

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



剤形	素錠	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	サイトテック錠100：1錠中 ミソプロストール100 μ g サイトテック錠200：1錠中 ミソプロストール200 μ g	
一般名	和名：ミソプロストール（JAN） 洋名：Misoprostol（JAN, INN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	サイトテック錠100	サイトテック錠200
	製造販売承認年月日	1996年6月21日
	薬価基準収載年月日	1993年1月19日
	販売開始年月日	1996年12月13日
		1993年3月19日
		1996年12月13日
		1993年3月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp	

本IFは2021年6月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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、IF 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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IF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、「IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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

IF 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。IF 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 IF 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、IF 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
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
VII. 薬物動態に関する項目	23
1. 血中濃度の推移	23
2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 母集団（ポピュレーション）解析	25
4. 吸収	25
5. 分布	26

6. 代謝	27
7. 排泄	28
8. トランスポーターに関する情報	29
9. 透析等による除去率	29
10. 特定の背景を有する患者	29
11. その他	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
7. 相互作用	33
8. 副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
10. 過量投与	37
11. 適用上の注意	37
12. その他の注意	37
IX. 非臨床試験に関する項目	38
1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	39
X. 管理的事項に関する項目	41
1. 規制区分	41
2. 有効期間	41
3. 包装状態での貯法	41
4. 取扱い上の注意	41
5. 患者向け資材	41
6. 同一成分・同効薬	41
7. 国際誕生年月日	41
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	42
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	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	42
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	42
13. 各種コード	42
14. 保険給付上の注意	42
XI. 文献	43
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	44
XII. 参考資料	45
1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	47
XIII. 備考	50
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	50
2. その他の関連資料	52

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミソプロストールは1973年米国G.D. サール社（当時、現ファイザー社）により“胃酸分泌抑制作用が強く、経口投与で活性を有し、作用時間が長い”ことを目標として合成されたプロスタグランジンE1誘導体である。ミソプロストールはそのままでは化学的に不安定なため、ヒドロキシプロピルメチルセルロースに分散させた「ミソプロストール分散体」を原体として、室温で長期間安定な「サイトテック錠 200」を製することに成功した。本剤は、胃酸分泌抑制作用のみならず、強酸、強塩基及び無水エタノール等の壊死惹起物質による上部消化管傷害の防御、胃粘膜血液量の増加、重炭酸イオンの分泌増加及び粘液分泌の増加等の粘膜保護作用（サイトプロテクション作用）を併せもち、1981年より国内臨床試験が開始された。その結果、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）投与時にみられる胃及び十二指腸潰瘍患者に対して優れた治療効果を示すことが認められ、1993年に承認を得て発売に至った。また、本剤は高齢者を適応疾患の対象とする場合が多く、個々の症例に合わせてより一層用量調節をしやすいするために、従来の中分量を含有する「サイトテック錠 100」を開発し、1996年に承認を得た。

また、3,646例の使用成績調査を実施し、1999年4月に再審査申請を行った結果、2002年9月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2021年7月現在、世界約70カ国で承認・発売されている。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与に伴う胃及び十二指腸潰瘍に対する適応が承認された初めての薬剤である。
- 2) 臨床用量において、基礎、刺激及び夜間酸分泌の抑制作用とともに、胃粘膜血液量の増加、重炭酸イオン分泌の増加等の作用を示す。すなわち、攻撃因子の抑制作用と防御因子の増強作用とを併せ持つ（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- 3) シメチジン（H₂受容体拮抗剤）及びスクラルファート（胃粘膜保護剤）が効果を示さない胃粘膜傷害惹起物質（無水エタノール、胆汁酸、塩酸等）による胃粘膜傷害に対して抑制効果を示す（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- 4) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の継続投与下で、胃潰瘍に対する内視鏡判定治癒率は65.7%（44/67例）、有用率は76.4%（55/72例）であり、十二指腸潰瘍に対する内視鏡判定治癒率は83.3%（5/6例）、有用率は66.7%（4/6例）であった（「V. 治療に関する項目」参照）。
- 5) H₂受容体拮抗剤治療抵抗性の胃潰瘍に対し、非ステロイド性消炎鎮痛剤継続投与下において、治癒効果を示す（治癒率52.9%）。
- 6) 副作用は調査症例数4,692例中545例（11.6%）、766件に発現し、その主なものは、下痢・軟便227件（4.8%）、腹痛92件（2.0%）、腹部膨満感57件（1.2%）、嘔気52件（1.1%）等であった。また、重大な副作用としてショック、アナフィラキシー（頻度不明）が報告されている。（再審査結果時）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	適正使用資材：安全対策リーフレット（適正使用に関するお願い）
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

設定されていない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

サイトテック錠 100、サイトテック錠 200

(2) 洋名

Cytotec Tablets 100、Cytotec Tablets 200

(3) 名称の由来

プロスタグランジンの有する Cytoprotection 作用（粘膜細胞保護作用）の単語より下線部分をつづけて Cytotec とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミソプロストール（JAN）

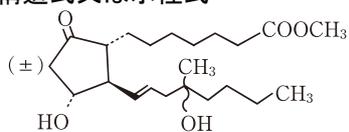
(2) 洋名（命名法）

Misoprostol（JAN, INN）

(3) ステム（stem）

prost（プロスタグランジン類）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₃₈O₅

分子量：382.54

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：SC-29333

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色の粘稠性のある液体で、かび臭いにおいがある。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の 溶解度表記
水、ヘキサン	1000mL 以上 10000mL 未満	極めて溶けにくい

エタノール (95)、ジエチルエーテル、クロロホルム及び酢酸エチルと混和する。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

非結晶性であるので融点はないが、ガラス転移が -37°C で起こった。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

pH4.0, 7.0, 9.0 の緩衝液-クロロホルム系に分配させた場合、pH による影響はなく、クロロホルム層への分配はほぼ 100%で、水層への分配は全くみられない。

(7) その他の主な示性値

pH : 0.5w/v%水・エタノール混液 (3:2) の pH は 5~6 であった。

旋光性 : 5w/v%クロロホルム溶液は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分ミソプロストールは室温で不安定であるため、通常、ヒプロメロースに分散させ安定化したミソプロストール分散体として取扱われる。したがって、分散体の安定性について記載した。

保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期 保存 試験	25℃ 75%RH	24 ヶ月	褐色ガラス瓶、密閉	規格内
	40℃	6 ヶ月	褐色ガラス瓶、密閉	規格内
	55℃			色が黄色味を増し、HPLC で類縁物質 I 及び III が増加、ミソプロストール含量が低下。
温度	80℃	2 ヶ月	褐色ガラス瓶、密閉	色が黄色味を増し、HPLC で類縁物質 I、II 及び III が増加。 ミソプロストール含量が低下し、TLC に未知のスポットを確認。
湿度	25℃ 50%RH	6 ヶ月	褐色ガラス瓶、開放	水分含量が増加。
	25℃ 75%RH			色が黄色味を増し、HPLC で類縁物質 I、II 及び III が増加。 ミソプロストールの含量が低下し、水分含量が増加。
	25℃ 94%RH			吸湿した粉末となり、HPLC で類縁物質 I、II 及び III が増加。 ミソプロストールの含量が低下し、TLC に未知のスポットを確認。 水分含量が増加。
光	白色光 2,000Lux	600 時間	透明ガラスシャーレ	色がわずかに退色。水分含量が増加。

* 類縁物質 I、II 及び III については、「IV-5. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照。

以上の結果より、ミソプロストール分散体は高温及び高湿条件下では不安定であったが、褐色ガラス瓶中に密閉保存することにより 25℃・75%RH での 2 年間の安定性が確認された。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- 1) Zimmermann 反応による呈色反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法
- 3) アントロン法による呈色反応

定量法

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

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
サイトテック錠 100				SEARLE 110	白色 素錠
	直径 7.2mm	厚さ 2.5mm	重量 0.1g		
サイトテック錠 200				SEARLE 111	白色 素錠 割線入り
	長径 9.2mm	短径 8.4mm	厚さ 3.5mm 重量 0.2g		

(3) 識別コード

サイトテック錠 100 : SEARLE (錠剤表面)、110 (錠剤裏面)

サイトテック錠 200 : SEARLE 111 (錠剤表面)

(4) 製剤の物性

サイトテック錠 100 : 該当資料なし

サイトテック錠 200 : 日局「崩壊試験法」錠剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	サイトテック錠 100	サイトテック錠 200
有効成分	1錠中 ミソプロストール 100µg	1錠中 ミソプロストール 200µg
添加剤	デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、硬化油、ヒプロメロース	

(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

合成過程上混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。

略号・一般名	由来	化学名	構造式
SC-26480	製造原料 (原薬混在物)	メチル3-ヒドロキシ-5-オキソ-1-シクロペンテン-1-ヘプタノエート	
SC-26480 のアルドール二量体	原薬混在物	メチル4-[3,5-ジヒドロキシ-1-(7-メトキシ-7-オキソヘプチル)-1-シクロペンテン-5-イル]-3-ヒドロキシ-5-オキソ-1-シクロペンテン-1-ヘプタノエート	
SC-29636 (類縁物質Ⅰ)	分解生成物	(±) メチル16-ヒドロキシ-16-メチル-9-オキソプロスタ-10, 13E-ジエン-1-オエート, 16R・16Sの1:1混合物	
SC-33188 (類縁物質Ⅱ)	分解生成物	メチル16-ヒドロキシ-16-メチル-9-オキソプロスタ-8(12), 13E-ジエン-1-オエート, 16Rと16Sの1:1混合物	
SC-32759 (類縁物質Ⅲ)	分解生成物	(±) メチル11, 16-ジヒドロキシ-16-メチル-9-オキソ-8-プロスタ-13E-エン-1-オエート, 16Rと16Sの1:1混合物	

6. 製剤の各種条件下における安定性

[サイトテック錠 100]

保存条件		保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	PTP包装、アルミ袋、シリカゲル入り	HPLCで類縁物質Ⅰ及びⅢのわずかな増加傾向が認められた。類縁物質Ⅱについては、6ヵ月の測定時点においては検出限界をわずかに上回った。いずれも規格限度内のわずかな増加であった。

[サイトテック錠 200]

保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	42ヵ月	PTP包装、アルミ袋、シリカゲル入り	規格内
温度	40℃	6ヵ月	PTP包装、アルミ袋、シリカゲル入り	HPLCで類縁物質Ⅰがわずかに増加
	55℃			色が微褐色に着色し、HPLCで類縁物質Ⅰ、Ⅱ及びⅢが増加、ミソプロストール含量が低下
湿度	25℃、50%RH	6ヵ月	PTP包装	規格内
	25℃、75%RH			HPLCで類縁物質Ⅰ及びⅢが増加し、ミソプロストール含量がわずかに低下
	25℃、94%RH			色が微黄色化、HPLCで類縁物質Ⅰ、Ⅱ及びⅢが増加し、ミソプロストール含量が低下
光	白色光、2,000Lux	600時間	PTP包装	規格内

* 類縁物質Ⅰ、Ⅱ及びⅢについては、「Ⅳ- 混入する可能性のある夾雑物」の項参照。

<参考>

参考までに無包装状態での安定性を下表に示した。本剤の無包装状態での保存を推奨するものではない。

保存条件及び保存期間：

温度に対する安定性：40℃ 3ヵ月間 遮光・気密容器（褐色ガラス瓶）

湿度に対する安定性：30℃ 75%RH 3ヵ月間 遮光・シャーレ開放

光に対する安定性：白色蛍光灯 60万 Lux・hr 照射後、近紫外線 100w・h/m²照射、透明気密容器（シャーレ開放）

[サイトテック錠 100]

測定項目		規格	開始時点	温度	湿度 ^{※1}	光
性状		白色	白色	規格内	規格内	規格内
含量		90~110%	100.9%	99.5%	92.9%	96.6%
類緑物質	SC-29636	3.0%以下	0.2%	0.9%	5.7% ^{※2}	0.3%
	SC-33188	1.2%以下	N.D.	0.1%	0.2%	N.D.
	SC-32759	2.0%以下	0.5%	0.7%	1.1%	1.0%
溶出試験	範囲	20分後 85%以上	94.5~108.1%	96.7~101.5%	91.3~95.6%	93.2~100.4%
	平均		101.2%	99.3%	93.6%	97.2%
硬度 ^{※3}	範囲	参考データ	5.6~6.5Kp	4.9~5.6Kp	2.0~2.6Kp	4.2~5.2Kp
	平均		6.2Kp	5.3Kp	2.4Kp	4.5Kp
水分 ^{※3}		参考データ	1.9%	1.9%	7.5%	3.9%

[サイトテック錠 200]

測定項目		規格	開始時点	温度	湿度 ^{※1}	光
性状		白色	白色	規格内	規格内	規格内
含量		90~110%	100.6%	99.7%	93.6%	97.8%
類緑物質	SC-29636	3.0%以下	0.4%	1.0%	5.8% ^{※2}	0.3%
	SC-33188	1.2%以下	N.D.	0.2%	0.2%	N.D.
	SC-32759	2.0%以下	0.6%	0.7%	1.0%	0.9%
崩壊試験		15分以内	0.4~0.5分	0.6~1.0分	0.3~0.5分	0.3~0.4分
硬度 ^{※3}	範囲	参考データ	17.2~19.1Kp	13.3~14.8Kp	5.8~6.9Kp	11.1~13.1Kp
	平均		18.1Kp	14.1Kp	6.4Kp	12.4Kp
水分 ^{※3}		参考データ	1.9%	1.8%	7.9%	4.0%

N. D. : None Detected

(社内資料)

※1 : 30°C75%RH 保存品について、2ヶ月時点で類緑物質 SC-29636 が規格を逸脱したため、2ヶ月時点の結果を示す

※2 : 規格を逸脱した (1ヶ月時点でサイトテック錠 100 及び 200 とも 2.8%であった)

※3 : 硬度及び水分は受入れ規格の中に内規として設定しているが、安定性の規格には含まれていない

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

サイトテック錠 100：試験液に注射用水 500mL を用い、日局溶出試験法 パドル法により試験を行うとき、20 分間の溶出率は 85%以上である。

サイトテック錠 200：該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 治療上注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈サイトテック錠 100〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10] 乾燥剤入り

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50] 乾燥剤入り

〈サイトテック錠 200〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10] 乾燥剤入り

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50] 乾燥剤入り

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[サイトテック錠 100、サイトテック錠 200]

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

個装箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与時にみられる胃潰瘍及び十二指腸潰瘍

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 本剤は原則として非ステロイド性消炎鎮痛剤を3ヵ月以上長期投与する必要がある関節炎患者等の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の治療にのみ用いること。

<解説>

効能又は効果にある「非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）の長期投与時」を明確にするため、本剤の投与対象患者は、原則として長期（3ヵ月以上）にわたり NSAID を継続投与して治療する必要のある関節リウマチ等の関節炎患者とした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはミソプロストールとして1回200 μ gを1日4回（毎食後及び就寝前）経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

胃・十二指腸潰瘍を対象とした、ミソプロストールの用量設定試験は、諸外国の臨床試験成績を参考に毎食後及び就寝前の1日4回投与とし、1回量50 μ g、100 μ g又は200 μ gで実施した。その結果、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍のいずれにおいても、内視鏡判定治癒率及び著明縮小以上の有効率、全般改善度並びに有用度において200 μ gが最も優れており、安全度判定においては各用量間に有意な差はなかったことから、1回200 μ g1日4回投与を至適用量と判断した。胃潰瘍に対しては塩酸セトラキサートを対照薬とし、十二指腸潰瘍に対してはシメチジンを対照薬として、二重盲検比較試験を実施し、その結果から本剤の1回200 μ g1日4回投与は臨床において十分な効果を示すことを確認した。

次いで、他の抗潰瘍剤に優る本剤の有用性を明らかにするため、NSAID投与に伴う胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対する追加臨床試験を実施することとし、前述した本剤の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対する臨床用量並びに本剤とNSAIDが相互に薬物動態に影響しないとの知見を踏まえ、本追加試験に

おける本剤の用法・用量は1回200 μ g 1日4回投与と設定した。この用法・用量を用いて実施した追加臨床試験の結果、本剤はNSAID投与に伴う胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対し、NSAID非併用時と同様の潰瘍治癒効果を示した。

以上の成績に基づき、NSAID長期投与時にみられる胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対する本剤の用法及び用量を設定した。

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 本剤を12週間以上投与しても改善傾向が認められない場合には、他の療法を考慮すること。
- 7.2 本剤は非ステロイド性消炎鎮痛剤と併用投与することが可能である。非ステロイド性消炎鎮痛剤においては、消化性潰瘍のある患者は投与禁忌となっているが、本剤が投与されている場合はこの限りでない。しかし、高齢者等の患者においては非ステロイド性消炎鎮痛剤による消化性潰瘍の合併症（穿孔、出血等）の危険性が高いため、本剤と併用投与する場合には、経過を十分に観察すること。[9.8参照]

<解説>

- 7.1 本剤が無効にもかかわらず、漫然と投与を継続することがないように、12週間を目途に改善状態を確認することとした。
- 7.2 NSAIDは消化性潰瘍に対し投与禁忌である。しかし、本剤はNSAID継続投与下でも高い潰瘍治癒効果を示すため^{1,2)}、本剤が投与されている場合に限り、NSAID長期投与中に認められた潰瘍に対し、NSAIDを中止することなく潰瘍の治療を行うことが可能となった。
なお、とくに高齢者等ではNSAIDによる潰瘍の悪化のリスクが高く^{3~5)}、また本剤が十分奏効しない症例もあることから、本剤が投与されている場合においても、十分な経過観察が必要となる。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験^{6~8)}

健常成人6名に対して本剤50 μ g及び200 μ gを単回投与した結果、200 μ gまで良好な耐薬性を示すことが認められた。また、健常成人6名に対して50 μ g又は200 μ g、1日4回5日間又は14日間投与した結果、安全性の面では軽度の下痢がみられたが、大きな問題となる副作用はなかった^{注)}。

注) 本剤の承認された用法及び用量は下記のとおりである。

通常、成人にはミソプロストールとして1回200 μ gを1日4回（毎食後及び就寝前）経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(3) 用量反応探索試験⁹⁾

胃潰瘍患者 15 例を対象に本剤を 1 回 150 μ g 1 日 4 回 4 週間投与し、安全性及び有効性を検討した。その結果、トランスアミナーゼの上昇、下痢等の副作用が認められたが、そのほとんどが軽度であった。また、内視鏡検査において治癒傾向が認められた^{注)}。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりである。

[効能又は効果] 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与時にみられる胃潰瘍及び十二指腸潰瘍

[用法及び用量] 通常、成人にはミズプロストールとして 1 回 200 μ g を 1 日 4 回（毎食後及び就寝前）経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化平行用量反応試験

①胃潰瘍¹⁰⁾

胃潰瘍患者 179 例を対象に本剤を 1 回 50 μ g、100 μ g、200 μ g を 1 日 4 回（1 日量 200 μ g、400 μ g、800 μ g）8 週間投与した結果、本剤の胃潰瘍における投与量は、1 日量 800 μ g が妥当であると判断された^{注)}。

②十二指腸潰瘍¹¹⁾

十二指腸潰瘍患者 155 例を対象に本剤を 1 回 50 μ g、100 μ g、200 μ g を 1 日 4 回（1 日量 200 μ g、400 μ g、800 μ g）8 週間投与した結果、本剤の十二指腸潰瘍における投与量は、1 日量 800 μ g が妥当であると判断された^{注)}。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりである。

[効能又は効果] 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与時にみられる胃潰瘍及び十二指腸潰瘍

[用法及び用量] 通常、成人にはミズプロストールとして 1 回 200 μ g を 1 日 4 回（毎食後及び就寝前）経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

比較試験

該当資料なし

<参考>

本邦において非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与時にみられる胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対する第Ⅲ相比較試験は実施していないため、追加臨床試験を記す。

非ステロイド性消炎鎮痛剤投与を 12 週間以上必要とする上部消化管傷害が認められない関節炎患者 263 例注) を対象に、プラセボを対照として、本剤 800 μ g/日（分 4）を 12 週間投与した。その結果、プラセボでは 4 例に潰瘍が発現したが、本剤では潰瘍の発現はなく、安全度では両群間に有意差は認められなかった¹²⁾。

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

使用成績調査における潰瘍治癒率は、胃潰瘍で 73.0% (452/619 例)、十二指腸潰瘍で 85.7% (48/59 例) であり、承認時と比較して遜色ない結果であった。小児に対する特別調査においては、有効性について無効とされた症例はなく、また症例数が少ない事もあり、特に問題は認められなかった。

長期使用に関する特別調査においては、潰瘍治癒率は胃潰瘍で 86.2% (75/87 例)、十二指腸潰瘍で 100% (10/10 例) であった。

閉経前女性に対する特別調査においては、潰瘍治癒率は胃潰瘍で 73.3% (22/30 例)、十二指腸潰瘍で 100% (6/6 例) であった。

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^{1,2)}

非ステロイド性消炎鎮痛剤の継続投与下で本剤を投与した国内での一般臨床試験において、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍での内視鏡判定治癒率及び有用率は以下のとおりであった。

対象疾患名	内視鏡判定治癒率 [*]	有用率（有用以上） [#]
胃潰瘍	65.7% (44/67 例)	76.4% (55/72 例)
十二指腸潰瘍	83.3% (5/ 6 例)	66.7% (4/ 6 例)

※内視鏡を用いて潰瘍の状態を投与前と比較し、5段階（治癒、著名縮小、軽度縮小、不変、悪化）で判定し、治癒と判定された症例数より算出した。

#内視鏡、消化器症状総合改善度、安全度及び関節炎に対する影響度判定を総合して、有用度を7段階（極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、やや好ましくない、好ましくない、かなり好ましくない）で判定し、有用以上の症例数から算出した。

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

H₂受容体拮抗剤（ファモチジン、シメチジン、ラニチジン等）、プロトンポンプ・インヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール等）、セトラキサート塩酸塩、スクラルファート等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

胃粘膜壁細胞において特異的プロスタグランジン E 型受容体との結合を介して、アデニレートシクラーゼの活性を抑制し、cAMP の増加を抑えることにより、酸分泌抑制作用を示す¹³⁾。

また、胃粘膜の粘液及び十二指腸粘膜の重炭酸イオン分泌を促進し、粘膜血管に作用して血流量を維持し、粘膜層のもつ酸中和能を高めることより、粘膜防御機構の増強作用を示す。

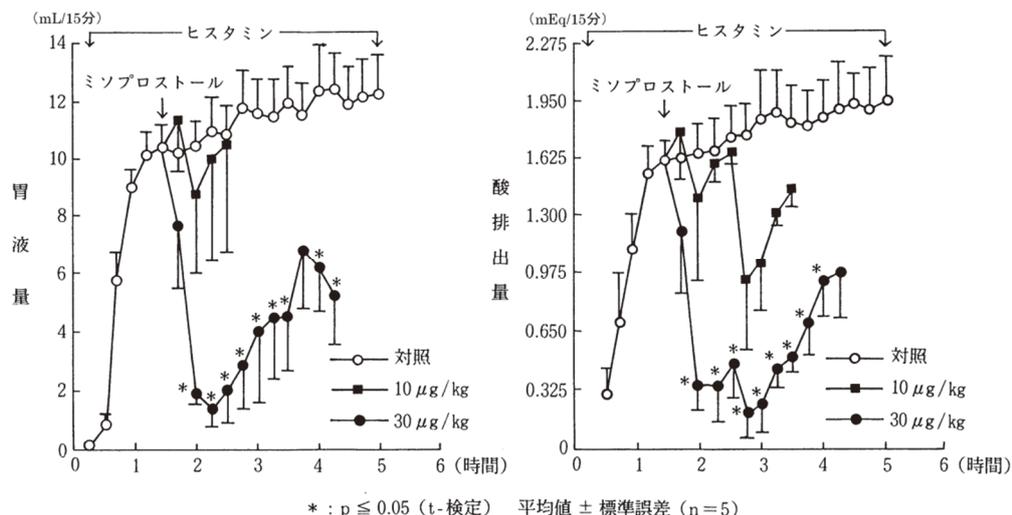
さらに、強酸及び無水エタノールなど壊死惹起物質による胃粘膜傷害の発生を、胃酸分泌を抑制しない用量においても抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

[胃酸分泌抑制作用]

1) ヒスタミン刺激胃酸分泌に対する作用¹⁴⁾

Heidenhain pouch イヌにおいてヒスタミン (1mg/hr) 持続注入 1 時間後、ミソプロストール 10 及び 30 μ g/kg 経口投与したところ、投与後 4 時間までの胃液量及び酸排出量は次図のように用量依存的に抑制され、30 μ g/kg では有意に抑制された。



Heidenhain pouch イヌにおけるヒスタミン刺激胃液分泌に対する作用

また、胃瘻イヌにおいても、ヒスタミン (1mg/hr) 持続注入 1 時間後、ミソプロストール 10 μ g/kg 直接胃内投与により、投与後 5 時間までの胃液量及び酸排出量が有意に抑制された。

2) 食餌刺激胃酸分泌に対する作用¹⁵⁾

Pavlov pouch 形成イヌにおいて食餌刺激 30 分前、ミソプロストールの経口投与 (3、10、30、100 及び 300 μ g/kg)、静脈投与 (1、3、10 及び 30 μ g/kg) 又は pouch 内直接投与 (0.3、1、3 及び 10 μ g/kg) により、投与後 4 時間までの酸排出量はいずれの投与経路においても用量依存的に抑制され、酸排出量を 50% 抑制する用量 (ED_{50}) はそれぞれ 100 μ g/kg、4.1 μ g/kg 及び 0.7 μ g/kg であった。

3) ヒトにおける基礎分泌に対する作用¹⁶⁾

健常成人 (基礎酸分泌が 2mEq/hr 以下でない者) にミソプロストール 200 μ g を単回投与後 30 ~150 分の 2 時間分泌量 (胃液、胃酸及びペプシン分泌量) のプラセボに対する抑制率は次表のとおりであり、その抑制は 60~90 分で最も強かった。

投与後 30~150 分の 2 時間分泌量及び抑制率

項目	分泌量		抑制率 (%)
	ミソプロストール	プラセボ	
胃液 (mL)	82.1 \pm 10.6**	145.2 \pm 11.0	40.7 \pm 9.1
胃酸 (mEq)	0.78 \pm 0.29**	5.41 \pm 1.00	85.4 \pm 4.8
ペプシン (Tyr. mg)	38.38 \pm 14.49*	107.83 \pm 20.40	61.4 \pm 12.1

平均値 \pm 標準偏差 (n=8)、*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (vs プラセボ、t-検定)

4) ヒトにおける刺激分泌に対する作用¹⁷⁾

健常成人(基礎酸分泌が2mEq/hr以下でない者)にミソプロストール200 μ gを単回経口投与後、テトラガストリン4 μ g/kg及び塩酸ベタゾール1mg/kg筋注投与刺激による2時間分泌量(胃液、胃酸及びペプシン分泌量)のプラセボに対する抑制率は次表のとおりであった。

投与後30~150分の2時間分泌量及び抑制率

①テトラガストリン刺激

項目	分泌量		抑制率 (%)
	ミソプロストール	プラセボ	
胃液 (mL)	332.97 \pm 31.17*	404.12 \pm 26.01	17.2 \pm 6.4
胃酸 (mEq)	24.92 \pm 2.33*	37.08 \pm 3.58	28.4 \pm 10.0
ペプシン (Tyr. mg)	235.13 \pm 21.70*	301.36 \pm 35.56	18.4 \pm 6.9

平均値 \pm 標準誤差 (n=9)、* : p<0.05 (vs プラセボ、t-検定)

②塩酸ベタゾール刺激

項目	分泌量		抑制率 (%)
	ミソプロストール	プラセボ	
胃液 (mL)	325.78 \pm 53.99	382.22 \pm 25.48	17.4 \pm 12.6
胃酸 (mEq)	19.88 \pm 4.06***	35.77 \pm 4.18	47.9 \pm 8.6
ペプシン (Tyr. mg)	237.07 \pm 38.01	281.54 \pm 22.65	16.1 \pm 11.9

平均値 \pm 標準誤差 (n=9)、* : p<0.05, *** : p<0.001 (vs プラセボ、t-検定)

5) ヒトにおける夜間分泌に対する作用¹⁸⁾

健常成人(基礎酸分泌が2mEq/hr以下でない者)にミソプロストール200 μ gを午後10時に単回経口投与後、午後10時30分より午前5時30分までの7時間における分泌量(胃液、胃酸及びペプシン分泌量)のプラセボに対する抑制率は次表のとおりであった。

投与後0.5~7.5時間の7時間分泌量及び抑制率

項目	分泌量		抑制率 (%)
	ミソプロストール	プラセボ	
胃液 (mL)	341.63 \pm 58.57***	558.25 \pm 69.83	40.2 \pm 3.8
胃酸 (mEq)	10.27 \pm 2.28**	24.34 \pm 4.85	47.9 \pm 11.7
ペプシン (Tyr. mg)	444.1 \pm 30.96***	721.0 \pm 42.01	36.9 \pm 5.5

平均値 \pm 標準誤差 (n=8)、** : p<0.01, *** : p<0.001 (vs プラセボ、t-検定)

[粘膜防御作用 (サイトプロテクション作用)]

1) 胃粘膜血行動態に対する作用¹⁹⁾

健常成人を対象とした胃内視鏡下の臓器反射スペクトル法によるミソプロストール 200 μg 単回経口投与後の粘膜血液量の増加率は 8.5~27.3%で、胃全体で一様に増加が認められ、測定部位別にプラセボ投与群と比較すると、20 部位中 15 部位で有意に高い増加率を示した ($p < 0.05$)。

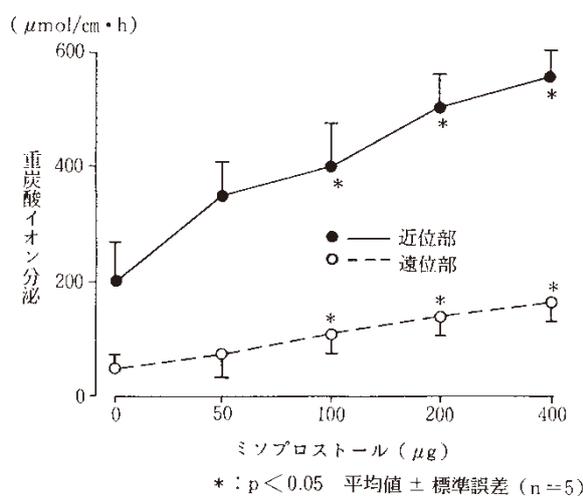
2) 胃粘液分泌に対する作用²⁰⁾

Wistar 系ラットにミソプロストール 50、100 及び 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 経口投与したときの 1 時間後の胃粘膜被覆粘液層の厚さは、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で約 1.7 倍、1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で約 3 倍に増加し、内腔粘液糖蛋白量もそれぞれ約 2 倍、約 3 倍に増加した。

3) 十二指腸重炭酸イオン分泌に対する作用

SD ラットにミソプロストール 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を十二指腸内投与したとき、投与後 2 時間の重炭酸イオン分泌が約 2 倍に増加した²¹⁾。

また、健常成人にミソプロストール 50、100、200 及び 400 μg を低用量から順に各 30 分間にわたって十二指腸内に注入したところ、次図のように 100 μg 以上において十二指腸近位部及び遠位部の重炭酸イオン分泌が基礎分泌より有意に増加した²²⁾。



十二指腸近位部及び遠位部における重炭酸イオン分泌に対する影響

4) 経粘膜イオンと電位差に対する作用²³⁾

Heidenhain pouch イヌにおいて、ミソプロストール 3 及び 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の pouch 内への滴下投与は、アスピリン 30mM を pouch 内へ投与した時に認められる胃粘膜を隔てた電位差の低下を著しく減弱し、pouch 内への K^+ の流入を減少させた。

5) 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID) 粘膜傷害に対する作用

①アスピリン惹起粘膜傷害に対する作用

SD 系ラットにアスピリン 150mg/kg 経口投与したときの胃潰瘍の発生は、ミソプロストール 10、30 及び 100 μ g/kg 経口投与で用量依存的に抑制され、30 及び 100 μ g/kg ではプラセボに比し有意な抑制であった ($p < 0.05$)。また、アスピリン 200mg/kg 経口投与時の潰瘍数及び潰瘍係数は、ミソプロストール 50 μ g/kg 以上の経口投与で、いずれもプラセボに比し有意に抑制された ($p < 0.05$)²¹⁾。

また、健常成人にミソプロストール 200 μ g を 1 日 4 回と翌朝 1 回経口投与 30 分後、アスピリン 1,300mg を単回経口投与し、内視鏡検査を行ったところ、アスピリン惹起胃粘膜傷害の発症抑制率は 66.7% で、プラセボに比し有意に高かった ($p < 0.001$)²⁴⁾。

さらに、健常成人にミソプロストール 50、100 又は 200 μ g とアスピリン 975mg を 1 日 4 回 1 週間経口投与後、内視鏡検査を行ったところ、いずれの用量でも胃及び十二指腸びらんを発生している者はプラセボに比し有意に少なく ($p < 0.01$)、用量依存性を示した²⁵⁾。

②インドメタシン惹起粘膜傷害に対する作用²⁶⁾

SD 系ラットにインドメタシン 20mg/kg 腹腔内投与したときの胃粘膜傷害は、ミソプロストール 100 及び 200 μ g/kg 胃内投与により、プラセボに比し潰瘍数、潰瘍係数とも有意に抑制された ($p < 0.05$)。

③イブプロフェン惹起粘膜傷害に対する作用²⁷⁾

健常成人にミソプロストール 50、100 又は 200 μ g と同時にイブプロフェン 200mg を 1 日 4 回 6 日間経口投与し、内視鏡検査を行ったところ、正常胃粘膜を示した割合はすべてのミソプロストール投与群でプラセボより有意に高く ($p < 0.01$)、正常十二指腸粘膜を示した割合は、100 及び 200 μ g 群でプラセボより有意に高かった ($p < 0.01$)。

④トルメチン惹起粘膜傷害に対する作用²⁸⁾

健常成人にミソプロストール 200 μ g とトルメチン 400mg を 1 日 4 回(ただしトルメチンは夕食時のみ 800mg 投与) 1 週間経口投与し、内視鏡検査を行ったところ、本剤の胃粘膜及び十二指腸粘膜傷害発症抑制効果はプラセボに比し有意に高かった(それぞれ $p < 0.001$ 及び $p < 0.05$)。

⑤ナプロキセン惹起粘膜傷害に対する作用²⁹⁾

健常成人にミソプロストール 200 μ g とナプロキセン 500mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与し、内視鏡検査を行ったところ、胃粘膜傷害スコアの平均値はプラセボに比し有意に低かった ($p < 0.001$)。

⑥NSAID 惹起粘膜傷害に対する作用

関節炎患者(粘膜傷害スコアがグレード 0 又は 1)に、NSAID 継続投与下ミソプロストール 200 μ g を 1 日 4 回 12 週間経口投与したとき、潰瘍の発生は認められず、グレード 2 以上の上部消化管傷害の発現率はプラセボに比し有意に低かった ($p < 0.05$)¹²⁾。

また、変形性関節症患者(NSAID によると考えられる腹痛を有するが、内視鏡検査で直径 0.3cm 以上の胃潰瘍を認めない患者)に、NSAID 継続投与下ミソプロストール 100 又は 200 μ g を 1 日 4 回 12 週間経口投与したとき、胃潰瘍の発生頻度はプラセボに比し有意に低かった ($p < 0.001$)³⁰⁾。

6) 各種粘膜傷害惹起物質に対する作用

①エタノール惹起粘膜傷害に対する作用

SD系ラットにミソプロストール 50、100 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と無水エタノール 1mL 胃内投与後の胃粘膜傷害の発生は、用量依存的にかつプラセボに比し有意に抑制された ($p < 0.05$)。一方、シメチジン及びスクラルファート 50~200mg/kg においては、いずれの用量でも胃粘膜傷害の発生は抑制されなかった²⁶⁾。

また、健常成人にミソプロストール 200 μg 又はシメチジン 300mg 投与後、80%エタノール溶液を胃粘膜に局所的に散布し、内視鏡検査を行ったところ、各薬剤の平均内視鏡スコアは次表のとおりで、ミソプロストールはシメチジン及びプラセボに比して胃粘膜傷害の発生を有意に抑制した³¹⁾。

薬 剤	内視鏡スコア					
	エタノール注入 15 分後		エタノール注入 30 分後			
ミソプロストール 200 μg	0.9 ± 1.5	***	***	1.0 ± 1.7	***	**
シメチジン 300mg	3.5 ± 1.5			4.4 ± 1.7		
プラセボ	5.0 ± 1.3			5.5 ± 0.9		

平均値 ± 標準偏差 (n=15)、* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ (Kruskal-Wallis 検定)

②塩酸-アスピリン及び塩酸-エタノール惹起粘膜傷害に対する作用²¹⁾

SD系ラットにミソプロストール 3、10 及び 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を経口投与後、塩酸-アスピリン (150mM-100mg/kg) 又は塩酸-エタノール (150mM-60%) 1mL/200g 投与したときの胃粘膜傷害の発生は、前者ではミソプロストール 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で、後者ではミソプロストール 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で、それぞれ対照群に比し有意に抑制した ($p < 0.05$)。なお、ミソプロストールはこれらの用量では胃液分泌に対しほとんど影響しない。

③胆汁酸惹起粘膜傷害に対する作用²⁶⁾

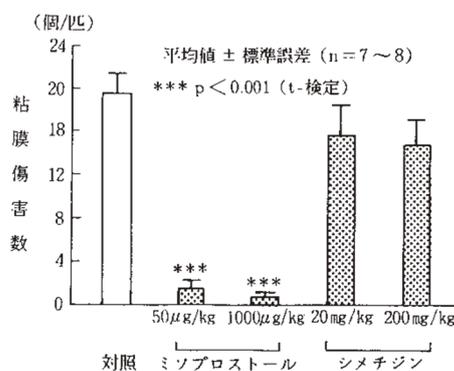
SD系ラットにミソプロストール 50、100 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を胃内投与したとき、胆汁酸 (0.2mol/L 塩酸 - 80mM/kg タウロコール酸ナトリウム) による潰瘍発生率を対照群に比し有意に抑制した ($p < 0.05$)。一方、シメチジン又はスクラルファート 50~200mg/kg では、シメチジン 100mg/kg で潰瘍数が有意に抑制されたのみであった。

④プレドニゾン惹起粘膜傷害に対する作用²¹⁾

SD系ラットにミソプロストール 30 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1日2回経口投与とプレドニゾン 50mg/kg、1日1回皮下投与を4日間行ったところ、胃粘膜傷害の発生を対照群に比し有意に抑制した ($p < 0.05$)。

⑤ 塩酸惹起粘膜傷害に対する作用³²⁾

Wistar系ラットにミソプロストール 50 及び 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 経口投与 30 分後に 0.6mol/L 塩酸 1mL 経口投与したときの胃粘膜傷害数は、次図のように両用量とも対照群に比し有意に減少した ($p < 0.001$)。一方、シメチジン 20 及び 200mg/kg 腹腔内投与は胃粘膜傷害数を減少させなかった。



塩酸による胃粘膜傷害に対する効果

7) ストレス性粘膜傷害に対する作用

- ① 15 時間絶食させた SD 系ラットにミソプロストール 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 経口投与したとき、水浸ストレス (21°C、10 時間) による胃粘膜傷害の発生を対照群に比し有意に抑制した ($p < 0.05$)²¹⁾。
- ② SD 系ラットにミソプロストール 50、100 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 経口投与したとき、強制走行運動 (12rpm、135 分) による胃粘膜傷害数を、用量依存的かつ対照群に比し有意に抑制した ($p < 0.05$)²⁶⁾。

8) 胃運動に対する作用²¹⁾

SD 系ラットにミソプロストール 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 胃内投与したとき、投与後 20~40 分までわずかではあるが自発的正常胃運動を有意に抑制した ($p < 0.05$)。また、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 胃内投与で、インドメタシン 25mg/kg 皮下投与により亢進した胃運動を、投与後 10~80 分まで有意に抑制した ($p < 0.05$)。

9) 血清ガストリン濃度に対する作用³³⁾

十二指腸潰瘍患者にミソプロストール 50~200 μg を 1 日 4 回 2~4 週間経口投与した結果、血清ガストリン濃度に有意な影響はみられなかった。

(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

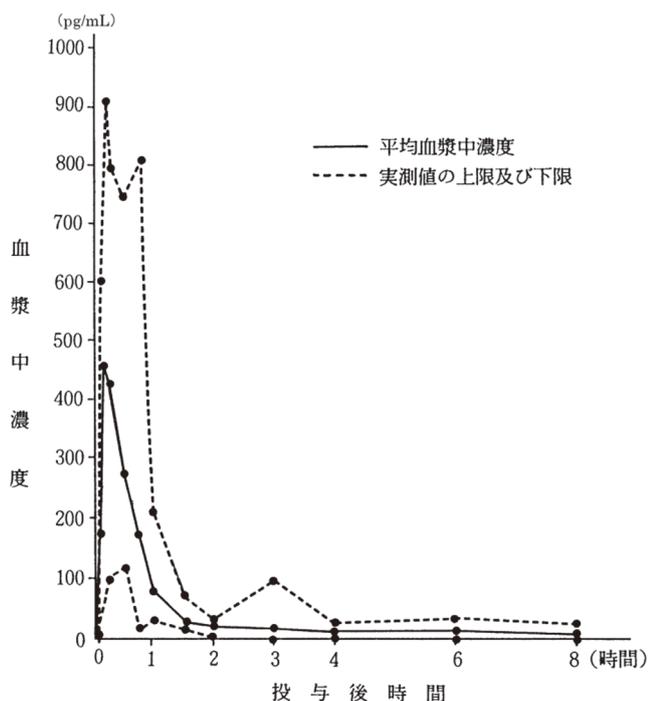
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時

健康成人男子（空腹時）にミソプロストール 200 μg （1錠）を単回経口投与したところ、ミソプロストール遊離酸の血漿中濃度は次図のように推移した³⁴⁾。

また、100 μg 錠を 2 錠又は 200 μg 錠を 1 錠、空腹時単回経口投与した場合、主代謝物であるミソプロストール遊離酸の AUC、 C_{max} 、 T_{max} 及び平均血漿中濃度の時間的推移はほぼ同等であり、両製剤は生物学的にほぼ同等であった³⁵⁾。



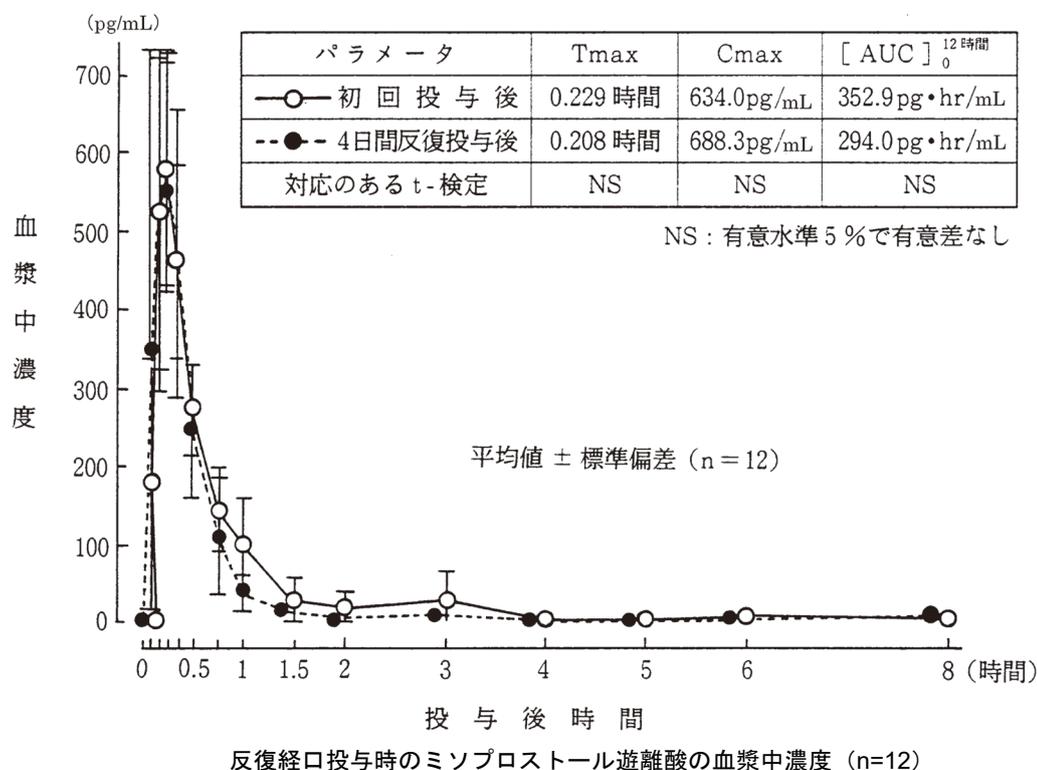
単回経口投与時のミソプロストール遊離酸の血漿中濃度 (n=24)

t_{max}	C_{max}	消失半減期
約 16 分	552pg/mL	21 分

注) 本剤の承認された用法及び用量は下記のとおりである。
通常、成人にはミソプロストールとして 1 回 200 μg を 1 日 4 回（毎食後及び就寝前）経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2) 反復投与時³⁶⁾

健常成人男子（空腹時）に、ミソプロストール 400 μg（200 μg 錠として 2 錠）を 1 日 2 回、4 日間経口投与したときの、ミソプロストール遊離酸の平均血漿中濃度の推移、パラメータを以下に示す（外国人でのデータ）。



注) 本剤の承認された用法及び用量は下記のとおりである。
通常、成人にはミソプロストールとして 1 回 200 μg を 1 日 4 回（毎食後及び就寝前）経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数³⁷⁾

13.093hr⁻¹（外国人健常成人男子、空腹時、400μg 単回経口投与）

(3) 消失速度定数³⁷⁾

2.612hr⁻¹ (外国人健常成人男子、空腹時、400μg 単回経口投与)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考>

ラットに³H-ミソプロストール 0.12mg/kg を経口投与したとき、速やかに消化管から吸収され、吸収率は約 87%を示し、雄では投与後 30 分～1 時間にかけて C_{max} 10.64～10.70ng・eq/mL を示した後、4 時間までは 1.45 時間、6～12 時間までは 5.82 時間の T_{1/2} で消失した。雌では投与後 30～45 分にかけて C_{max} 15.36～15.38ng・eq/mL を示した後、2～12 時間まで 6.60 時間の T_{1/2} で消失した。AUC は雄では 34.9ng・eq・hr/mL (0～12 時間)、雌では 95.5ng・eq・hr/mL (0～24 時間) であった³⁸⁾。

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

該当資料なし

<参考>

妊娠 13 日目のラットに ^3H -ミソプロストールを経口投与したとき、いずれの組織でも投与 45 分後に最高濃度を示した。胎仔への分布はいずれの測定時点でも検出限界以下であった。妊娠 19 日目のラットでは、胎仔肝及び腎において投与 2 時間後に、その他の組織では投与 45 分後に最高濃度を示した。そのときの胎仔肝、腎及び胎仔のその他組織の濃度は、母体血漿中濃度のそれぞれ 11%、48%及び 2~3%であった。投与 24 時間後では、羊水に最高濃度の 62%が、胎仔全体、胎仔肝、胎仔肺及び胎仔血液に 26~42%が認められ、その他の組織はいずれも 6%以下に減少し、胎仔心では検出限界以下であった³⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後 14 日前後の哺育中ラットに ^3H -ミソプロストール 0.12mg/kg を単回経口投与したときの乳汁中濃度は、投与 2 時間後に最高濃度 3.78ng·eq/mL を示し、その後 24 時間まで半減期 19.82 時間で消失した。血漿中濃度と比較して、乳汁中濃度は投与 8 時間後までは低かったが、24 時間後では 1.73 倍であった。48 時間後には検出限界以下に減少した³⁸⁾。

(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

該当資料なし

<参考>

ラットに ^3H -ミソプロストールを経口投与したとき、結腸では 3 時間後に、その他の組織では 15~45 分後に最高濃度を示した。投与 15~45 分後の組織内濃度は胃、膀胱、空腸、肝及び腎では血漿より高く、結腸、副腎及び筋肉ではほぼ同等、その他の組織では血漿より低かった。組織からの放射能の消失はハーダー腺、小脳、褐色脂肪、精巣、前立腺、顎下腺、精囊及び皮膚では血漿より緩慢であった。他の組織では血漿とほぼ同様の消失推移を示し、残留傾向は認められなかった。

また、反復投与後の組織内濃度は、単回投与時に比較して緩慢な消失を示した。特に、脂肪を多く含む組織、脊髄、延髄等で放射能の残留が認められたが、その原因は、脂溶性の高い代謝物が残留した結果ではなく、代謝過程で遊離するトリチウムを含有する生体成分が残留した結果、消失の遅い放射能の残留として観察されたものと考えられる³⁸⁾。

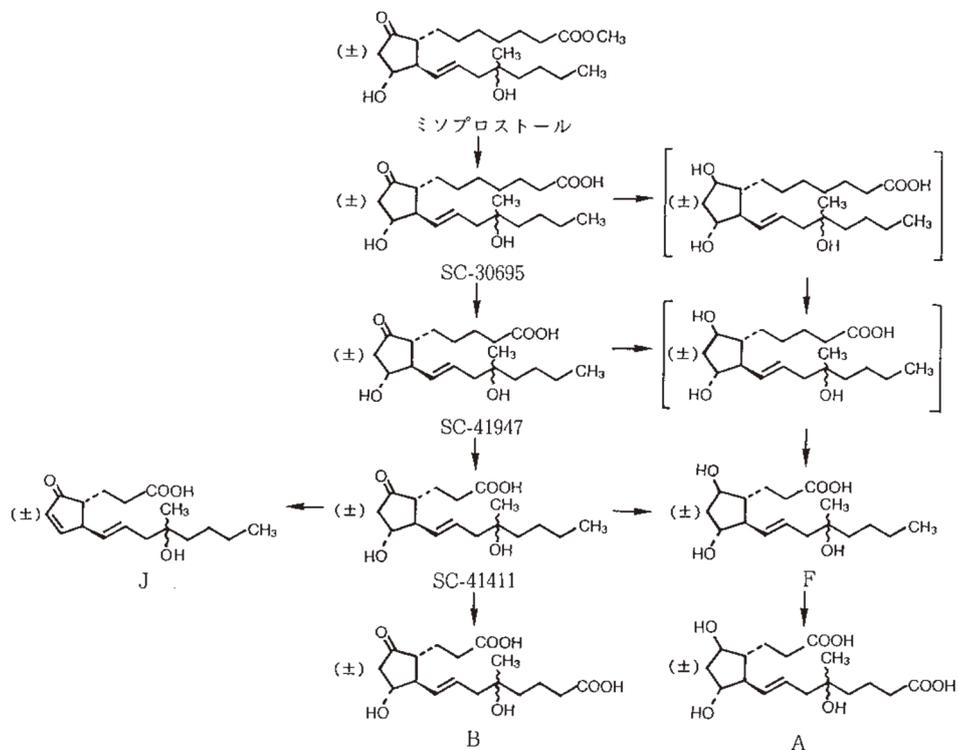
(6) 血漿蛋白結合率³⁹⁾

82~88% (*in vitro*、ヒト血清、外国人でのデータ)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{36, 40)}

ミソプロストールは経口投与後急速に脱エステル化され、ミソプロストール遊離酸となり、この遊離酸を経て以下のように代謝されるものと推定される。



ミソプロストールの推定代謝経路

SC-30695 : ミソプロストール遊離酸

SC-41947 : SC-30695の β 酸化体 (ジノル体)

SC-41411 : SC-30695の β 酸化体 (テトラノル体)

J : SC-41411のA型

B : SC-41411の ω 16-カルボン酸類縁体

F : SC-41411のF₁類縁体

A : SC-41411の ω 16-カルボン酸のF₁類縁体

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

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

該当資料なし

<参考>

ミソprostool遊離酸はミソprostoolとほぼ同等の胃酸分泌抑制作用が認められたが、ミソprostool遊離酸がβ酸化されたジノル体、テトラノル体の胃酸分泌抑制作用は弱かった(イヌ、*in vitro*)⁴¹⁾。

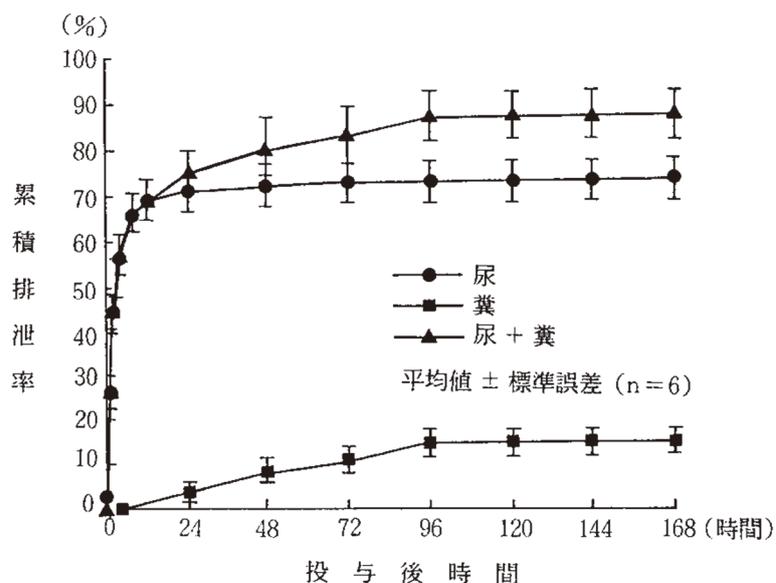
7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路³⁶⁾

主として腎臓

(2) 排泄率³⁶⁾

外国人健常成人男子に³H-ミソprostoolを平均386μg経口投与した後、7日間の尿及び糞中総放射能排泄率を以下に示す。尿中には平均73.2%が排泄され、その大部分(70.9%)は24時間以内に排泄された。糞中には投与後4日間で平均14.6%が排泄され、その後の増加は認められなかった(7日間で14.7%)。



単回経口投与時の累積尿・糞中総放射能排泄率 (n=6)

注) 本剤の承認された用法及び用量は下記のとおりである。

通常、成人にはミソprostoolとして1回200μgを1日4回(毎食後及び就寝前)経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(3) 排泄速度⁴²⁾

投与後1時間以内に平均16.9%が尿中に排泄され、8時間以内に投与量の平均56%が尿中に排泄された(外国人でのデータ)。

8. トランスポーターに関する情報

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

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

1. 警告内容とその理由

設定されていない

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 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.2 プロスタグランジン製剤に対する過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 本剤には子宮収縮作用があり、妊婦への投与例で流産及び子宮出血の報告がある⁴³⁾。

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. 用法又は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 本剤投与時にみられる下痢は、通常、軽度で一過性であるが、症状が持続する場合には、減量等の適切な処置を行うこと。また、マグネシウム含有制酸剤との併用に注意すること。
[10.2 参照]

<解説>

本剤の副作用として、下痢の発生頻度が高い。症状が持続する場合の処置としては、減量、休薬、止瀉剤の投与等が考えられる。また、マグネシウム含有制酸剤は緩下作用を有するため、併用注意とされている。

なお、本剤を食直後に投与した場合、空腹時投与に比し、AUCは変化しないが、C_{max}の低下及びT_{max}の延長が認められている³⁷⁾。

また、本剤による下痢や腹部膨満感等の消化管の副作用は、主に小腸通過時間を短縮させるためと考えられ、この副作用は食後より食前に投与した場合に発現しやすい⁴⁴⁾。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳血管障害や冠動脈疾患等血圧低下により重篤な合併症を起こすおそれのある患者
類薬（PGE₁）で血圧低下作用が報告されている。

<解説>

臨床試験においてミソプロストール投与による血圧低下は報告されていないが、動物実験でミソプロストールを含むプロスタグランジンE類が血圧を低下させることが報告されている。

(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

肝機能障害を増悪させるおそれがある。

<解説>

本剤の副作用として、血清トランスアミナーゼ値の上昇及びアルカリフォスファターゼ値の上昇等が現れることがあり、すでに肝障害のある患者では症状を悪化させる可能性がある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、妊娠中でないことを十分確認すること。

また、患者に次の注意事項について十分説明し、同意を得た後、使用すること。[9.5 参照]

- ・本剤には子宮収縮作用があり、流産を起こしたとの報告があること。
- ・本剤投与中は避妊すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに投与を中止し、主治医に連絡すること。

<解説>

本剤発売時（1993年）より行っていた「安全対策リーフレット」による注意喚起の内容を追記することとした。（2018年5月改訂時）

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

本剤には子宮収縮作用があり、妊婦で完全又は不完全流産及び子宮出血がみられたとの報告がある。ラットに本剤を経口投与したところ、妊娠前及び妊娠初期投与試験では着床数の減少及び生存胎児数の減少がみられ⁴⁵⁾、器官形成期投与試験では胎児の生存及び発育に影響はみられず、催奇形性も認められなかった⁴⁶⁾。また、周産期及び授乳期投与試験では出生児の体重増加抑制がみられた⁴⁷⁾。ウサギに本剤を経口投与した器官形成期投与試験では着床後の死亡率及び第13肋骨の出現頻度（肋骨数の変異）が増加した⁴⁸⁾。[2.1、9.4、9.6 参照]

<解説>

本剤の妊婦への投与により流産及び子宮出血がみられたとの外国報告があることから、誤投与を防止するため十分に注意を喚起する必要があると考え、特定の背景を有する患者に関する注意の記載については本剤がすでに承認されている諸外国の添付文書を参考とすることとした。我が国では妊婦又は妊娠している可能性のある女性を禁忌として、このことを本剤の添付文書の「禁忌」「妊婦」の項に繰り返し記載し、注意を喚起することとした。

(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。[9.5 参照]

<解説>

動物試験で、乳汁中へわずかに移行することが報告されており、臨床試験において授乳婦に対する成績がないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

臨床試験において小児に対する成績がないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

下痢等の消化器症状がみられた場合には、減量又は休薬等適切な処置を行うなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[7.2 参照]

<解説>

本剤の臨床試験においては NSAID 非併用時及び NSAID 併用時のいずれの場合でも、高齢者に副作用が多く発現するような傾向はみられていない。しかしながら、一般に高齢者は生理機能が低下していることから高齢者の投与においては、慎重に投与が望ましいと考え、特に本剤投与時に比較的多くみられる下痢に対する具体的な処置を示した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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
マグネシウム含有制酸剤 [8.1参照]	下痢が発現しやすくなる。	本剤は、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。

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 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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	下痢、腹痛、嘔気	腹部膨満感、消化不良、嘔吐、食欲不振、おくび、便秘等		軟便
肝臓		ALT 上昇、AST 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇等	総コレステロール上昇、 γ -GTP 上昇等
腎臓		蛋白尿、クレアチニン上昇	多尿、頻尿、BUN 上昇	尿糖
血液		白血球増多、白血球減少、赤血球減少等		貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少)、血小板減少
生殖器		月経異常		閉経後出血、子宮痙攣、月経困難、月経中間期出血
皮膚		発疹	蕁麻疹、そう痒	
精神・神経系		めまい、口渇、異常空腹感	頭痛、舌麻痺	
その他		ほてり、発熱、胸痛、浮腫、心悸亢進	静脈炎、しびれ感	全身倦怠感

<解説>

諸外国の添付文書、副作用情報、公表文献を参考に、本剤の国内における臨床試験で報告された副作用に基づき、本剤との因果関係を踏まえて設定した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査		使用成績 調査の累計	合計
	ミソプロストール 単独投与群	NSAID併用 投与群		
調査施設数	248	140	450	574
調査症例数	802	244	3646	4692
副作用等の発現症例数	111	78	356	545
副作用等の発現件数	148	133	485	766
副作用等の発現症例率	13.84%	31.97%	9.76%	11.62%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
皮膚・皮膚付属器障害	7 (0.87)	3 (1.23)	8 (0.22)	18 (0.38)
蕁麻疹	2 (0.25)	0	0	2 (0.04)
そう痒	2 (0.25)	1 (0.41)	2 (0.05)	5 (0.11)
多汗	0	1 (0.41)	0	1 (0.02)
発疹	3 (0.37)	2 (0.82)	5 (0.14)	10 (0.21)
ステイブンス・ジョンソン 症候群	0	0	1 (0.03)	1 (0.02)
筋・骨格系障害	1 (0.12)	0	0	1 (0.02)
関節炎悪化	1 (0.12)	0	0	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	2 (0.25)	2 (0.82)	5 (0.14)	9 (0.19)
四肢しびれ(感)	0	0	2 (0.05)	2 (0.04)
上肢しびれ(感)	0	0	1 (0.03)	1 (0.02)
舌麻痺	1 (0.12)	0	2 (0.05)	3 (0.06)
頭痛	1 (0.12)	0	0	1 (0.02)
めまい	0	2 (0.82)	0	2 (0.04)
自律神経系障害	0	0	9 (0.25)	9 (0.19)
口渇	0	0	7 (0.19)	7 (0.15)
異常空腹感	0	0	3 (0.08)	3 (0.06)
消化管障害	63 (7.86)	66 (27.05)	269 (7.38)	398 (8.48)
嘔気	4 (0.50)	15 (6.15)	33 (0.91)	52 (1.11)
嘔吐	1 (0.12)	3 (1.23)	11 (0.30)	15 (0.32)
おくび	1 (0.12)	2 (0.82)	5 (0.14)	8 (0.17)
口角炎	0	0	1 (0.03)	1 (0.02)
下痢・軟便	53 (6.61)	37 (15.16)	137 (3.76)	227 (4.84)
出血性胃炎・胃炎	1 (0.12)	0	1 (0.03)	2 (0.04)
消化不良	0	6 (2.46)	18 (0.49)	24 (0.51)
食欲不振	0	4 (1.64)	12 (0.33)	16 (0.34)
腹痛	4 (0.50)	19 (7.79)	69 (1.89)	92 (1.96)
鼓腸放屁	1 (0.12)	12 (4.92)	44 (1.21)	57 (1.21)
便秘	2 (0.25)	0	6 (0.16)	8 (0.17)
肝臓・胆管系障害	20 (2.49)	2 (0.82)	16 (0.44)	38 (0.81)
γ-GTP上昇	0	0	2 (0.05)	2 (0.04)
AST(GOT)上昇	13 (1.62)	1 (0.41)	11 (0.30)	25 (0.53)
ALT(GPT)上昇	17 (2.12)	2 (0.82)	12 (0.33)	31 (0.66)
総ビリルビン上昇	1 (0.12)	0	2 (0.05)	3 (0.06)
代謝・栄養障害	11 (1.37)	5 (2.05)	33 (0.91)	49 (1.04)
Al-P上昇	5 (0.62)	2 (0.82)	19 (0.52)	26 (0.55)
LDH上昇	5 (0.62)	1 (0.41)	12 (0.33)	18 (0.38)
血清鉄低下	1 (0.12)	0	0	1 (0.02)
総コレステロール上昇	0	1 (0.41)	2 (0.05)	3 (0.06)
総コレステロール低下	0	1 (0.41)	0	1 (0.02)

	承認時迄の調査		使用成績 調査の累計	合計
	ミソプロストール 単独投与群	NSAID併用 投与群		
血清総蛋白減少	0	1 (0.41)	2 (0.05)	3 (0.06)
尿糖	2 (0.25)	0	2 (0.05)	4 (0.09)
糖尿病悪化	0	0	1 (0.03)	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	0	0	3 (0.08)	3 (0.06)
心悸亢進	0	0	3 (0.08)	3 (0.06)
血管 (心臓外) 障害	1 (0.12)	0	0	1 (0.02)
静脈炎	1 (0.12)	0	0	1 (0.02)
呼吸器系障害	1 (0.12)	0	2 (0.05)	3 (0.06)
呼吸困難	1 (0.12)	0	0	1 (0.02)
喀痰増加	0	0	1 (0.03)	1 (0.02)
咳嗽	0	0	1 (0.03)	1 (0.02)
赤血球障害	1 (0.12)	4 (1.64)	8 (0.22)	13 (0.28)
赤血球減少	0	2 (0.82)	3 (0.08)	5 (0.11)
ヘマトクリット値減少	0	2 (0.82)	2 (0.05)	4 (0.09)
ヘモグロビン減少	1 (0.12)	3 (1.23)	8 (0.22)	12 (0.26)
白血球・網内系障害	12 (1.50)	2 (0.82)	8 (0.22)	22 (0.47)
好酸球増多 (症)	6 (0.75)	0	0	6 (0.13)
白血球増多	1 (0.12)	2 (0.82)	1 (0.03)	4 (0.09)
白血球減少 (症)	2 (0.25)	0	7 (0.19)	9 (0.19)
リンパ球増多	2 (0.25)	0	0	2 (0.04)
リンパ球減少	1 (0.12)	0	0	1 (0.02)
分葉核球減少	1 (0.12)	0	0	1 (0.02)
血小板・出血凝血障害	0	0	1 (0.03)	1 (0.02)
血小板増加	0	0	1 (0.03)	1 (0.02)
泌尿器系障害	4 (0.50)	3 (1.23)	22 (0.60)	29 (0.62)
血中クレアチニン上昇	0	0	7 (0.19)	7 (0.15)
多尿	1 (0.12)	0	0	1 (0.02)
蛋白尿	0	2 (0.82)	4 (0.11)	6 (0.13)
尿沈渣異常	3 (0.37)	0	0	3 (0.06)
BUN上昇	0	1 (0.41)	16 (0.44)	17 (0.36)
頻尿	0	0	1 (0.03)	1 (0.02)
女性生殖 (器) 障害	1 (0.53)*1	3 (1.44)*2	2 (0.09)*3	6 (0.22)*4
月経異常	1 (0.53)*1	3 (1.44)*2	2 (0.09)*3	6 (0.22)*4
一般的全身障害	6 (0.75)	5 (2.05)	3 (0.08)	14 (0.30)
胸痛	1 (0.12)	1 (0.41)	0	2 (0.04)
発熱	4 (0.50)	0	0	4 (0.09)
ほてり	0	3 (1.23)	0	3 (0.06)
浮腫	1 (0.12)	1 (0.41)	0	2 (0.04)
顔面蒼白	0	0	1 (0.03)	1 (0.02)
顔面浮腫	0	0	1 (0.03)	1 (0.02)
下肢浮腫	0	0	1 (0.03)	1 (0.02)

*1: 女性(190例) に対する比率, *2: 女性(209例) に対する比率
*3: 女性(2310例) に対する比率, *4: 女性(2709例) に対する比率

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景因子別副作用発現頻度

背景因子		副作用発現症例率 (%)	検定 ⁴⁾	背景因子		副作用発現症例率 (%)	検定 ⁴⁾
性別	男	7.63 (102/1336)	**	合併症 ³⁾	有	10.47 (150/1432)	N. S.
	女	11.00 (254/2310)			無	9.27 (205/2212)	
年齢(歳)	15~39	8.89 (12/ 135)	N. S.	本剤の1日投与量(μg)	不明	50.00 (1/ 2)	N. S.
	40~64	10.53 (150/1425)			≤200	8.57 (3/ 35)	
	65~74	10.23 (124/1212)			≤400	8.90 (87/ 977)	
	75~94	8.01 (70/ 874)			≤600	10.65 (171/1606)	
原疾患 ¹⁾	胃潰瘍	9.26 (258/2786)	*	本剤の投与期間(日)	≤800	9.24 (95/1028)	**
	十二指腸潰瘍	6.43 (11/ 171)			≤14	74.81 (98/ 131)	
	胃・十二指腸共存潰瘍	4.76 (1/ 21)			≤30	34.11 (73/ 214)	
	胃及び・又は十二指腸炎潰瘍予防	14.77 (13/ 88)			≤60	7.82 (60/ 767)	
	その他の疾患	12.54 (70/ 558)			≤90	4.11 (42/1023)	
基礎疾患 ²⁾	関節リウマチ	12.85 (160/1245)	**	≤120	3.89 (20/ 514)	N. S.	
	変形性関節症	7.20 (114/1584)		≤150	6.05 (19/ 314)		
	その他の関節症	3.28 (2/ 61)		≤180	6.90 (16/ 232)		
	その他の疾患	10.46 (78/ 746)		≤365	6.07 (27/ 445)		
	不明	40.00 (2/ 5)		>365	16.67 (1/ 6)		
潰瘍既往歴	有	10.85 (89/ 820)	N. S.	NSAID使用状況	有	9.71 (327/3369)	N. S.
	無	10.20 (159/1559)		無	10.47 (29/ 277)		
過敏性素因	不明	8.52 (108/1267)	**	ステロイド使用状況	有	15.20 (69/ 454)	**
	有	24.00 (18/ 75)		無	8.99 (287/3192)		
	無	9.40 (322/3426)		抗リウマチ剤使用状況	有	13.81 (92/ 666)	
不明	11.03 (16/ 145)	無	8.86 (264/2980)				
				抗潰瘍剤使用状況	有	10.01 (107/1069)	N. S.
				無	9.66 (249/2577)		

* : p<0.05, ** : p<0.01, N. S. : 有意差なし

1) 本剤投与対象疾患 2) NSAID使用目的 3) NSAID使用目的合併症以外の合併症 4) 検定は不明を除いて実施した
(使用成績調査より社内集計)

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

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与による臨床症状としては、鎮静、振戦、痙攣、呼吸困難、腹痛、下痢、発熱、心悸亢進、低血圧及び徐脈の報告がある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をお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。

<解説>

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{49~52)}

一般薬理作用として中枢神経系、消化器系、自律神経系・平滑筋系、呼吸・循環器系、血液系、内分泌系、腎機能及び抗炎症等に対する作用を検討したところ、次表のように嘔吐や下痢等の消化器系作用、摘出平滑筋に対する収縮作用及び血小板凝集抑制作用を示したが、その他の作用はほとんど認められなかった。

試験項目	動物種	実験方法	結果
一般症状及び行動に及ぼす影響 ⁴⁹⁾	SD系ラット	胃内投与	4mg/kg以上で下痢を認めた
	ビーグル犬	経口投与	1mg/kg以上で嘔吐、下痢、4mg/kgではさらに摂餌の抑制、振戦を認めた
中枢神経系鎮痛作用 ⁴⁹⁾	ICR系マウス	胃内投与後、0.6v/v%酢酸液を腹腔内投与し、Writhing反応数を測定	0.25及び1mg/kgで、酢酸Writhing反応の抑制傾向を認めた
消化器系 消化管運動に及ぼす影響 ⁴⁹⁾	ビーグル犬	消化管運動センサーを無菌的に植え込んだ後経口投与	0.032mg/kg以上で胃、小腸・大腸運動の亢進を認めた
下痢誘発作用 ⁵¹⁾	ICR系マウス	腹腔内投与	ED ₅₀ =0.042mg/kg
	SD系ラット	胃内投与	ED ₅₀ =0.366~1.305mg/kg
自律神経系・平滑筋系 摘出回腸に及ぼす影響 ⁴⁹⁾	モルモット	摘出モルモット回腸	直接作用では10 ⁻⁸ M以上で収縮、ヒスタミン収縮には10 ⁻⁴ M以上で拮抗、アセチルコリン収縮は、10 ⁻⁸ M以上で増強した
摘出胃に及ぼす影響 ⁴⁹⁾	SD系ラット	胃底標本	直接作用では10 ⁻⁸ M以上で収縮し、この収縮は塩酸シプロヘプタジン又はアトロピンで遮断されなかった セロトニン収縮は増強傾向を示した
摘出気管に及ぼす影響 ⁴⁹⁾	モルモット	気管標本	直接作用では10 ⁻⁸ M以上で弛緩、I-イソプレナリン塩酸塩による弛緩に抑制傾向を示した
摘出輸精管に及ぼす影響 ⁴⁹⁾	モルモット	摘出輸精管	I-ノルアドレナリン塩酸塩及び下腹神経電気刺激による収縮に10 ⁻⁸ M以上で抑制傾向を示した
摘出非妊娠子宮に及ぼす影響 ⁴⁹⁾	SD系ラット	非妊娠子宮標本	直接作用では10 ⁻⁸ Mでわずかな収縮、オキシトシン収縮を10 ⁻⁷ M以上でわずかに増強した
摘出妊娠子宮に及ぼす影響 ⁴⁹⁾	SD系ラット	妊娠15日目の子宮標本	10 ⁻⁶ Mで自動収縮頻度を増加したが、収縮力にはほとんど影響なし
循環器系 血圧、心拍数、心電図に及ぼす影響 ⁵⁰⁾	SD系ラット	腹腔内投与	0.25mg/kg以上で血圧上昇、心拍数・呼吸数の増加を認め、1mg/kgではさらに、心電図上R波電位低下を認めた
	SD系ラット	静脈内投与 動脈内投与	10μg/kgで血圧低下を認めた 3μg/kg以上で血圧低下を認めた
腎機能 水及び電解質代謝に及ぼす影響 ⁴⁹⁾	食塩負荷 SD系ラット	アセタゾラミド及び食塩水とともに胃内投与	1mg/kg以上で尿pHのアルカリ化を認め、4mg/kgではさらに尿中Na ⁺ 、Cl ⁻ の増加を認めた
血液系 血小板凝集に及ぼす影響 ⁵⁰⁾	ウサギ血小板	本剤添加多血小板血漿にADPを添加	3μg/mL以上で凝集能を抑制した
		本剤添加多血小板血漿にコラーゲンを添加	6μg/mLで凝集能を抑制した

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵³⁾

投与経路		動物種・性	LD ₅₀ (mg/kg)			
			マウス		ラット	
			雄	雌	雄	雌
経口	経口		138	116	97	81
腹腔内	腹腔内		160	118	62	59
筋肉内	筋肉内		16	35	21	19

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性^{54, 55)}

5週齢のSD系ラットに317、1,584及び7,921 μ g/kg/日を5週間経口投与した結果、317 μ g/kg以上で、軟便/下痢、前胃粘膜下浮腫及び肝細胞鉄染色陽性顆粒沈着が、1,584 μ g/kg以上で、流涎、体重増加抑制、副腎重量の増加及び前胃粘膜上皮の増生がみられたが、5週間の回復期間終了時にはほぼ回復した。本試験でのラットの無影響量は20 μ g/kgと推定された⁵⁴⁾。

また、9～11ヵ月齢のビーグル犬に30、120及び480 μ g/kg/日を13週間経口投与した結果、30 μ g/kg以上で軟便/下痢、嘔吐等が、120 μ g/kg以上で直腸温の上昇、胃粘膜の過形成等がみられたが、4週間の回復期間終了時には消失又は程度が軽減していた⁵⁵⁾。

2) 慢性毒性^{56, 57)}

5週齢のCD系ラットに160、1,200及び9,000 μ g/kg/日を52週間経口投与した結果、160 μ g/kg以上で下痢、胃粘膜肥厚、胃重量の増加等がみられたが、13週間の回復期間終了時にはほぼ回復した⁵⁶⁾。

また、10～14ヵ月齢のビーグル犬に30、100及び300 μ g/kg/日を52週間経口投与した結果、30 μ g/kg以上で軟便/下痢、胃粘膜の過形成及び胃重量の増加等が、100 μ g/kg以上で直腸温の上昇等がみられたが、13週間の回復期間終了時には胃重量の増加以外はほぼ回復した⁵⁷⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験^{58, 59)}

CD系マウス⁵⁸⁾及びラット⁵⁹⁾を用いた経口投与によるがん原性試験の結果、がん原性はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験^{45~48)}

妊娠前・妊娠初期⁴⁵⁾、器官形成期⁴⁶⁾、周産期及び授乳期⁴⁸⁾のSD系ラットに99、396及び1,584 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を経口投与した結果、妊娠前・妊娠初期では、1,584 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で着床数の減少及び生存胎仔数の減少が認められたが、同系ラットにおける正常範囲内であり、胎仔の発育には特に異常はみられなかった。器官形成期では胎仔の生存、発育に影響はみられず、催奇形性も認められなかった。また、周産期・授乳期では、99 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で出生時及び離乳時の出生仔の体重増加抑制がみられた。

また、器官形成期のウサギに99、297及び990 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を経口投与した結果、990 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で着床後死亡率及び第13肋骨の出現頻度（肋骨数の異常）が増加した⁴⁸⁾。

(6) 局所刺激性試験⁶⁰⁾

ニュージーランド白色雄性ウサギを用いた皮膚一次刺激試験で検討した結果、軽度の皮膚刺激性が認められた。

(7) その他の特殊毒性

1) 変異原性^{61~64)}

ネズミチフス菌⁶¹⁾及び大腸菌⁶²⁾を用いた復帰突然変異試験、ハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験⁶³⁾及びマウスを用いた小核試験⁶⁴⁾の結果、いずれの試験においても変異原性はみられなかった。

2) 抗原性⁶⁵⁾

モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー、能動的皮膚アナフィラキシー、受動的皮膚アナフィラキシー及び寒天ゲル内沈降反応試験の結果、抗原性はないものと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：毒薬

2. 有効期間

有効期間：3年（最終年月を外箱等に記載）
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

室温保存、気密容器
開封後は湿気を避けて取り扱うこと。

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて取り扱うこと。

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：あり
その他の患者向け資材：患者指導箋「サイトテック錠を服用される方へ」

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同 効 薬：H₂受容体拮抗剤、プロトンポンプ・インヒビター、セトラキサート塩酸塩、スクラルフ
アート等

7. 国際誕生年月日

1984年6月28日（メキシコ）

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

製品名	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
サイトテック錠 100	1996年6月21日	20800AMY00198	1996年12月13日	1996年12月13日
サイトテック錠 200	1993年1月19日	20500AMY00014	1993年3月19日	1993年3月25日

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

再審査結果通知年月日：2002年9月25日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

1993年1月19日～1999年1月18日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
サイトテック錠100	2329024F2021	2329024F2021	104534505	610409353
サイトテック錠200	2329024F1025	2329024F1025	104533805	612320553

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 塩川優一 ほか：リウマチ. 1991 ; 31(5) : 572-582 (PMID : 1767350)
- 2) 崎田隆夫 ほか：医学と薬学. 1991 ; 26(4) : 845-863
- 3) 浅木 茂 ほか：医学と薬学. 1991 ; 26(4) : 865-874
- 4) Somerville, K., et al. : Lancet. 1986 ; 1(8479) : 462-464
- 5) Armstrong, C.P. and Blower, A.L. : Gut. 1987 ; 28(5) : 527-532
- 6) 中村孝司 ほか：臨床医薬. 1985 ; 1(9) : 1233-1247
- 7) 中村孝司 ほか：臨床医薬. 1985(9) : 1249-1267
- 8) 中村孝司 ほか：臨床医薬. 1985 ; 1(9) : 1269-1281
- 9) 崎田隆夫 ほか：医学と薬学. 1985 ; 14(6) : 1661-1667
- 10) 崎田隆夫 ほか：医学と薬学. 1986 ; 15(1) : 105-119
- 11) 崎田隆夫 ほか：医学と薬学. 1986(15(1)) : 121-134
- 12) 塩川優一 ほか：リウマチ. 1991 ; 31(5) : 554-571 (PMID : 1767349)
- 13) Tsai, B.S., et al. : Am. J. Med. 1987 ; 83 (Suppl. 1A) : 9-14 (PMID : 2887113)
- 14) Dajani, E.Z., et al. : Am. J. Dig. Dis. 1976 ; 21(12) : 1049-1057 (PMID : 797257)
- 15) 社内資料
- 16) 中村孝司 ほか：医学と薬学. 1986 ; 15(1) : 135-143
- 17) 丹羽寛文 ほか：医学と薬学. 1986 ; 15(1) : 145-157
- 18) 武藤 弘 ほか：医学と薬学. 1986 ; 15(1) : 159-166
- 19) 福田益樹 ほか：医学と薬学. 1986 ; 15(1) : 167-173
- 20) Sellers, L.A., et al. : Dig. Dis. Sci. 1986 ; 31(2) : 91S-95S (PMID : 3080296)
- 21) 岡部 進 ほか：日本薬理学雑誌. 1986 ; 87(3) : 339-350 (PMID : 3011620)
- 22) Isenberg, J.I., et al. : Gastroenterology . 1986 ; 91(2) : 370-378 (PMID : 3087810)
- 23) Colton, D.G., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1979 ; 210(2) : 283-288 (PMID : 458634)
- 24) Silverstein, F.E., et al. : Dig. Dis. Sci. 1986 ; 31(2)Suppl. : 137S-141S (PMID : 3080286)
- 25) Jiranek, G.C., et al. : Gastroenterology. 1989 ; 96(2) : 656-661 (PMID : 2491827)
- 26) Bauer, R.F., et al. : Dig. Dis. Sci. 1986 ; 31(2) : 81S-85S (PMID : 3080294)
- 27) Lanza, F.L., et al. : Am. J. Gastroenterol. 1988 ; 83(9) : 1034
- 28) Lanza, F.L., et al. : Dig. Dis. Sci. 1986 ; 31(2) : 131S-136S (PMID : 3080285)
- 29) Aadland, E., et al. : Am. J. Med. 1987 ; 83 (suppl. 1A) : 37-40 (PMID : 3113244)
- 30) Graham, D.Y., et al. : Lancet. 1988 ; 332 (8623) : 1277-1280 (PMID : 2904006)
- 31) Agrawal, N.M., et al. : Gastrointest. Endosc. 1986 ; 32(2) : 67-70 (PMID : 3086177)
- 32) 社内資料
- 33) McGuigan, J.E., et al. : Dig. Dis. Sci. 1986 ; 31(2 Suppl.) : 120S-125S (PMID : 3080282)
- 34) 社内資料
- 35) 社内資料
- 36) Karim, A. : Prostaglandins. 1987 ; 33(Suppl.) : 40-50 (PMID : 3122274)
- 37) Karim, A., et al. : J. Clin. Pharmacol. 1989 ; 29(5) : 439-443 (PMID : 2500461)
- 38) 社内資料
- 39) 社内資料
- 40) 社内資料

- 41) 社内資料
- 42) 社内資料
- 43) Rabe, T., et al. : Geburtsh. u. Frauenheilk. 1987 ; 47(5) : 324-331 (PMID : 3111931)
- 44) Rutgeerts, P., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 1991 ; 5(5) : 533-542 (PMID : 1793784)
- 45) 江崎孝三郎 ほか : 実中研・前臨床研究報. 1985 ; 11 (2) : 167-187
- 46) 江崎孝三郎 ほか : 実中研・前臨床研究報. 1985 ; 11 (2) : 189-211
- 47) 江崎孝三郎 ほか : 実中研・前臨床研究報. 1985 ; 11 (2) : 213-227
- 48) 江崎孝三郎 ほか : 実中研・前臨床研究報. 1985 ; 11 (2) : 237-248
- 49) 飯塚宏美 ほか : 実中研・前臨床研究報. 1985 ; 11(2) : 249-270
- 50) 社内資料
- 51) 社内資料
- 52) 社内資料
- 53) 野村岳之 ほか : 実中研・前臨床研究報. 1985 ; 11(1) : 33-38
- 54) 渡辺満利 ほか : 実中研・前臨床研究報. 1985 ; 11(1) : 39-59
- 55) 社内資料
- 56) 社内資料
- 57) 社内資料
- 58) 社内資料
- 59) 社内資料
- 60) 社内資料
- 61) 社内資料
- 62) 社内資料
- 63) 社内資料
- 64) 社内資料
- 65) 社内資料

2. その他の参考文献

- 1) 藤島 一郎 監修 : 内服薬経管投与ハンドブック第4版 P44-48、じほう、2020
- 2) 藤島 一郎 監修 : 内服薬経管投与ハンドブック第4版 P362-363、じほう、2020

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

商品名	発売国	発売年月
CYTOTEC	スイス	1985年9月
CYTOTEC	イタリア	1989年12月
CYTOTEC	英国	1988年9月
CYTOTEC	米国	1989年2月
CYTOTEC	オーストラリア	1986年4月

(2021年7月現在、世界約70カ国で承認・発売されている。)

外国における発売状況

国名	米国	EU
会社名	Pfizer Inc.	Pfizer Ltd
販売名	Cytotec® misoprostol tablets	Cytotec 200 microgram Tablets
承認年月日	1988年12月27日	2002年5月10日
剤形及び含量	Cytotec oral tablets contain either 100 mcg or 200 mcg of misoprostol, a synthetic prostaglandin E1 analog.	Each tablet contains 200 micrograms misoprostol.
効能又は効果	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Cytotec (misoprostol) is indicated for reducing the risk of NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin)-induced gastric ulcers in patients at high risk of complications from gastric ulcer, e.g., the elderly and patients with concomitant debilitating disease, as well as patients at high risk of developing gastric ulceration, such as patients with a history of ulcer. Cytotec has not been shown to reduce the risk of duodenal ulcers in patients taking NSAIDs. Cytotec should be taken for the duration of NSAID therapy. Cytotec has been shown to reduce the risk of gastric ulcers in controlled studies of 3 months' duration. It had no effect, compared to placebo, on gastrointestinal pain or discomfort associated with NSAID use.</p>	<p>Therapeutic indications</p> <p>Cytotec is indicated for the healing of duodenal ulcer and gastric ulcer including those induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in arthritic patients at risk, whilst continuing their NSAID therapy. In addition, Cytotec can be used for the prophylaxis of NSAID-induced ulcers.</p>

用法及び 用量	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>The recommended adult oral dose of Cytotec for reducing the risk of NSAID-induced gastric ulcers is 200 mcg four times daily with food. If this dose cannot be tolerated, a dose of 100 mcg can be used. (See Clinical Pharmacology: Clinical studies.)</p> <p>Cytotec should be taken for the duration of NSAID therapy as prescribed by the physician. Cytotec should be taken with a meal, and the last dose of the day should be at bedtime.</p>	<p>Posology</p> <p>Healing of duodenal ulcer, gastric ulcer and NSAID-induced peptic ulcer: 800 micrograms daily in two or four divided doses taken with breakfast and / or each main meal and at bedtime.</p> <p>Prophylaxis of NSAID-induced peptic ulcer: 200 micrograms twice daily, three times daily or four times daily. Treatment can be continued as required. Dosage should be individualised according to the clinical condition of each patient.</p>
------------	--	--

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与時にみられる胃潰瘍及び十二指腸潰瘍

6. 用法及び用量

通常、成人にはミソプロストールとして1回 200 μ g を1日4回(毎食後及び就寝前)経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における【2. 禁忌】及び【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9. 4 生殖能を有する者、9. 5 妊婦、9. 6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2. 1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9. 5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、妊娠中でないことを十分確認すること。また、患者に次の注意事項について十分説明し、同意を得た後、使用すること。 [9. 5 参照]

- ・本剤には子宮収縮作用があり、流産を起こしたとの報告があること。
- ・本剤投与中は避妊すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに投与を中止し、主治医に連絡すること。

9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

本剤には子宮収縮作用があり、妊婦で完全又は不完全流産及び子宮出血がみられたとの報告がある。ラットに本剤を経口投与したところ、妊娠前及び妊娠初期投与試験では着床数の減少及び生存胎児数の減少がみられ⁴⁵⁾、器官形成期投与試験では胎児の生存及び発育に影響はみられず、催奇形性も認められなかった⁴⁶⁾。また、周産期及び授乳期投与試験では出生児の体重増加抑制がみられた⁴⁷⁾。ウサギに本剤を経口投与した器官形成期投与試験では着床後の死亡率及び第13肋骨の出現頻度（肋骨数の変異）が増加した⁴⁸⁾。 [2. 1、9. 4、9. 6 参照]

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。 [9. 5 参照]

出典	内容
<p>米国の添付文書 (2018年2月)</p>	<p>Pregnancy: Teratogenic effects: Congenital anomalies sometimes associated with fetal death have been reported subsequent to the unsuccessful use of misoprostol as an abortifacient, but the drug's teratogenic mechanism has not been demonstrated. Several reports in the literature associate the use of misoprostol during the first trimester of pregnancy with skull defects, cranial nerve palsies, facial malformations, and limb defects. Cytotec is not fetotoxic or teratogenic in rats and rabbits at doses 625 and 63 times the human dose, respectively. Nonteratogenic effects: Cytotec may endanger pregnancy (may cause abortion) and thereby cause harm to the fetus when administered to a pregnant woman. Cytotec may produce uterine contractions, uterine bleeding, and expulsion of the products of conception. Abortions caused by Cytotec may be incomplete. If a woman is or becomes pregnant while taking this drug to reduce the risk of NSAID-induced ulcers, the drug should be discontinued and the patient apprised of the potential hazard to the fetus.</p> <p>Nursing mothers: Misoprostol is rapidly metabolized in the mother to misoprostol acid, which is biologically active and is excreted in breast milk. There are no published reports of adverse effects of misoprostol in breast-feeding infants of mothers taking misoprostol. Caution should be exercised when misoprostol is administered to a nursing woman.</p>
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>X (2019年11月)</p> <p><参考: 分類の概要> オーストラリアの分類: (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) X: Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州連合（EU）のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年2月)	Pediatric use : Safety and effectiveness of Cytotec in pediatric patients have not been established.
英国のSPC (2020年10月)	Paediatric population : Use of Cytotec in children has not yet been evaluated in the treatment of peptic ulceration or NSAID-induced peptic ulcer disease.

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠:「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するQ&Aについて(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

本剤は子宮収縮作用を有することから、妊娠する可能性のある女性及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性を調剤に従事させる場合は、関連する電子添文の項目に十分ご注意頂くようお願いいたします。

サイトテック錠 200 の粉碎後の安定性試験は、開放ガラス瓶に入れ、40°C75%R. H. 条件下で保存し、開始時、1日、2日、5日、1週、2週、3週及び4週の各測定時点で測定した。

サイトテック錠 200 の製品標準書の規格及び試験方法に記載されている項目の内、安定性の指標となる外観、水分、類縁物質及び含量につき試験を実施した。

サイトテック錠 200 粉碎品の安定性試験結果 (社内資料)

測定時点 測定項目	開始時	1日後	2日後	5日後	1週間後	2週間後	3週間後	4週間後
Misoprostol 含 量	97.1% (100.0)	99.0% (102.0)	93.3% (96.1)	96.1% (99.0)	97.9% (100.8)	94.4% (97.2)	93.6% (96.4)	91.1% (93.8)
類縁物質 I (SC-29636)	0.2%	0.3%	0.6%	1.0%	1.3%	2.1%	3.6%※	4.5%※
類縁物質 II (SC-33188)	N. D.	N. D.	N. D.	0.1%	0.1%	0.1%	0.2%	0.2%
類縁物質 III (SC-32759)	0.6%	0.7%	0.7%	0.9%	1.0%	1.1%	1.4%	1.5%
水 分	情報なし	6.9%※	6.9%※	7.0%※	6.9%※	7.5%※	7.4%※	7.3%※

N. D. : None Detected ※ : 規格外 類縁物質 : I II IIIは分解生成物 (インヒューフォーム IV-12 参照)

サイトテック錠 200 粉碎品/日局乳糖 混合品の安定性試験結果 (社内資料)

測定時点 測定項目	開始時	1 日後	2 日後	5 日後	1 週間後	2 週間後	3 週間後	4 週間後
Misoprostol 含 量	106.2% (100.0)	100.9% (95.0)	102.9% (96.9)	102.3% (96.3)	101.1% (95.2)	99.7% (93.9)	96.5% (90.9)	93.1% (87.7)
類縁物質 I (SC-29636)	0.3%	0.4%	0.6%	1.5%	2.0%	3.5%※	6.5%※	8.8%※
類縁物質 II (SC-33188)	N. D.	N. D.	N. D.	0.1%	0.1%	0.1%	0.2%	0.3%
類縁物質 III (SC-32759)	0.8%	0.7%	0.9%	1.2%	1.2%	1.4%	1.6%	1.8%
水 分	5.0%※	5.9%※	5.9%※	5.9%※	5.8%※	6.1%※	5.9%※	6.0%※

N. D. : None Detected ※ : 規格外 類縁物質 : I II IIIは分解生成物 (インタビューフォーム IV-12 参照)

() : 開始時を 100 としたときの残存率を示す。

本剤を粉碎しての投与は弊社としては推奨していない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<崩壊懸濁試験>¹⁾

注入器の押し子部を抜き取り、注入器に錠剤又はカプセルをそのまま 1 個入れて押し子を戻し注入器に 55℃の温湯 20 mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。5 分後に、崩壊・懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、注入器を手で 180 度 15 往復横転して攪拌し崩壊・懸濁の状況を再度確認した。10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止する薬品のうち、粉碎可能な錠剤はコーティング破壊をしてから、開封可能なカプセル剤は開封して充填薬を注入器内に入れて同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

<通過性試験>¹⁾

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より約 2~3mL/秒 (10 秒で 20mL) の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端 (注入端) を 30cm の高さにセットする。サイズ 8Fr. (フレンチ)、12Fr. 長さ 120cm のチューブに注入し、通過性を観察する。薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

サイトテック錠の結果²⁾

剤型	適否	崩壊懸濁試験				
		通過性試験	水 (約 55℃)		破壊→水	
		最小通過 サイズ	5分	10分	5分	10分
サイトテック錠 100	適 1* ¹	8Fr.	○* ²			
サイトテック錠 200	適 1* ¹	8Fr.	○* ²			

*1 適 1 : 10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. チューブ又はガストロボタンを通過する (凡例 3 [適否]より)¹⁾

*2 ○ : 完全崩壊又は注入器に吸い取り可能 (簡易懸濁法可能医薬品一覧表の注釈)²⁾

本剤の簡易懸濁法での投与は、弊社としては推奨していない。

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

適正使用資料 (安全対策リーフレット/適正使用に関するお願い)

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

