

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 2008 に準拠して作成

抗NSAID潰瘍剤
劇薬、処方箋医薬品^注

サイトテック錠[®]100
サイトテック錠[®]200

CYTOTEC[®]Tab.100
CYTOTEC[®]Tab.200

ミソプロストール錠

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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・発売年月日	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
	発売年月日	1996年12月13日
		1993年3月19日
		1993年3月25日
開発・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 http://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo	

本 IF は 2018 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 2
 - (1) 和 名 2
 - (2) 洋 名 2
 - (3) 名称の由来 2
- 2. 一般名 2
 - (1) 和 名 (命名法) 2
 - (2) 洋 名 (命名法) 2
 - (3) ステム 2
- 3. 構造式又は示性式 2
- 4. 分子式及び分子量 2
- 5. 化学名 (命名法) 2
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
- 7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 3
 - (1) 外観・性状 3
 - (2) 溶解性 3
 - (3) 吸湿性 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 3
 - (5) 酸塩基解離定数 3
 - (6) 分配係数 3
 - (7) その他の主な示性値 3
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
- 3. 有効成分の確認試験法 4
- 4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤 形 5
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状 5
 - (2) 製剤の物性 5
 - (3) 識別コード 5
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 5
- 2. 製剤の組成 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 5
 - (2) 添加物 5
 - (3) その他 5
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 6
- 5. 調製法及び溶解後の安定性 6
- 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 6
- 7. 溶出性 7
- 8. 生物学的試験法 7

- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 7
- 11. 力価 7
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 7
- 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 8
- 14. その他 8

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 9
- 2. 用法及び用量 9
- 3. 臨床成績 9
 - (1) 臨床データパッケージ 9
 - (2) 臨床効果 9
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 9
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 10
 - (5) 検証的試験 10
 - (6) 治療的使用 11

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 12
- 2. 薬理作用 12
 - (1) 作用部位・作用機序 12
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 12
 - (3) 作用発現時間・持続時間 17

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 18
 - (1) 治療上有効な血中濃度 18
 - (2) 最高血中濃度到達時間 18
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 18
 - (4) 中毒域 19
 - (5) 食事・併用薬の影響 19
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 19
- 2. 薬物速度論のパラメータ 19
 - (1) コンパートメントモデル 19
 - (2) 吸収速度定数 19
 - (3) バイオアベイラビリティ 19
 - (4) 消失速度定数 20
 - (5) クリアランス 20
 - (6) 分布容積 20
 - (7) 血漿蛋白結合率 20
- 3. 吸 収 20
- 4. 分 布 20
 - (1) 血液-脳関門通過性 20
 - (2) 血液-胎盤関門通過性 20
 - (3) 乳汁への移行性 20
 - (4) 髄液への移行性 21
 - (5) その他の組織への移行性 21

5. 代謝	21	2. 毒性試験	31
(1) 代謝部位及び代謝経路	21	(1) 単回投与毒性試験	31
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	22	(2) 反復投与毒性試験	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22	(3) 生殖発生毒性試験	31
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22	(4) その他の特殊毒性	32
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22		
6. 排泄	22	X. 管理的事項に関する項目	
(1) 排泄部位及び経路	22	1. 規制区分	33
(2) 排泄率	22	2. 有効期間又は使用期限	33
(3) 排泄速度	23	3. 貯法・保存条件	33
7. 透析等による除去率	23	4. 薬剤取扱い上の注意点	33
		(1) 薬局での取り扱いについて	33
		(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	33
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		5. 承認条件等	33
1. 警告内容とその理由	24	6. 包装	33
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	24	7. 容器の材質	33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	24	8. 同一成分・同効薬	33
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	24	9. 国際誕生日	33
5. 慎重投与内容とその理由	24	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	25	11. 薬価基準収載年月日	34
7. 相互作用	25	12. 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	34
(1) 併用禁忌とその理由	25	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	34
(2) 併用注意とその理由	26	14. 再審査期間	34
8. 副作用	26	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
(1) 副作用の概要	26	16. 各種コード	34
(2) 重大な副作用と初期症状	26	17. 保険給付上の注意	34
(3) その他の副作用	26		
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	27	XI. 文献	
(5) 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	28	1. 引用文献	35
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	28	2. その他の参考文献	36
9. 高齢者への投与	28	XII. 参考資料	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29	1. 主な外国での発売状況	37
11. 小児等への投与	29	2. 海外における臨床支援情報	37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29		
13. 過量投与	29	XIII. 備考	
14. 適用上の注意	29	1. その他の関連資料	39
15. その他の注意	29		
16. その他	29		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	30		
(1) 薬効薬理試験	30		
(2) 副次的薬理試験	30		
(3) 安全性薬理試験	30		
(4) その他の薬理試験	31		

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くするために、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再審査結果を得た。2017 年 4 月現在、世界約 100 ヶ国で承認・発売されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 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）

II. 名称に関する項目

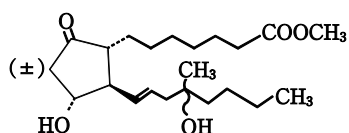
1. 販売名

- (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：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）

methyl(±)-(1*R**,2*R**,3*R**)-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

7. CAS 登録番号

59122-46-2

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°C 75%RH	24 ヶ月	褐色ガラス瓶、密閉	変化なし
温度	40°C	6 ヶ月	褐色ガラス瓶、密閉	変化なし
	55°C			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。
	80°C	2 ヶ月		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°C 50%RH	6 ヶ月	褐色ガラス瓶、開放	水分含量が増加。
	25°C 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°C 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-12. 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°C・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

- 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







4. 有効成分の定量法

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、規格及び性状

製品名	性状	外形			サイズ・重量
		上面	下面	側面	
サイトテック錠 100	白色素錠				直 径：7.2mm 厚 さ：2.5mm 重 量：0.1g
サイトテック錠 200	白色素錠 割線入り				長 径：9.2mm 短 径：8.4mm 厚 さ：3.5mm 重 量：0.2g

(2) 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。

(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) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

サイトテック錠 100：1 錠中にミソプロストール 100 μ g を含有する

サイトテック錠 200：1 錠中にミソプロストール 200 μ g を含有する

(2) 添加物

[サイトテック錠 100、サイトテック錠 200]

カルボキシメチルスターチナトリウム、結晶セルロース、硬化油、ヒプロメロース

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 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	変化なし
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	変化なし
	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	変化なし

* 類縁物質Ⅰ、Ⅱ及びⅢについては、「IV-12. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照。

<参考>

本品は吸湿性が高いため、PTP包装から取り出して保管することは望ましくない。参考までにPTP包装から取り出したバラ錠の安定性を下表に示した。

[サイトテック錠 200]

保存条件		保存期間	保存形態	結果
湿度	25℃、50%RH	12ヵ月	バラ	変化なし
	25℃、75%RH	1.5ヵ月		HPLCで類縁物質Ⅰが増加

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 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

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 1) Zimmermann 反応による呈色反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

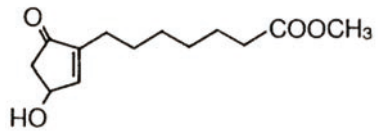
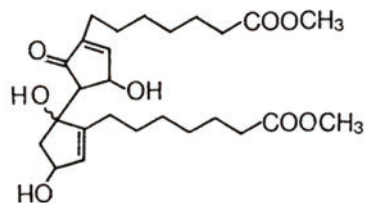
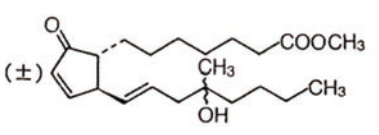
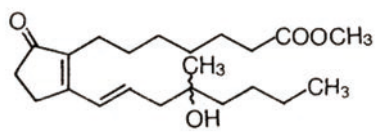
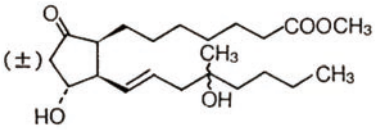
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 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-プロスト-13E-エン-1-オエート, 16Rと16Sの1:1混合物	

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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

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. 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果^{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）

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験^{3~5)}

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)}。

3) 中村孝司 ほか：臨床医薬,1(9):1233,1985.

4) 中村孝司 ほか：臨床医薬,1(9):1249,1985.

5) 中村孝司 ほか：臨床医薬,1(9):1269,1985.

注) 本剤の承認された用法・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。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験⁶⁾

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り安全性に問題はなく、また、内視鏡検査において治癒傾向が認められた^{注)}。

6) 崎田隆夫 ほか：医学と薬学,14(6):1661,1985.

注) 本剤の承認された効能・効果、用法・用量は下記のとおりである。

[効能・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・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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

①胃潰瘍⁷⁾

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)}。

7) 崎田隆夫 ほか：医学と薬学,15(1):105,1986.

②十二指腸潰瘍⁸⁾

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)}。

8) 崎田隆夫 ほか：医学と薬学,15(1):121,1986.

2) 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⁹⁾。

9) 塩川優一 ほか：リウマチ,31(5):554,1991.

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

注) 本剤の承認された効能・効果、用法・用量は下記のとおりである。

[効能・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・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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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試験の概要

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

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

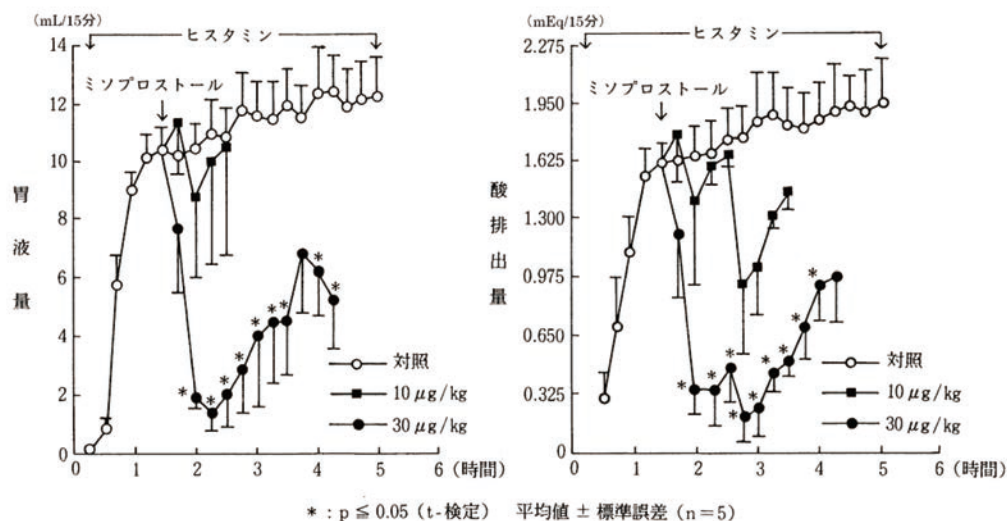
胃粘膜壁細胞において特異的プロスタグランジン E 型受容体との結合を介して、アデニレートシクラーゼの活性を抑制し、cAMP の増加を抑えることにより、酸分泌抑制作用を示す¹⁰⁾。また、胃粘膜の粘液及び十二指腸粘膜の重炭酸イオン分泌を促進し、粘膜血管に作用して血流量を維持し、粘膜層のもつ酸中和能を高めることより、粘膜防御機構の増強作用を示す。さらに、強酸及び無水エタノールなど壊死惹起物質による胃粘膜傷害の発生を、胃酸分泌を抑制しない用量においても抑制する。

(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¹¹⁾

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酸分泌に対する作用

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¹²⁾

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 (ED₅₀) 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¹³⁾

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¹⁴⁾

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¹⁵⁾

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prostool	プラセボ	
胃液 (mL)	341.63±58.57***	558.25±69.83	40.2± 3.8
胃酸 (mEq)	10.27± 2.28**	24.34± 4.85	47.9±11.7
ペプシン (Tyr.mg)	444.1 ±30.96***	721.0 ±42.01	36.9± 5.5

平均値±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¹⁶⁾

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prostool 200 μ g 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)。

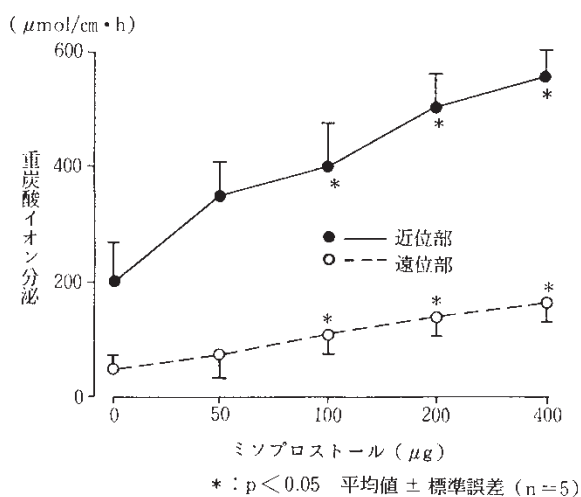
2) 胃粘液分泌に対する作用¹⁷⁾

Wistar 系ラットにミソprostool 50, 100 及び 1,000 μ g/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 μ g/kg で約 1.7 倍、1,000 μ g/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 系ラットにミソprostool 300 μ g/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¹⁸⁾。

また、健常成人にミソprostool 50, 100, 200 及び 400 μ g 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 μ g 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¹⁹⁾。



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²⁰⁾

Heidenhain pouch イヌにおいて、ミソprostool 3 及び 10 μ g/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 ($p < 0.05$)¹⁸⁾。

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 ($p < 0.001$)²¹⁾。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²²⁾。

②インドメタシン惹起粘膜傷害に対する作用²³⁾

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²⁴⁾

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²⁵⁾

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²⁶⁾

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 ($p < 0.05$)⁹⁾。

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 ($p < 0.001$)²⁷⁾。

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 μ g/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²³⁾。

また、健常成人にミソプロストール 200 μ g 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²⁸⁾。

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 μ g	0.9 \pm 1.5	1.0 \pm 1.7
シメチジン 300mg	3.5 \pm 1.5	4.4 \pm 1.7
プラセボ	5.0 \pm 1.3	5.5 \pm 0.9

平均値 \pm 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¹⁸⁾

SD系ラットにミソプロストール 3, 10 及び 30 μ g/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 μ g/kg 以上で、後者ではミソプロストール 3 μ g/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²³⁾

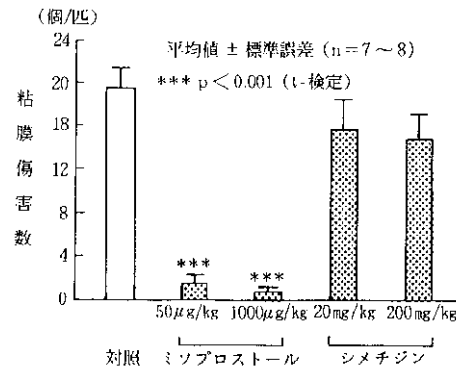
SD系ラットにミソプロストール 50, 100 及び 200 μ g/kg を胃内投与したとき、胆汁酸 (0.2mol/L 塩酸 - 80mM/kg タウロコール酸ナトリウム) による潰瘍発生率を対照群に比し有意に抑制した ($p < 0.05$)。一方、シメチジン又はスクラルファート 50~200mg/kg では、シメチジン 100mg/kg で潰瘍数が有意に抑制されたのみであった。

④プレドニゾン惹起粘膜傷害に対する作用¹⁸⁾

SD系ラットにミソプロストール 30 及び 100 μ g/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²⁹⁾

Wistar系ラットにミソプロストール50及び1,000 μ g/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

- ①15時間絶食させたSD系ラットにミソプロストール30 μ g/kg経口投与したとき、水浸ストレス(21 $^{\circ}$ 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($p < 0.05$)¹⁸⁾。
- ②SD系ラットにミソプロストール50、100及び200 μ g/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($p < 0.05$)²³⁾。

8) 胃運動に対する作用¹⁸⁾

SD系ラットにミソプロストール30 μ g/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 μ g/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³⁰⁾

十二指腸潰瘍患者にミソプロストール50~200 μ g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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間³¹⁾

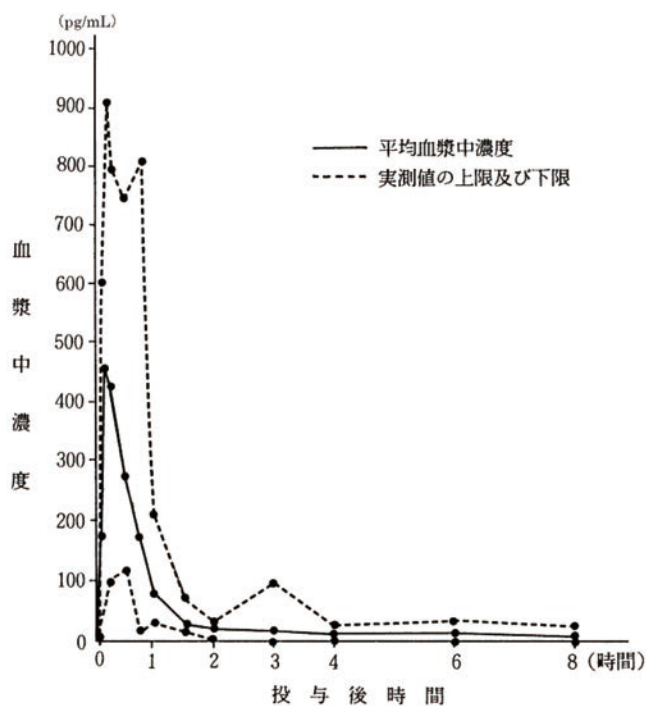
ミソプロストール遊離酸：16.2分（健常成人男子、空腹時、200 μ g 単回経口投与）

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時

健常成人男子（空腹時）にミソプロストール 200 μ g（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³¹⁾。

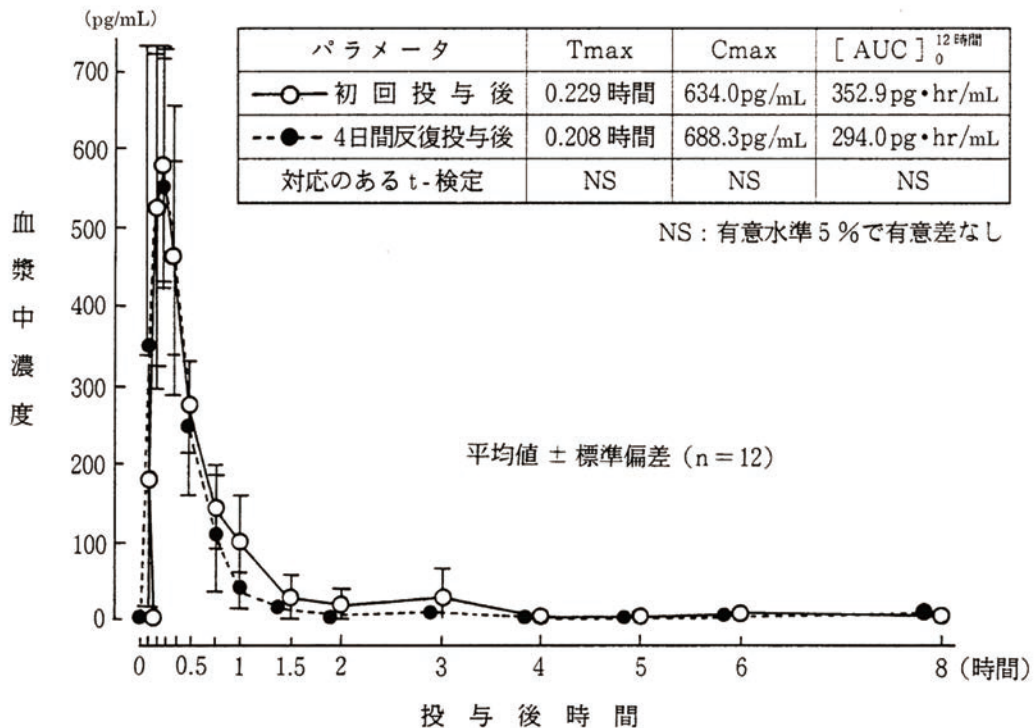
また、100 μ g 錠を2錠又は200 μ g 錠を1錠、空腹時単回経口投与した場合、主代謝物であるミソプロストール遊離酸のAUC、Cmax、Tmax及び平均血漿中濃度の時間的推移はほぼ同等であり、両製剤は生物学的にほぼ同等であった³²⁾。



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)

2) 反復投与時³³⁾

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）。



反復経口投与時のミソプロストール遊離酸の血漿中濃度 (n=12)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数³⁴⁾

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

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数³⁴⁾

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

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率³⁵⁾

82~88% (*in vitro*、ヒト血清、外国人でのデータ)

3. 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³⁶⁾。

4. 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³⁶⁾。

(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³⁶⁾。

(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>

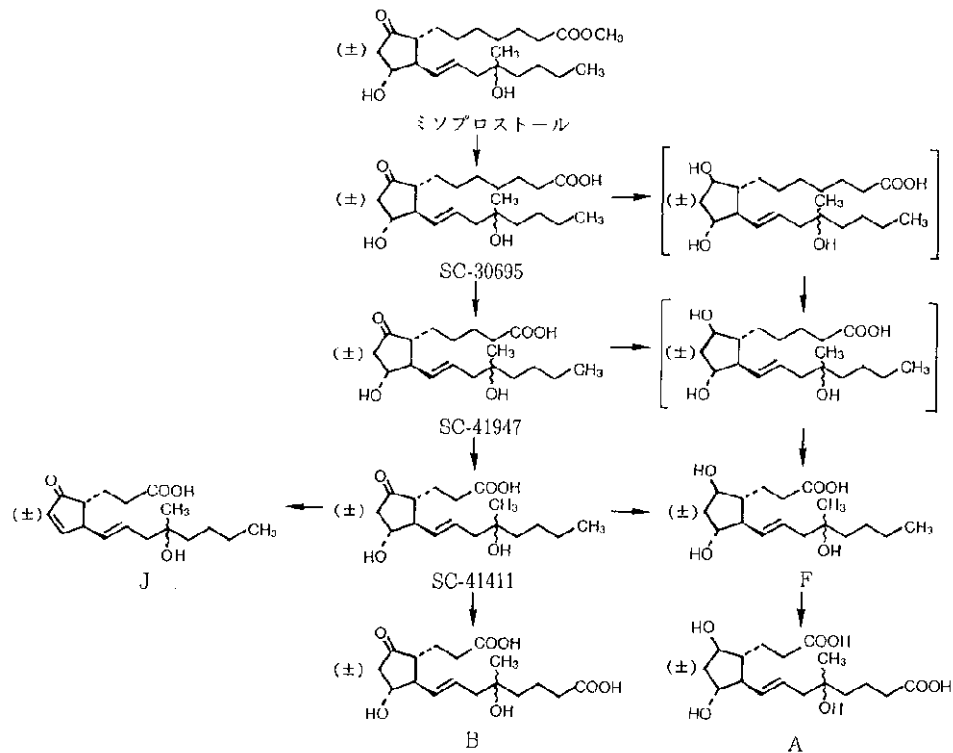
ラットに ³H-ミソプロストールを経口投与したとき、結腸では3時間後に、その他の組織では15~45分後に最高濃度を示した。投与15~45分後の組織内濃度は胃、膀胱、空腸、肝及び腎では血漿より高く、結腸、副腎及び筋肉ではほぼ同等、その他の組織では血漿より低かった。組織からの放射能の消失はハーダー腺、小脳、褐色脂肪、精巣、前立腺、顎下腺、精嚢及び皮膚では血漿より緩慢であった。他の組織では血漿とほぼ同様の消失推移を示し、残留傾向は認められなかった。

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³⁶⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{33, 37)}

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 (CYP450 等) の分子種

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比率

該当資料なし

<参考>

ミソプロストール遊離酸はミソプロストールとほぼ同等の胃酸分泌抑制作用が認められたが、ミソプロストール遊離酸が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*)³⁸⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」及び「VII-2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照

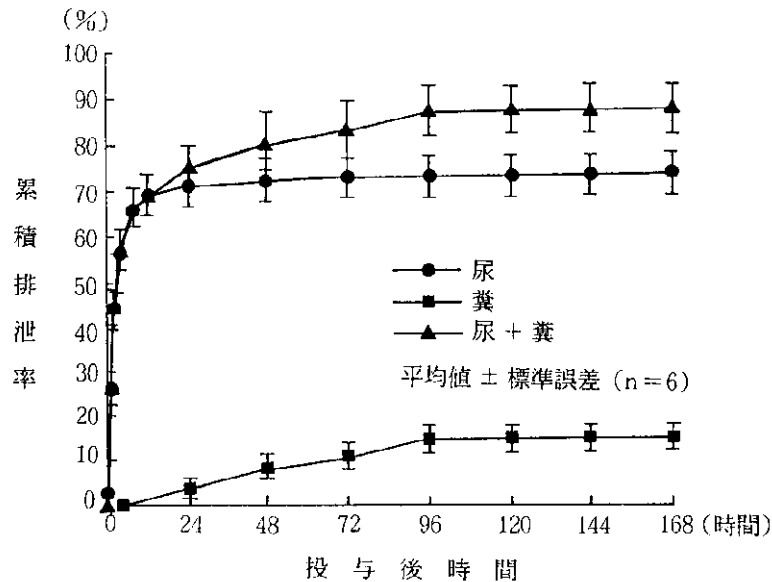
6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路³³⁾

主として腎臓

(2) 排泄率³³⁾

外国人健常成人男子に³H-ミソプロストールを平均 386 μg 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)

(3) 排泄速度³⁹⁾

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)。

7. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
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）

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⁴⁰⁾。

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合は「重要な基本的注意」を厳守すること）】

妊娠する可能性のある女性 [妊娠した場合、流産を起こすおそれがある。]

（解説）

妊娠に気付かず本剤が処方された場合、その妊娠が継続できなくなるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。]
- (2) 肝障害のある患者
[肝障害を増悪させるおそれがある。]

（解説）

- (1) 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) 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。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。
- (2) 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。
 - 1) 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。
 - 2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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〔「相互作用」の項参照〕。

(解説)

- (1) 効能・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。
- (2) 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
- (3) 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。
- (4) 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^{41~43)}、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) 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、Cmax の低下及び Tmax の延長が認められている³⁴⁾。
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⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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	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

(1) 副作用の概要

副作用発現状況（再審査結果時）
調査症例数 4,692 例中、副作用発現症例数は 545 例（11.6%）であり、副作用発現件数は 766 件であった。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%）、消化不良 24 件（0.5%）等の消化器症状、ALT（GPT）上昇 31 件（0.7%）、Al-P 上昇 26 件（0.6%）、AST（GOT）上昇 25 件（0.5%）、LDH 上昇 18 件（0.4%）等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用
<p>ショック、アナフィラキシー（頻度不明）</p> <p>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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

(3) その他の副作用

その他の副作用			
頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	下痢・軟便、腹痛、腹部膨満感、嘔気、消化不良、食欲不振、嘔吐、おくび、便秘等		
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇、総コレステロール上昇、γ-GTP 上昇等	
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿	尿糖、多尿、頻尿	
血液	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）、白血球減少等	白血球増多	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
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒	蕁麻疹	
精神・神経系	口渇	異常空腹感、舌麻痺、めまい、頭痛	
その他		発熱、しびれ感、心悸亢進、ほてり、浮腫、胸痛、静脈炎	全身倦怠感

注：投与を中止すること。

(4) 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

(5) 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	14.77 (13/88)			≤60	7.82 (60/767)	
	潰瘍予防	12.54 (70/558)			≤90	4.11 (42/1023)	
その他の疾患	13.64 (3/22)	≤120	3.89 (20/514)				
基礎疾患 ²⁾	関節リウマチ	12.85 (160/1245)	**	≤150	6.05 (19/314)	**	
	変形性関節症	7.20 (114/1584)		≤180	6.90 (16/232)		
	その他の関節症	3.28 (2/61)		≤365	6.07 (27/445)		
	その他の疾患	10.46 (78/746)		>365	16.67 (1/6)		
潰瘍既往歴	不明	40.00 (2/5)	N. S.	NSAID 使用状況	有	9.71 (327/3369)	N. S.
	有	10.85 (89/820)		無	10.47 (29/277)		
	無	10.20 (159/1559)		ステロイド 使用状況	有	15.20 (69/454)	
過敏性素因	不明	8.52 (108/1267)	**	無	8.99 (287/3192)	**	
	有	24.00 (18/75)		抗リウマチ剤 使用状況	有		13.81 (92/666)
	無	9.40 (322/3426)		無	8.86 (264/2980)		
	不明	11.03 (16/145)	**	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)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者は生理機能が低下しているため、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 [「重要な基本的注意」の項参照]。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。]
- (2) 授乳中の女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

[参考] 生殖試験

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⁾。

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

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。これらの症状が発現した場合には、対症療法を行うこと。

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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、ト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	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
血圧に及ぼす影響 ⁵²⁾	SD系ラット	静脈内投与	10µg/kgで血圧低下を認めた
		動脈内投与	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

(4) 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		LD ₅₀ (mg/kg)			
		マウス		ラット	
		雄	雌	雄	雌
経口	138	116	97	81	
腹腔内	160	118	62	59	
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) 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 μ g/kg/日を経口投与した結果、妊娠前・妊娠初期では、1,584 μ g/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 μ g/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 μ g/kg/日を経口投与した結果、990 μ g/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⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性^{58~61)}

ネズミチフス菌⁵⁸⁾及び大腸菌⁵⁹⁾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⁶⁰⁾及びマウスを用いた小核試験⁶¹⁾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⁶²⁾

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。

3) がん原性^{63, 64)}

CD系マウス⁶³⁾及びラット⁶⁴⁾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。

4) 局所刺激性⁶⁵⁾

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。

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）
「IV-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照

3. 貯法・保存条件

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. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱いについて

開封後は湿気を避けて取り扱うこと。

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照
患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

5. 承認条件等

なし

6. 包 装

[サイトテック錠 100、サイトテック錠 200]
P T P：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

7. 容器の材質

[サイトテック錠 100、サイトテック錠 200]
P T P：ポリ塩化ビニル、アルミニウム
個 装 箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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、スクラルファート等

9. 国際誕生年月日

1984年6月28日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
サイトテック錠 100	1996年6月21日	20800AMY00198
サイトテック錠 200	1993年1月19日	20500AMY00014

11. 薬価基準収載年月日

サイトテック錠 100 : 1996年12月13日

サイトテック錠 200 : 1993年3月19日

12. 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

13. 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。

14. 再審査期間

1993年1月19日～1999年1月18日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

製品名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
サイトテック錠 100	104534505	2329024F2021	610409353
サイトテック錠 200	104533805	2329024F1025	612320553

17. 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,31(5)：572,1991. [L20030528018]
- 2) 崎田隆夫 ほか：医学と薬学,26(4)：845,1991. [L20030528022]
- 3) 中村孝司 ほか：臨床医薬,1(9)：1233,1985. [L20030528025]
- 4) 中村孝司 ほか：臨床医薬,1(9)：1249,1985. [L20030528026]
- 5) 中村孝司 ほか：臨床医薬,1(9)：1269,1985. [L20030528028]
- 6) 崎田隆夫 ほか：医学と薬学,14(6)：1661,1985. [L20030528033]
- 7) 崎田隆夫 ほか：医学と薬学,15(1)：105,1986. [L20030528041]
- 8) 崎田隆夫 ほか：医学と薬学,15(1)：121,1986. [L20030528043]
- 9) 塩川優一 ほか：リウマチ,31(5)：554,1991. [L20030528044]
- 10) Tsai, B.S., et al. : Am.J.Med., 83(Suppl.1A) : 9,1987. [L20030528047]
- 11) Dajani, E.Z., et al. : Am. J .Dig.Dis., 21(12) : 1049,1976. [L20030528049]
- 12) 社内資料
- 13) 中村孝司 ほか：医学と薬学,15(1)：135,1986. [L20030528051]
- 14) 丹羽寛文 ほか：医学と薬学,15(1)：145,1986. [L20030528057]
- 15) 武藤 弘 ほか：医学と薬学,15(1)：159,1986. [L20030528062]
- 16) 福田益樹 ほか：医学と薬学,15(1)：167,1986. [L20030528064]
- 17) Sellers, L.A., et al. : Dig.Dis.Sci., 31(2 Suppl.) : 91S,1986. [L20030528070]
- 18) 岡部 進 ほか：日薬理誌,87 : 339,1986. [L20030528077]
- 19) Isenberg, J.I., et al. : Gastroenterology, 91(2) : 370,1986. [L20030529002]
- 20) Colton, D.G., et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther., 210(2) : 283,1979. [L20030529008]
- 21) Silverstein, F.E., et al. : Dig.Dis.Sci., 31(2)Suppl. : 137S,1986. [L20030530008]
- 22) Jiranek, G.C., et al. : Gastroenterology, 96(2 Pt 2 Suppl.) : 656,1989. [L20030529009]
- 23) Bauer, R.F., et al. : Dig.Dis.Sci., 31(2 Suppl.) : 81S,1986. [L20030528071]
- 24) Lanza, F.L., et al. : Am.J.Gastroenterol., 83(9) : 1034,1988. [L20030529010]
- 25) Lanza, F.L., et al : Dig.Dis.Sci., 31(2 Suppl.) : 131S,1986. [L20030528075]
- 26) Aadland, E., et al. : Am.J.Med., 83(Suppl.1A) : 37,1987. [L20030529014]
- 27) Graham, D.Y., et al. : Lancet, 2(8623) : 1277,1988. [L20030529018]
- 28) Agrawal, N.M., et al. : Gastrointest.Endosc., 32(2) : 67,1986. [L20030529022]
- 29) 社内資料
- 30) McGuigan, J.E., et al. : Dig.Dis.Sci., 31(2 Suppl.) : 120S,1986. [L20030529083]
- 31) 社内資料
- 32) 社内資料
- 33) Karim, A. : Prostaglandins, 33(Suppl.) : 40,1987. [L20030529085]
- 34) Karim, A., et al. : J.Clin.Pharmacol., 29(5) : 439,1989. [L20030529091]
- 35) 社内資料
- 36) 社内資料
- 37) 社内資料
- 38) 社内資料
- 39) 社内資料
- 40) Rabe, T., et al. : Geburtsh.u.Frauenheilk., 47(5) : 324,1987. [L20030529107]
- 41) 浅木 茂 ほか：医学と薬学,26(4)：865,1991. [L20030529117]
- 42) Somerville, K., et al. : Lancet, 1(8479) : 462,1986. [L20030529123]
- 43) Armstrong, C.P. and Blower, A.L. : Gut,28(5) : 527,1987. [L20030529125]

- 44) Rutgeerts, P., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther., 5(5):533,1991. [L49990077245]
- 45) 江崎孝三郎 ほか：実中研・前臨床研究報,11(2)：167,1985. [L20030529109]
- 46) 江崎孝三郎 ほか：実中研・前臨床研究報,11(2)：189,1985. [L20030529127]
- 47) 江崎孝三郎 ほか：実中研・前臨床研究報,11(2)：213,1985. [L20030529112]
- 48) 江崎孝三郎 ほか：実中研・前臨床研究報,11(2)：237,1985. [L20030529130]
- 49) 飯塚宏美 ほか：実中研・前臨床研究報,11(2)：249,1985. [L20030529135]
- 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,11(1)：33,1985. [L20030529132]
- 54) 渡辺満利 ほか：実中研・前臨床研究報,11(1)：39,1985. [L20030529138]
- 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

該当資料なし

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	フランス	1987年8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

(2017年4月現在、世界約100ヵ国で承認・発売されている。)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

出典	内容
米国の添付文書 (2018年2月)	<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.</p> <p>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>
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	<p>X (2018年3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>

なお、本剤の本邦における禁忌、使用上の注意「妊婦への投与に関連する使用上の注意」の項の記載は以下のとおりである。

- ・ **禁忌**：妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- ・ **原則禁忌**：妊娠する可能性のある女性 [妊娠した場合、流産を起こすおそれがある。]
- ・ **重要な基本的注意**：
 - (2) 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。
 - 1) 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。
 - 2) 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。
- ・ **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**：
 - (1) 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。]

(2) 小児等への投与に関する海外情報

米国の添付文書及び英国の SPC における記載は以下のとおりである。

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 (2016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.

なお、本剤の本邦における「小児等への投与に関連する使用上の注意」は以下のとおりである。

- ・ **小児等への投与**：
小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

XIII. 備 考

1. その他の関連資料

該当資料なし

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

