臨床試験により、CYP3A阻害剤のイトラコナゾール、CYP3A誘導剤のリファンピシンにより、ミフェプリストンの血漿中濃度がそれぞれ増加、減少することが明らかになったため、CYP3A阻害剤、CYP3A誘導剤との相互作用について設定した(試験の詳細及び安全性については以下参照、薬物動態については「VII. 1 血中濃度の推移」の項参照)。さらに、*in vitro*の代謝酵素阻害試験により、ミフェプリストンはCYP3Aに対して不可逆的な酵素阻害作用があることが認められたため、CYP3Aの基質となる薬剤との相互作用について、企業中核安全性情報を参考に設定した。(「VII. 1. (4)食事・併用薬の影響」の項参照)

一方で、薬理試験によりミフェプリストンは副腎皮質ステロイド受容体に親和性を有し、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ため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

さらに、マグネシウム含有制酸剤と本剤の薬理作用より、両剤の併用により下痢を発現しやすくなるため、ミソプロストール含有製剤の添付文書を参考に設定した。

ミフェプリストン

① イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (LPI001-04試験) ⁵⁴⁾

外国人健康成人女性18例を対象に、ミフェプリストン200 mgを単回経口投与し、19日以上休薬した後、イトラコナゾールを投与1日目に200 mgを1日2回、投与2～12日目に

200 mgを1日1回反復経口投与し、イトラコナゾールの投与6日目にミフェプリストン200 mg単回経口投与と併用した。

有害事象の発現割合は、ミフェプリストン単独投与時44.4%（12/27例）、イトラコナゾール単独投与時22.2%（4/18例）、ミフェプリストンとイトラコナゾール併用投与時55.6%（10/18例）であった。ミフェプリストン単独投与時の主な有害事象は、頭痛22.2%（6/27例）、腹痛11.1%（3/27例）であった。その他に2例以上（7.4%）に発現した有害事象は悪心、嘔吐、疲労、落ち着きのなさであった。イトラコナゾール単独投与時の主な有害事象は、頭痛11.1%（2/18例）であり、その他に2例以上に発現した有害事象はなかった。ミフェプリストンとイトラコナゾール併用投与時の主な有害事象は、頭痛16.7%（3/18例）であり、その他に2例以上（11.1%）に発現した有害事象は、異常子宮出血、粘膜乾燥であった。発現した有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

副作用の発現割合は、ミフェプリストン単独投与時33.3%（9/27例）、イトラコナゾール単独投与時16.7%（3/18例）、ミフェプリストンとイトラコナゾール併用投与時のミフェプリストンと因果関係ありと判断された副作用が38.9%（7/18例）、イトラコナゾールと因果関係ありと判断された副作用が27.8%（5/18例）であった。ミフェプリストン単独投与時の主な副作用は、腹痛11.1%（3/27例）であり、その他に2例以上（7.4%）に発現した副作用は、月経困難症、疲労、落ち着きのなさであった。イトラコナゾール単独投与時に2例以上に発現した副作用は、頭痛11.1%（2/18例）のみであった。ミフェプリストンとイトラコナゾール併用投与時に2例以上に発現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は、異常子宮出血11.1%（2/18例）のみであった。2例以上に発現したイトラコナゾールと因果関係ありと判断された副作用は、粘膜乾燥11.1%（2/18例）のみであった。ミフェプリストン及びイトラコナゾールと因果関係ありと判断された副作用は頭痛11.1%（2/18例）のみであった。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

② リファンピシンの薬物相互作用試験（LPI001-05試験）⁵⁵⁾

外国人健康成人女性18例を対象に、ミフェプリストン200 mgを単回経口投与し、19日以上休薬した後、リファンピシン600 mgを1日1回7日間反復経口投与し、リファンピシンの投与7日目にミフェプリストン200 mg単回経口投与と併用した。

有害事象の発現割合は、ミフェプリストン単独投与時44.4%（8/18例）、リファンピシン単独投与時22.2%（4/18例）、ミフェプリストンとリファンピシン併用投与時22.2%（4/18例）であった。第1期のミフェプリストン単独投与時の主な有害事象は、膣出血16.7%（3/18例）であった。その他に2例以上に発現した有害事象はなかった。リファンピシン単独投与時の主な有害事象は頭痛16.7%（3/18例）であった。その他に2例以上に発現した有害事象はなかった。ミフェプリストンとリファンピシン併用投与時に2例以上に発現した有害事象はなく、月経困難症、月経障害、頭痛、鼻炎及び咳嗽が各1例（5.6%）に認められた。発現した有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

副作用の発現割合は、ミフェプリストン単独投与時33.3%（6/18例）、リファンピシン単独投与時22.2%（4/18例）、ミフェプリストンとリファンピシン併用投与時のミフェプリストンと因果関係ありと判断された副作用が5.6%（1/18例）、リファンピシンと因果関

係ありと判断された副作用は認められなかった。ミフェプリストン単独投与時の主な副作用は、膣出血16.7% (3/18例) であり、その他に2例以上に発現した副作用はなかった。リファンピシン単独投与時の主な副作用は頭痛11.1% (2/18例) であり、その他に2例以上に発現した副作用はなかった。ミフェプリストンとリファンピシン併用投与時に2例以上に発現した副作用はなく、副作用は、ミフェプリストンと因果関係ありと判断された月経障害のみ1例 (5.6%) に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(解説)

本剤投与後は子宮出血があらわれるが、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には、失血性貧血があらわれることがあるため、異常が認められた場合には、必要に応じて外科的処置や

輸血も含め適切な処置を考慮する必要がある。本剤の国内第Ⅲ相試験においても、副作用として子宮出血が1例、失血性貧血が1例発現している。企業中核安全性情報を参考に設定した。

子宮内膜炎等の感染症が発現した場合、入院治療が必要になることがある。本剤の国内第Ⅲ相試験においては、副作用として報告された「感染症」はなかった。一方、海外では敗血症、中毒性ショック症候群等の致死的な症例が報告されている。企業中核安全性情報を参考に設定した。

2021年、欧州当局によるミフェプリストンの安全性定期報告のレビューにより、ミフェプリストンとの関連性が認められる「中毒性表皮壊死融解症」1症例及び「急性汎発性発疹性膿疱症」2症例を文献より確認し、ミフェプリストンを含有する製品に対して、「重度の皮膚障害」を添付文書に記載する措置が取られたため記載した。

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ため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

ミソプロストールとの因果関係が否定できない脳梗塞、心筋梗塞及び狭心症の報告があるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

(2) その他の副作用

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 ^(注) 、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。

(解説)

国内第Ⅲ相試験の結果に基づき、発現した副作用について、該当する頻度の欄に記載した。また、頻度不明欄の副作用は、海外市販後において報告された副作用情報等に基づき記載した。なお、下腹部痛については、本剤を投与された全例で発現し、経験したことのない最大の痛み（NRS 10）と評価する者が一定数認められたことを踏まえ、算出根拠を記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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ックル錠は、有効成分を口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、嚙んだり、舐めたりしないこと。

(解説)

ミフェプリストンは、平成8年3月27日付日薬連発第240号「PTPの誤飲対策について」に基づき、PTP包装の薬剤に関する一般的な注意事項として設定した。また、ミソプロストールは、バックル錠であり有効成分を口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

ミフェプリストン

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

ミソプロストール

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ミフェプリストン

① 一般薬理試験⁷³⁾

- 中枢神経系：ミフェプリストンを雄Swissマウス（1群10例）に10～100 mg/kg、及び雄SDラット（1群6例）に10～300 mg/kgを経口投与したとき、行動及び直腸温に変化はみられなかった。また、雄Swissマウス（1群10例）にヘキサバルビタール100 mg/kgを腹腔内投与し、1時間後にミフェプリストン10～100 mg/kgを経口投与したところ、用量に関連して、誘発性睡眠時間延長の増強作用がみられた。
- 自律神経系：アセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニンによる雄Hartley系モルモットの回腸標本の*in vitro*における収縮に対してミフェプリストンは10 µMから軽度な拮抗作用を示し100 µMで顕著な拮抗作用を示した。
- 心血管系／呼吸器系：雌雄のBeagleイヌ4例を麻酔下で拘束し、呼吸、血圧、心拍数、心室収縮力及び心電図をモニターした。最大10 mg/kgまで静脈内投与したが、ミフェプリストンの影響はみられなかった。また、同様の条件でアドレナリン、ノルアドレナリン、アセチルコリン及びヒスタミンによる心血管系作用に影響を与えなかった。
- 消化器系：絶食した雄SDラット（1群10例）に10～100 mg/kgのミフェプリストンを経口投与し、1時間後に麻酔下に胃幽門部を結紮し、3時間後の胃液分泌量及び胃液pHを測定したが、影響はみられなかった。絶食した雄SDラット（1群10例）に10～100 mg/kgのミフェプリストンを経口投与し、1時間後に1 mm1mm径のアンバーライト球を20個胃内投与し、30分後に胃内に残留した球数を計測したが、最大100 mg/kgまで影響はなかった。絶食した雄SDラット（1群10例）に10～100 mg/kgのミフェプリストンを経口投与し、6時間後に胃を摘出したが、潰瘍形成はみられなかった。絶食した雄SDラット（1群10例）に10～100 mg/kgのミフェプリストンを経口投与1時間後に10%の炭末懸濁液を経口投与し、20分後に小腸を摘出したが、腸管輸送能にミフェプリストンの影響はみられなかった。
- 腎／泌尿器系：絶食した雄SDラット（1群16例）にミフェプリストン10～100 mg/kg及び生理食塩液25 mL/kgを経口投与し、尿を5時間採取したところ、10 mg/kg以上でNa及びClの排泄量の減少、30～100 mg/kgでK排泄量の減少、100 mg/kgで尿量の増加がみられた。

- 内分泌作用：絶食した雄SDラット（1群10例）にミフェプリストン10～100 mg/kgを経口投与し、4時間後までの血糖値を測定したが、2及び4時間後にわずかな血糖低下作用が認められた。
- 鎮痛／抗炎症作用：絶食した雄Swissマウス（1群10例）に10～100 mg/kgのミフェプリストンを経口投与し、1時間後に1%酢酸を腹腔内投与しても、鎮痛作用は示されなかった。同様の条件においてホットプレート法で鎮痛作用を検討したが、最大100 mg/kgまでミフェプリストンの影響はみられなかった。絶食した雄SDラット（1群10例）の足底にカラゲニン0.5 mg注射し、炎症を誘発したが、ミフェプリストンの同時経口投与は10～100 mg/kgで抗炎症作用を示さなかった。
- 血液学的作用：雌SDラット（1群10例）にミフェプリストン10～100 mg/kgを2日間経口投与したが、血液凝固能及びワルファリンの作用に影響はみられなかった。雄New Zealandウサギの血液を採取し、*in vitro*で血小板凝集能に対するミフェプリストンの作用を調べたところ、コラーゲンによる凝集を100 μMで軽度に抑制した。

ミフェプリストンの一般薬理試験は、安全性薬理試験に関する日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインS7A「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）制定前に得られたものである。

② ヒト急速活性化遅延整流カリウムチャネル遺伝子チャネルにおける急速活性化遅延整流カリウムイオン電流への影響

ミフェプリストンの開発は1980年代であったため、「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」（薬食審査発1023第4号平成21年10月23日：ICH S7B）に準拠したヒト急速活性化遅延整流カリウムチャネル遺伝子チャネルにおける急速活性化遅延整流カリウムイオン電流への影響を検討していない。しかしながら、Darpoら⁷⁴⁾により、健康成人男性を対象としたThorough QT試験がGCPに準拠して実施されており、今回の臨床推奨用量よりも高い1200 mgを12時間間隔で3回経口投与しても、臨床的に意義のあるQT/QTc変化はみられておらず、日本人においてもミフェプリストン200 mgの臨床使用時にQT間隔の延長が生じる可能性は低いと考えた。

ミソprostool

① 一般薬理試験

ミソprostoolの安全性薬理試験として、ICRマウス、SDラット、日本白色種ウサギ、Hartleyモルモット及びBeagleイヌを用いて一般薬理試験を実施した⁷⁵⁾。中枢神経系、消化器系、自律神経系・平滑筋系、呼吸・循環器系、腎機能及び抗炎症等に対する作用を検討したところ、嘔吐や下痢等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。

- 中枢神経系：ミソprostoolをラット（1群5例）に0.25～16 mg/kg胃内投与したが、0.25～1 mg/kgでは一般状態に影響を与えず、4 mg/kgで排便の増加、その後粘稠性下痢を示し、16 mg/kgでは水様性下痢を示したが、投与後6時間以内に収

まった。ラット（1群4例）に0.25及び1.0 mg/kgを胃内投与し、投与後6時間の自発運動量を測定したが、ミソプロストール投与の影響はみられなかった。ラット（1群4例）に4及び16 mg/kgのミソプロストールを腹腔内投与したが、脳波に影響はみられなかった。ミソプロストールは、マウス（1群10例）に0.25及び1.0 mg/kgを胃内投与した疼痛誘発モデルで鎮痛作用を示さず、痙攣誘発作用（1群10例）及び睡眠時間（1群10例）に影響を示さなかった。ウサギに0.25及び1.0 mg/kgのミソプロストールを胃内投与し、体温（1群4例）に影響を与えなかった。ラット（1群6例）に0.25及び1.0 mg/kgのミソプロストールを胃内投与後、1.0 mg/kgで投与後6時間の摂餌量を抑制したが、24時間の摂餌量には影響を与えなかった。イヌに1及び4 mg/kgのミソプロストールを経口投与し、1 mg/kg以上で嘔吐及び下痢が、4 mg/kgで振戦、摂餌抑制及びヒトに対する無関心がみられた。

- 消化器系：ラット（1群5例）に0.25～16 mg/kgのミソプロストールを胃内投与し、4 mg/kg以上で糞便の増加後、下痢がみられた（中枢神経系の一般症状観察と同データ）。イヌ（1群2例）に1 mg/kgのミソプロストールを経口投与し、15分後に嘔吐、6時間後に下痢がみられた（中枢神経系の一般症状観察と同データ）。非麻酔イヌ（1群4例）に32 µg/kgのミソプロストールを胃内投与し、1/4例に嘔吐及び胃腸管運動の亢進がみられたが、256 µg/kgでは3/4例に大腸運動の亢進がみられた。ミソプロストールは0.25～1 mg/kgを胃内投与しても、マウス（1群10例）小腸における炭末輸送に影響せず、麻酔ラット（1群6例）の胆汁排泄に影響を与えなかった。
- 呼吸・循環器系：ミソプロストールの経口投与（0.25、1 mg/kg）は、非麻酔イヌ（1群4例）の血圧、心電図及び心拍数に影響を与えなかった。ミソプロストールは、モルモットの摘出心房標本（1群4例）では 10^{-4} Mで右心房の自発拍動数を抑制したが、 10^{-3} Mで左心房の収縮力が抑制された。ミソプロストールの 10^{-4} Mは、イソプロテレノールによる陽性変時作用及び陽性変力作用にも影響を示さなかった。
- 自律神経系・平滑筋系：胃痙攣を作出した非麻酔イヌ（1群4例）にヒスタミンを静脈内投与して胃液分泌を誘発し、ミソプロストールを4及び32 µg/kgで腹腔内投与したところ、32 µg/kgでヒスタミン誘発性胃液分泌を抑制した。
- 自律神経系・平滑筋系：ミソプロストールは、 10^{-9} ～ 10^{-7} Mでモルモットの摘出回腸（1群6例）、 10^{-8} ～ 10^{-7} Mでラットの胃底標本（1群6例）及び 10^{-8} ～ 10^{-7} Mでラットの摘出子宮（1群6例）で収縮を誘発したが、モルモットの摘出気管（1群6例）は 10^{-8} M以上で弛緩させた。ミソプロストールは、アセチルコリンによる回腸収縮を増強し、5-ヒドロキシトリプタミンによる胃底収縮及びオキシトシンによる非妊娠子宮収縮をわずかに増強したが、ヒスタミンによる回腸収縮は抑制した。
- 自律神経系・平滑筋系：モルモット（1群10例）にミソプロストールを0.025～0.1 w/v%の濃度で点眼したが、角膜反射に影響は与えなかった。
- 腎・泌尿器系：ミソプロストールの胃内投与（1～4 mg/kg）は、0.1%食塩液を20 mL/kg経口負荷したラット（1群6例）の尿排泄に影響を与えなかった。尿中Na及びClは4 mg/kgで有意に増加し、1及び4 mg/kg群で尿pHはアルカリ化したが、いずれの動物も下痢を呈し、それが混入したことによる影響と考えられた。

- 抗炎症作用：ミソプロストールの胃内投与（1～4 mg/kg）は、マウス（1群10例）のカラゲニン誘発浮腫に影響を与えなかった。

(3) その他の薬理試験

ミフェプリストン

ミフェプリストンはGRに対しても強力に結合し、ミフェプリストンの抗グルココルチコイド作用が報告されている^{12),13)}。しかし、ラット又はサルを用いたミフェプリストンの反復投与毒性試験において、ラットでは40及び200 mg/kg/日群で甲状腺肥大が、サルでは20及び100 mg/kg/日群で血中コルチゾールの増加、副腎皮質束状帯の肥厚及び細胞の好酸性化が認められており、甲状腺の所見、並びに血中コルチゾールの増加及び副腎の所見は、ミフェプリストンの抗グルココルチコイド作用により視床下部へのフィードバック機構が働いた結果、下垂体からのTSH並びに副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌が促進されたことによって生じたと推察される。これらの作用は、器質的変化を伴っており、今回の妊娠初期における人工妊娠中絶の適応においてはミフェプリストンの投与は単回であるため、臨床で安全性上の問題となる可能性は低い。

ミフェプリストンは、ARに対して低いながらも結合親和性を示し、*in vivo*試験において、テストステロンプロピオン酸エステルによるラットの前立腺及び精嚢重量の増加を10 mg/kgで抑制した。また、ラットを用いたミフェプリストンの反復投与毒性試験において、200 mg/kg/日群の雄で精嚢及び前立腺の萎縮が認められており、ラットにミフェプリストン40 mg/kgを単回経口投与したときの未変化体のC_{max}（1.03 µg/mL）は、本剤の臨床使用で想定されるミフェプリストン（未変化体）のC_{max}（1.34 µg/mL）を下回った。しかしながら、雌においては抗AR作用を示唆する所見はみられなかった。

ミソプロストール

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ミフェプリストン

概略致死量と毒性所見⁷⁶⁾

動物種	性別	経口	主な所見
マウス	雄	>1000 mg/kg	円背位、歩行困難、腹部膨満
	雌	>1000 mg/kg	
ラット	雄	1000 mg/kg	死亡：雄 1/10 例
	雌	>1000 mg/kg	円背位、歩行困難、腹部膨満
イヌ	不明	>1000 mg/kg	軟便、下痢、嘔吐

Non-micronizedの結果である。

ミソプロストール

LD₅₀と毒性所見^{77),78)}

動物種	性別	経口	腹腔内	筋肉内	主な所見
マウス	雄	138 mg/kg	160 mg/kg	16 mg/kg	自発運動減少、軟便・ 下痢、呼吸深大、筋弛緩
	雌	116 mg/kg	118 mg/kg	35 mg/kg	
ラット	雄	97 mg/kg	62 mg/kg	21 mg/kg	
	雌	81 mg/kg	59 mg/kg	19 mg/kg	
イヌ	雌雄	> 10 mg/kg	-	-	嘔吐、振戦、散瞳、下痢、胃粘膜肥大

ミフェプリストン／ミソプロストール

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

ミフェプリストン

動物種	投与期間	投与経路	投与量	主な所見
ラット ⁷⁹⁾	30 日間	経口	0、8、40、 200 mg/kg/日	≥40 mg/kg：血小板軽度増加、甲状腺肥大 200 mg/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、精囊・前立腺上皮萎縮 40 mg/kg/日：無毒性量
サル ⁸⁰⁾	30 日間	経口	0、4、20、 100 mg/kg/日	≥20 mg/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 100 mg/kg：嘔吐、下痢、食欲不振、体重低下、瀕死屠殺 4 mg/kg/日：無毒性量

ミソプロストール

動物種	投与期間	投与経路	投与量	主な所見
ラット ⁸¹⁾	5 週間	経口	0、20、80、 320、1600、 8000 µg/kg/日	≥80 µg/kg：軟便、下痢 ≥1600 µg/kg：副腎重量増加、前胃粘膜上皮過形成、粘膜下浮腫

				8000 µg/kg : 肝重量増加、胸腺重量減少、精巢上体重量減少、肝小葉辺縁肝細胞に鉄染色陽性顆粒 320 µg/kg/日 : 無毒性量
イヌ ⁷⁷⁾	52週間	経口	0、30、100、300 µg/kg/日	≥30 µg/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 <30 µg/kg : 無毒性量

ミフェプリストン/ミソプロストール

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

ミフェプリストン

以下のいずれの試験においても遺伝毒性はみられなかった。

試験の種類	試験系	投与経路	濃度 (µg/plate又はµg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	投与期間
遺伝子突然変異 ⁸²⁾	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	<i>in vitro</i>	0 ^a 、100、500、1000、5000、10000	—
遺伝子突然変異 ⁸²⁾	V79 チャイニーズハムスター細胞	<i>in vitro</i>	0 ^a 、2.18~19.4	—
不定期 DNA 合成 ⁸²⁾	HeLa 細胞	<i>in vitro</i>	0 ^a 、1~100	—
染色体異常 ⁸²⁾	CHO 細胞	<i>in vitro</i>	0 ^a 、8.6~17.2	—
小核試験 ⁸²⁾	雌雄マウス (CD-1)	経口	0 ^b 、1000	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

ミソプロストール

以下のいずれの試験においても遺伝毒性はみられなかった^{77)、83)}。

試験の種類	試験系	投与経路	用量又は濃度	投与期間
遺伝子突然変異	ネズミチフス菌	<i>in vitro</i>	不明	—
	大腸菌	<i>in vitro</i>	不明	—
遺伝子変換	酵母 <i>S cerevisia</i>	<i>in vitro</i>	不明	—
遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ	<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

ミフェプリストン/ミソプロストール

該当資料なし

(4) がん原性試験

本剤は人工妊娠中絶のために単回投与されるだけであることから、ミフェプリストン及びミソプロストールのがん原性データは必要ないと考えられ、評価しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ミフェプリストン

① 雌ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌SDラットにミフェプリストンを0.5 mg/動物/日（約2.5 mg/kg/日）の投与量で交配8日前から24日間投与し、最終投与日の翌日に妊娠状態が評価された⁸⁴⁾。対照群と比較して交尾動物数及び妊娠率への影響はみられなかったが、妊娠ラット1例当たりの着床数は有意に減少した。

Tamuraらは、雌SDラットにミフェプリストンを0、0.8、4又は20 mg/kg/日の投与量で交配2週間前から妊娠7日まで投与する雌受胎能試験を実施した⁸⁵⁾。20 mg/kg/日群で膈粘膜の持続的な角化がみられ、性周期が停止した。20 mg/kg/日を全期間投与した群は、10/10例交尾したが、全例が不妊であった。20 mg/kg/日を交配前のみ投与した群では、10/10例交尾し、妊娠動物数は6/10例で、着床前胚損失率の増加がみられた。20 mg/kg/日を交尾後に投与した群の妊娠動物数は0/10例であった。4 mg/kg/日群の交配前投与群では、交尾動物数、妊娠動物数及び吸収胚数に影響はみられなかったが、全期間及び交尾後投与群では、着床後胚損失率が増加した。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、20 mg/kg/日が無毒性量と考えられた。

② マウス、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験

妊娠CD1マウス、SDラット及びHYウサギの器官形成期にミフェプリストンを反復経口投与する胚・胎児発生に関する試験が実施された^{86),87),88)}。3動物種全てにおいて吸収胚数の増加（マウスでは0.5 mg/kg/日以上、ラットでは1 mg/kg/日以上、ウサギでは2 mg/kg/日以上）がみられた。しかし、マウス及びラットでは催奇形性はみられなかった。ウサギ胎児ではいくつかの形態異常がみられたが、これらの胎児異常は、発現頻度にばらつきがあり、対照群にもみられるなど、投薬との関連性は明確ではなかった。母動物の無毒性量は、マウスでは0.5 mg/kg/日、ラットでは0.5 mg/kg/日、ウサギでは0.25 mg/kg/日、胚・胎児に関しては、マウス及びラットで2 mg/kg/日、ウサギで1 mg/kg/日と考えられた。

③ プロゲステロンとの併用投与によるラット及びウサギの胚・胎児発生に関する影響

前項の試験で胚・胎児損失率が特に高用量で高かった原因を検討するため、以下の試験が実施された^{89),90)}。

SDラットの妊娠6～12日にプロゲステロンを0、50又は100 mg/kg/日の投与量で皮下投与した。50及び100 mg/kg/日群には2 mg/kg/日のミフェプリストン併用経口投与群も設定された。プロゲステロンの併用投与により、ミフェプリストンの胚致死作用は抑制された。胎児の体重に影響はなく、外表にも異常はみられなかった。

HYウサギの妊娠6～15日又は妊娠7～15日にミフェプリストンを4又は8 mg/kg/日の投与量で経口投与する単独投与群と、プロゲステロン100 mg/kg/日の併用皮下投与群が設定された。プロゲステロンの併用投与は、ミフェプリストンの流産誘発作用を阻害し、正常な妊娠と出産をもたらした。

これらの結果から、ミフェプリストンの胚・胎児への致死作用は、プロゲステロンとの併用投与により抑制されるため、抗プロゲステロン作用を介した薬理作用であることが示された。

④ ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

SDラットの妊娠15日～出産後21日にミフェプリストンを0、0.25、0.5又は1.0 mg/kg/日の投与量で反復経口投与し、妊娠の維持、分娩、哺育行動、出生児（F1）の発育、発達（生殖機能含む）が検討された⁹¹⁾。1 mg/kg/日投与群で流産（8/21例）がみられ、母動物の体重増加量も減少した。出生児数は全群で差はなかったが、1 mg/kg/日投与群で児動物の死亡率がわずかな増加を示し、生後発育の指標のいくつかに遅延がみられ、生後6日の正向反射成立の遅延は有意であった。雌の膣開口、雄の精巣下降の時期に遅延はみられなかった。F1世代の生殖能に影響はみられなかった。母動物及び次世代児における無毒性量は1 mg/kg/日と考えられた。

ミソプロストール

① ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットに0、100、1000又は10000 µg/kg/日のミソプロストールを、雄には交配71日前～交尾日まで、雌には交配15日前～出産日まで経口投与した⁷⁷⁾。1000 µg/kg/日以上で流産、軟便、活動性低下及び粗毛がみられ、10000 µg/kg/日群で雌雄動物の体重増加量に減少がみられた。着床数の減少が10000 µg/kg/日群で、吸収胚数の増加は、1000 µg/kg/日以上で認められた。その結果、10000 µg/kg/日群で生存胎児数及び出生児数の減少が認められたが、これらの胎児及び出生児の生存及び発育に影響はみられなかった。無影響量は確認されなかった。

また、SDラットを用いた妊娠前・妊娠初期投与試験が、国内で実施された⁹²⁾。雄には交配63日前～交尾日まで、雌には交配14日前～妊娠7日までミソプロストールを0、100、400又は1600 µg/kg/日の投与量で経口投与した。100 µg/kg/日以上で眼瞼下垂、鎮静及び糞便の増加がみられた。下痢が400 µg/kg/日以上で認められ、1600 µg/kg/日群では投与期間を通じ顕著であった。1600 µg/kg/日群で雌雄の体重増加量の減少がみられ、着床数の減少及び生存胎児数の減少が認められたが、同系ラットにおける背景データの範囲内であった。親動物の一般毒性に関する無影響量は100 µg/kg/日以下、生殖機能に対する無影響量は400 µg/kg/日、胚・胎児発生に関する無影響量は1600 µg/kg/日と判断された。

② ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、妊娠6～15日に0、100、1000又は

10000 µg/kg/日のミソプロストールを経口投与した⁷⁷⁾。10000 µg/kg/日まで吸収胚数の増加は認められなかった。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。無影響量は確認されなかった。

また、SDラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が、国内で実施された⁹³⁾。妊娠7～17日に0、100、400又は1600 µg/kg/日の投与量で経口投与した。母動物は妊娠末期に解剖し、胎児観察を実施したが、一部は出産させ、出生児の観察を生殖能の確認まで実施した。400 µg/kg/日以上で鎮静、眼瞼下垂、下痢、円背位及び糞便の増加がみられ、1600 µg/kg/日群で顕著であった。1600 µg/kg/日群の母動物に体重の増加抑制がみられた。1600 µg/kg/日において胎児の生存、発育に影響はみられず、催奇形性も認められなかった。母動物に対する無影響量は100 µg/kg/日で、胚・胎児の発生、出生児の生存、発育・成長及び次世代児の生殖能を含む行動発達に関する無影響量は1600 µg/kg/日であった。

ウサギを用いて妊娠6～18日にミソプロストールを0、100、300又は1000 µg/kg/日の投与量で経口投与した。その結果、胚・胎児毒性又は催奇形性を示す所見はみられなかった⁷⁷⁾。

また、日本白色種ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が、国内で実施された⁹⁴⁾。妊娠6～18日に0、100、300又は1000 µg/kg/日の投与量で経口投与した。100 µg/kg/日以上の群で軟便が、1000 µg/kg/日群で水様便がみられた。300 µg/kg/日以上で軽度な摂餌量低下がみられたが、体重に影響はみられなかった。胎児の外表面異常及び内臓異常はみられなかったが、1000 µg/kg/日群において、着床後死亡胚数及び第13肋骨の出現頻度（肋骨数の異常）が増加した。母動物に対する無影響量は100 µg/kg/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 µg/kg/日であった。

③ ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、妊娠15日から出産後20日までミソプロストールを0、100、1000又は10000 µg/kg/日の投与量で経口投与した⁷⁷⁾。出生児の生存に影響はみられなかったが、10000 µg/kg/日群では出生児の体重増加抑制が認められた。

また、SDラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が、国内で実施された⁹⁵⁾。妊娠17日～出産後27日にミソプロストールを0、100、400及び1600 µg/kg/日の投与量で経口投与した。100 µg/kg/日群で眼瞼下垂が、400 µg/kg/日以上の群で鎮静、糞便の増加、下痢及び立毛が、1600 µg/kg/日群でさらに円背位及び仰臥がみられたが、これらの所見は投与の継続とともに軽減する傾向がみられた。400 µg/kg/日以上で軽度な体重増加抑制がみられた。出産に薬物の影響はなかった。出生児数及びその生存に影響はみられず、生産児、死産児とも外表面異常はなかった。100 µg/kg/日以上で出生時及び離乳時の出生児の体重増加抑制がみられたが、背景データの範囲内であった。出生児の生存、発育・分化に異常はみられず、聴覚機能、学習能及び生殖能にも影響はみられなかった。母動物に対する無影響量は一般毒性に関しては100 µg/kg/日以下、出産・哺育に関しては1600 µg/kg/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 µg/kg/日、離乳期以降は1600 µg/kg/日であ

った。

ミフェプリストン／ミソプロストール

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ミフェプリストン

*In vitro*光毒性試験

ミフェプリストンは290～700 nmの波長の光を吸収する⁹⁶⁾ことから、当時のOECDガイドライン（CHMP/SWP/398/01）に準拠して、Balb/c 3T3線維芽細胞を用いて*in vitro*光毒性試験を実施した⁹⁶⁾。ミフェプリストンには、測定条件下での溶解限度である8 µg/mLの濃度まで光毒性は認められなかった。

ミソプロストール

該当資料なし

ミフェプリストン／ミソプロストール

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：メフィーゴ®パック

劇薬、処方箋医薬品：^{注)}

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

有効成分：ミフェプリストン 劇薬

ミソプロストール 毒薬

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

室温・遮光保存

4. 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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：本剤の投与を受ける者向けの資材（緊急時連絡カード、メフィーゴ®パックの投与を受ける方へ）

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：プレグランディン膣坐剤1 mg（ゲメプロスト（Gemeprost））

7. 国際誕生年月日

2022年12月1日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
メフィーゴ®バック	2023年4月28日	30500AMX00126000	薬価基準未収載品	2023年5月

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間（2023年4月28日～2031年4月27日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：薬価基準未収載品のためコードなし

個別医薬品コード（YJコード）：薬価基準未収載品のためコードなし

HOT（13桁）番号1：1878783010101

HOT（13桁）番号2：1878783010201

レセプト電算処理システム用コード：薬価基準未収載品のためコードなし

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）

XI. 文献

1. 引用文献

- 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：薬効薬理試験（2023年4月28日承認、CTD 2.6.2.2.1.1）
- 3) 社内資料：薬効薬理試験（2023年4月28日承認、CTD 2.6.2.3.1）
- 4) 社内資料：薬効薬理試験（2023年4月28日承認、CTD 2.6.2.3.1.3）
- 5) Philibert, et al. The Antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control. New York: Plenum Press, 1985, p. 49-68.
- 6) Holt R, et al. *Endocrinol.* 2011;152:1036-46. (PMID: 21209014)
- 7) Timmons BC, et al. *Endocrinol.* 2014;155:287-98. (PMID: 24189143)
- 8) Malik M, et al. *Acta Physiol.* 2021;231:e13607:1-17. (PMID: 33337577)
- 9) Arrowsmith S, et al. *Obstet Gynaecol Reprod Med*, 2010;20(8):241-7. (PMID: 24443652)
- 10) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（2023年4月28日承認、CTD 2.7.6.8）
- 11) Spitz IM, et al. *N Engl J Med.* 1998 Apr 30;338(18):1241-7. (PMID: 9562577)
- 12) 社内資料：薬効薬理試験（2023年4月28日承認、CTD 2.6.2.2.1.1）
- 13) Moguilewsky et al. The Antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control. New York: Plenum Press, 1985, p. 87-97.
- 14) Wagner BL, et al. *Endocrinol*, 1999;140:1449-58. (PMID: 10067874)
- 15) Attardi BJ, et al. *Mol Cell Endocrinol*, 2002;188:111-23. (PMID: 11911951)
- 16) Attardi BJ, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004;88:277-88. (PMID: 15120421)
- 17) Heikinheimo O, et al. *J Steroid Biochem*, 1987a;26:279-84. (PMID: 3560943)
- 18) 社内資料：薬効薬理試験（2023年4月28日承認、CTD 2.6.2.2.1.2.1）
- 19) Loutradis D, et al. *Hum Reprod*, 1991;6:1238-40. (PMID: 1752924)
- 20) Reel JR, et al. *Contraception*, 1998;58:129-36. (PMID: 9773268)
- 21) Telleria CM, et al. *Contraception*, 1997;56:267-74. (PMID: 9408709)
- 22) Chen SH, et al. *Fert Steril*, 1995;64:627-33. (PMID: 7641920)
- 23) Yang YQ, et al. *Contraception*, 1990;41:551-6. (PMID: 2347197)
- 24) Roblero LS, et al. *Contraception*, 1987;36:549-55. (PMID: 3447816)
- 25) Roblero LS, et al. *Mol Reprod Develop*, 1991;29:342-6. (PMID: 1888514)
- 26) Psychoyos A, et al. *J Reprod Fert*, 1987;80:487-91. (PMID: 3656280)
- 27) Sadek S, et al. *Brit J Obstet Gynaecol*, 1996;103:630-41. (PMID: 8688388)
- 28) Ghosh D, et al. *Indian J Physiol Pharmacol*, 1994;38:17-22. (PMID: 8132238)

- 29) Ghosh D, et al. *Hum Reprod*, 1996;11:2026-35. (PMID: 8921085)
- 30) Ghosh D, et al. *Hum Reprod*, 2000;15:180-8. (PMID: 10611210)
- 31) Lalitkumar PGL, et al. *Reprod*, 2005;129:323-35. (PMID: 15749959)
- 32) Sengupta J, et al. *Contraception*, 2003;68:453-69. (PMID: 14698076)
- 33) Dudley DJ, et al. *Biol Reprod* 1996;55:992-5. (PMID: 8902208)
- 34) Chang CC, et al. *The Antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control*. New York: Plenum Press, 1985, p. 71-8.
- 35) Telleria CM, et al. *Contraception*, 1996;53:185-90. (PMID: 8689885)
- 36) Poyser NL, et al. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1994;50:245-7. (PMID: 8066099)
- 37) Rocca MS, et al. *Birth Defects Res (Part B)*, 2009;86:92-7. (PMID: 19306306)
- 38) Concannon PW, et al. *J Reprod Fert*, 1990;88:99-104. (PMID: 2313658)
- 39) Tarantal AF, et al. *Contraception*, 1996;54:107-15. (PMID: 8842588)
- 40) Chatterjee A, et al. *Biomed Res*, 1996;7:95-9.
- 41) Wolf JP, et al. *Am J Obstet Gynecol*, 1989;160:45-7. (PMID: 2912101)
- 42) Clark K, et al. *Am J Obstetric Gynecol* 2006;194:1391-8. (PMID: 16647925)
- 43) Deraedt R, et al. *The Antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control*. New York: Plenum Press, 1985a, p. 103-22.
- 44) Kiriya M et al. *Br J Pharmacol*, 1997;122:217-24. (PMID: 9313928)
- 45) Senior J, et al. *Br J Pharmacol*. 1993;108:501-6. (PMID: 8448599)
- 46) Terry KK, et al. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2008;78:3-10. (PMID: 18036799)
- 47) Bauer RF. *Digest Dis Sci*, 1985;30(suppl):118S-25S. (PMID: 3932042)
- 48) Camilleri C et al. *Front Neurosci*, 2019;13:Article 544. (PMID: 31191234)
- 49) Micks E, et al. *J Med Primatol*, 2012;41:394-402. (PMID: 23078537)
- 50) 社内資料：国内第 I 相試験 (2023年4月28日承認、CTD2.7.6.1)
- 51) 社内資料：国内第 I 相試験 (2023年4月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 52) 社内資料：国内第 I 相試験 (2023年4月28日承認、CTD2.7.6.6)
- 53) 社内資料：国内第 I 相試験 (2023年4月28日承認、CTD2.7.6.7)
- 54) 社内資料：海外第 I 相試験 (2023年4月28日承認、CTD2.7.6.4)
- 55) 社内資料：海外第 I 相試験 (2023年4月28日承認、CTD2.7.6.5)
- 56) Brogden RN, et al. *Drugs*. 1993;45(3):384-409. (PMID: 7682909)
- 57) de Oliveira Filgueira GC, et al. *J Pharm Biomed Anal*. 2021 Aug 5;202:114138. (PMID: 34022668)
- 58) Sääv I, et al. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(5):618-22. (PMID: 20367522)
- 59) Vogel D, et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(6):2168-73. (PMID: 15592308)

- 60) Abdel-Aleem H, et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 May 1;108(1):25-8. (PMID: 12694965)
- 61) 社内資料：薬物動態試験（2023年4月28日承認、CTD2.6.4.4.1.1）
- 62) Schoenhard G, et al. *Dig Dis Sci.* 1985; 30(11 Suppl):126S-128S. (PMID: 3932043)
- 63) 社内資料：薬物動態試験（2023年4月28日承認、CTD2.6.4.4.1.3）
- 64) Collins PW. *Med Res Rev.* 1990;10:149-72. (PMID: 2109814)
- 65) Wu WN, et al. *Xenobiotica*, 1999;29:1089-100. (PMID: 10598744)
- 66) Jang GR, et al. *Biochem Pharmacol*, 1996;52:753-61. (PMID: 8765473)
- 67) He K, et al. *J Pharm Exp Therap*, 1999;288:791-7. (PMID: 9918590)
- 68) 社内資料：薬物動態試験（2023年4月28日承認、CTD2.6.4.7.1.2）
- 69) Kocarek TA, et al. *Drug Metab Dispos*, 1995;23:415-21. (PMID: 7628309)
- 70) 社内資料：トランスポーターを介する薬物相互作用試験（ミフェプリストンのin vitro阻害作用）（2023年4月28日承認、CTD 2.6.4.7.3.1）
- 71) 社内資料：トランスポーターを介する薬物相互作用試験（ミフェプリストンの輸送）（2023年4月28日承認、CTD 2.6.4.7.3.2）
- 72) 社内資料：海外第 I 相試験（2023年4月28日承認、CTD2.7.6.3）
- 73) 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）
- 74) Darpo B, et al. *Cardiol J*, 2013;20:152-60. (PMID: 23558873)
- 75) 飯塚宏美ら、実中研・前臨床研究報、1985;11:249-270.
- 76) Deraedt R, et al. *The Antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control.* New York: Plenum Press, 1985b, p. 123-6.
- 77) Kotsonis FN, et al. *Digest Dis Sci.* 1985;30 (suppl):142S-6S. (PMID: 3932047)
- 78) 野村岳之ら、実中研・前臨床研究報、1985;11(1):33-8.
- 79) 社内資料：毒性試験（2023年4月28日承認、CTD2.6.6.3.1.1）
- 80) 社内資料：毒性試験（2023年4月28日承認、CTD2.6.6.3.1.2）
- 81) 渡辺満利ら、実中研・前臨床研究報、1985;11(1):39-59.
- 82) 社内資料：毒性試験（2023年4月28日承認、CTD2.6.6.4.1）
- 83) Oshiro Y, et al. *Environ Mol Mutagen*, 1991;17 (suppl 19):57.
- 84) Reel JR, et al. *Contraception*, 1998;58:129-36. (PMID: 9773268)
- 85) Tamura T, et al. *J Toxicol Sci*, 2009;34:Special Issue 1 SP31-SP42. (PMID: 19265287)
- 86) 社内資料：毒性試験（2023年4月28日承認、CTD 2.6.6.6.1.2.1）
- 87) 社内資料：毒性試験（2023年4月28日承認、CTD 2.6.6.6.1.2.2）
- 88) 社内資料：毒性試験（2023年4月28日承認、CTD 2.6.6.6.1.2.3）

- 89) 社内資料：毒性試験（2023年4月28日承認、CTD 2.6.6.6.1.3.1）
- 90) 社内資料：毒性試験（2023年4月28日承認、CTD 2.6.6.6.1.3.2）
- 91) 社内資料：毒性試験（2023年4月28日承認、CTD 2.6.6.6.1.4.1）
- 92) 江崎孝三郎ら、実中研・前臨床研究報、1985;11(2):167-87.
- 93) 江崎孝三郎ら、実中研・前臨床研究報、1985;11(2):189-211.
- 94) 江崎孝三郎ら、実中研・前臨床研究報、1985;11(2):237-48.
- 95) 江崎孝三郎ら、実中研・前臨床研究報、1985;11(2):213-27.
- 96) 社内資料：毒性試験（2023年4月28日承認、CTD 2.6.6.8.1.1）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ミフェプリストンとミソプロストールのパックは、妊娠63日以下の子宮内妊娠の人工妊娠中絶を適応として2014年6月にオーストラリア、2015年7月にカナダで承認されている。

カナダにおける添付文書の概要

販売名	MIFEGYMISO®
会社名	Linepharma International Limited
承認年月日	2015年7月29日
剤形・規格	1錠中ミフェプリストン 200 mg を含有する錠剤 1錠中ミソプロストール 200 µg を含有する錠剤
効能・効果	1. 効能又は効果 Mifegymiso (ミフェプリストン錠/ミソプロストール錠) の効能又は効果： 推定 28 日周期の最終月経 (LMP) の開始日から妊娠 63 日以下の子宮内妊娠の人工妊娠中絶 Mifegymiso は、避妊薬として日常的に使用することを目的としていない。 1.1 小児 小児 (15 歳未満)：15 歳未満の者において有効性と安全性に関するデータは不十分である。Mifegymiso は初潮を迎えていない思春期前の者への適応はない。 小児 (15 歳以上 18 歳未満)：18 歳未満の者においては、成人と比較して嘔吐及び痛み の報告頻度が高かった。(警告及び注意、特定の集団を参照)。 1.2 高齢者 高齢者 (>65 歳)：Mifegymiso は閉経後の女性に対する適応はない。
用法・用量	ステップ 1 ミフェプリストン： ・ミフェプリストンとして 200 mg (1 錠) を経口投与し、その 24~48 時間後 (1~2 日後) にミソプロストールを投与する。 ・ミフェプリストンは、処方する医療専門家の指示に従って投与する。 ステップ 2 ミソプロストール： ・ミソプロストール 800 mcg (4 錠、1 錠中に 200 mcg を含有) を一度にバツカル投与する (歯茎と頬の間に 30 分間静置し、残った場合は、水で飲み込む)。

オーストラリアにおける添付文書の概要

販売名	MS-2 Step
会社名	MS Health Pty Ltd
承認年月日	2014年6月4日
剤形・規格	1錠中ミフェプリストン 200 mg を含有する錠剤 1錠中ミソプロストール 200 µg を含有する錠剤
効能・効果	MS-2 Step は、妊娠可能年齢の女性における、妊娠 63 日までの子宮内妊娠の薬剤による人工妊娠中絶を効能又は効果とする。 妊娠期間 (即ち、妊娠 63 日まで) は、超音波検査で確認することが推奨される。超音波検査が不可能な場合には、特に注意が必要である。 超音波検査は異所性妊娠を除外するためにも有用である。
用法・用量	投与方法は以下のとおり： ミフェプリストン：ミフェプリストンとして 200 mg (1 錠中に 200 mg 含有) を経口投与し、その 36~48 時間後に GyMiso® を投与する。 GyMiso®：ミソプロストール 800 µg (4 錠、1 錠中に 200 µg 含有) をバツカル投与する。即ち、30 分間頬と歯肉の間に静置し、残った断片は水で飲み込む。 MS-2 Step で子宮内妊娠の終了が不成功の場合、患者は治療オプションの評価と議論のために治療担当医に戻る必要があります。患者は治療を担当する医師に診察を受け、評価及び治療選択肢の考察を行う。これには外科的妊娠中絶が含まれる。 ミソプロストール又はミフェプリストンの用量調節は、推奨用量で投与した場合、腎不全又は肝不全は伴わない。

	<p>ミフェプリストン又はミソプロストールの吸収に対する食物の影響に関する利用可能なデータはない。MS-2 Step は、食事の2時間前又は2時間後に使用する。</p> <p>4.3 禁忌及び4.4 重要な警告及び使用上の注意の項も参照する。</p> <p>MS-2 Step は、適切な資格と認定トレーニングを受けた医師のみが処方する必要がある。異所性妊娠を除外し、子宮内避妊器具（IUD）（存在する場合）を取り除き、同意を得る必要がある。また、不完全人工妊娠中絶や出血があり、必要な場合は、患者が24時間の救急医療にアクセスできる必要がある。</p>
--	---

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

カナダにおける添付文書中の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
カナダの添付文書	<p>7.1 Special Populations</p> <p>7.1.1 Pregnant Women</p> <p>Mifepristone</p> <p>A review of births from 105 pregnancies exposed during first trimester of pregnancy to mifepristone alone (46 cases) or to both mifepristone and misoprostol (59 cases) has been published. There were 94 live births (90.4%) and 10 (9.6%) miscarriages (including one with major malformation). Elective termination of pregnancy was performed after the subsequent diagnosis of trisomy 21 in one case. The overall rate of major congenital malformations was 4.2% (95% CI: 1.2 – 10.4%), with two cases among 38 patients exposed to mifepristone alone and two cases among 57 patients exposed to both mifepristone and misoprostol.</p> <p>Misoprostol</p> <p>Use of misoprostol has been associated with birth defects. When used alone to induce an abortion, the following effects of misoprostol have been reported: malformations of limbs, abnormalities of fetal movements and of cranial nerves (hypomimia, abnormalities in suckling, deglutition, and eye movements).</p> <p>Mifegymiso</p>

出典	記載内容
	<p>Due to the risk of failure of the medical method of pregnancy termination and to the unknown risk to the fetus, follow-up is mandatory (see SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONS BOX). Should a failure of Mifegymiso be diagnosed at follow-up (viable ongoing pregnancy), it is recommended that pregnancy termination should be completed by another method. Should the patient wish to continue with the pregnancy, she should be appropriately counselled as to the risk of birth defects and appropriate ultra-sonographic monitoring of the pregnancy should be carried out.</p> <p>7.1.2 Breast-feeding Mifegymiso use should be avoided during breast-feeding. Mifepristone is lipophilic and may be excreted in the mother's milk. Misoprostol is rapidly metabolised in the mother to misoprostol acid, which is biologically active and is excreted in breast milk. This could cause undesirable effects such as diarrhea in breastfeeding infants.</p> <p>7.1.4 Geriatrics Mifegymiso is not indicated in post-menopausal women.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦では設定されていない。

カナダにおける添付文書中の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
カナダの添付文書	<p>7.1 Special Populations 7.1.3 Pediatrics Pediatrics (<15 years of age): There are insufficient data in patients less than 15 years old to establish efficacy and safety. Mifegymiso is not indicated in the prepubertal population. Pediatrics (>15 and <18 years of age): Patients 15 to 17 years of age had similar efficacy to that seen in the adult population. More pain than expected was reported more frequently in this population, as well as vomiting, compared with adults (see CLINICAL TRIALS). Careful counselling should be provided to adjust patients' expectations from the procedure and identification of safety issues requiring immediate medical attention.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

- ・適正使用ガイド

本剤の投与を受ける者向けの資料：

- ・緊急時連絡カード
- ・メフィーゴ®パックの投与を受ける方へ

流通等の管理：

- ・流通等の管理の手順書

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

- ・ラインファーマ株式会社 ホームページ：<https://www.linepharma.co.jp>より検索
- ・独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ：<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>より検索