

貯 法：室温保存

有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品^注抗 NSAID 潰瘍剤
ミソプロストール錠

サイトテック錠[®]100

サイトテック錠[®]200

CYTOTEC[®]Tab.100
CYTOTEC[®]Tab.200

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

	サイトテック錠100	サイトテック錠200
承認番号	20800AMY00198	20500AMY00014
販売開始	1996年12月	1993年3月

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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 100 μ g	1錠中 ミソプロストール 200 μ g
添加剤	デンブ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	

3.2 製剤の性状

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		

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

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。

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。

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）の危険性が高いので、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]

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 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。

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。

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¹⁾、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²⁾。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³⁾。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⁴⁾。[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]

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。

9.8 高齢者

下痢等の消化器症状がみられた場合には、減量又は休業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]

10. 相互作用

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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、ふるえ等）があらわれることがある。

11.2 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、A1-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、口渴、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

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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健常成人（男子）にミゾプロストール（200 μ g）を単回経口投与した場合、主代謝物であるミゾプロストール遊離酸の血漿中濃度の推移は以下のとおりであった⁵⁾。

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

健常成人（男子）にミゾプロストール（400 μ g）を1日2回^{注3)}4日間反復経口投与しても主代謝物であるミゾプロストール遊離酸の血漿中への蓄積性は認められなかった⁶⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

健常成人（男子）に³H-ミゾプロストールを経口投与した場合、投与後24時間以内に総放射活性の約71%が尿中に、約4%が糞中に排泄された。血漿中及び尿中代謝物としてミゾプロストール遊離酸、更にこれが β -酸化されたジノル体、テトラノル体を含め7つの代謝物が同定された⁷⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤との相互作用

健常成人（性別不明）にミゾプロストールと非ステロイド性消炎鎮痛剤を経口投与した場合、ミゾプロストールはアスピリン、ジクロフェナクナトリウム及びイブプロフェンの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。また、アスピリン、ジクロフェナクナトリウム及びイブプロフェンはミゾプロストールの薬物動態に影響を及ぼさなかった⁸⁾（外国人データ）。

注）本剤の承認用量はミゾプロストールとして1回200 μ gを1日4回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

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療率及び有用率は以下のとおりであった。

対象疾患名	内視鏡判定治療率	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）

17.2 製造販売後調査等

調査症例数3,646例中、副作用発現症例数は356例（9.8%）であり、副作用発現件数は485件であった。その主なものは、下痢・軟便137件（3.8%）、腹痛69件（1.9%）、鼓腸放屁44件（1.2%）、消化不良18件（0.5%）等の消化器症状、A1-P上昇19件（0.5%）、BUN上昇16件（0.4%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 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⁹⁾。

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により、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。

18.2 胃酸分泌抑制作用

18.2.1 基礎分泌

健常成人（男子）に本剤200 μ gを1回経口投与した場合、投与後30~150分の2時間酸分泌量を85.4%抑制した¹⁰⁾。

18.2.2 テトラガストリン及び塩酸ベタゾール刺激分泌

健常成人（男女）に本剤200 μ gを1回経口投与した場合、テトラガストリン4 μ g/kg及び塩酸ベタゾール1mg/kg筋注投与による刺激後の2時間酸分泌量をそれぞれ28.4%、47.9%抑制した¹¹⁾。

18.2.3 夜間分泌

健常成人（男女）に本剤200 μ gを1回（午後10時）経口投与した場合、夜間の7時間酸分泌量を47.9%抑制した¹²⁾。

18.2.4 幽門結紮ラットでの基礎分泌及びイヌでのヒスタミン刺激分泌に対して抑制作用を示した¹³⁾。

18.3 粘膜防御作用

18.3.1 胃粘膜血行動態に対する作用

健常成人（男子）に本剤200 μ gを1回経口投与した場合、粘膜血流量を8.5~27.3%増加させ、その増加は胃内全体で一様であった¹⁴⁾。

18.3.2 胃粘液分泌に対する作用

ラットにおいて胃粘膜被覆粘液層の厚さと内腔粘液の糖蛋白量を増加させた¹⁵⁾。

18.3.3 十二指腸重炭酸イオン分泌に対する作用

(1) 健常成人（男女）に本剤50、100、200、400 μ gを低用量から順に経口投与した場合、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を増加させた¹⁶⁾。

(2) ラットにおいて十二指腸の重炭酸イオン分泌を増加させた¹⁷⁾。

18.3.4 胃粘膜電位差に対する作用

イヌにおいてアスピリンによる胃粘膜電位差の低下を抑制した¹⁸⁾。

18.3.5 実験的胃粘膜傷害に対する作用

- (1) 健常成人(男子)に本剤200 μ gを投与した場合、80%エタノールの胃粘膜散布による粘膜傷害に対して抑制効果を示した¹⁹⁾。
- (2) ラットにおいて無水エタノール、塩酸、塩酸-エタノール、塩酸-アスピリン、アスピリン、胆汁酸、プレドニゾロン及びストレスによる胃粘膜傷害に対して、酸分泌を抑制しない用量においても抑制効果を示した^{17,20,21)}。

18.4 非ステロイド性消炎鎮痛剤による胃及び十二指腸粘膜傷害に対する作用

- 18.4.1 健常成人(男女)においてアスピリン、イブプロフェン及びトルメチンによる胃及び十二指腸粘膜傷害、また、ナプロキセンによる胃粘膜傷害に対して抑制効果を示した^{22~25)}。
- 18.4.2 関節炎患者(男女)において、非ステロイド性消炎鎮痛剤の継続投与下本剤800 μ g/日を12週間経口投与した場合、潰瘍の発生はみられず、胃及び十二指腸粘膜傷害に対して抑制効果を示した²⁶⁾。また、変形性関節症患者(男女)において、非ステロイド性消炎鎮痛剤の継続投与下本剤400 μ g/日又は800 μ g/日を12週間経口投与した場合にも、胃潰瘍の発生に対して抑制効果を示した²⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ミソプロストール (Misoprostol)

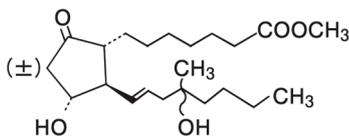
化学名：methyl (±) - (1*R**, 2*R**, 3*R**) - 3-hydroxy-2-[(*E*)-4-hydroxy-4-methyl-1-octenyl] - 5-oxocyclopentaneheptanoate

分子式：C₂₂H₃₈O₅

分子量：382.54

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。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し、水及びヘキササンには極めて溶けにくい。

化学構造式：



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。

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて取り扱うこと。

22. 包装

〈サイトテック錠100〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10] 乾燥剤入り

〈サイトテック錠200〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10] 乾燥剤入り

23. 主要文献

- 1) 江崎孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報. 1985 ; 11 (2) : 167-187
- 2) 江崎孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報. 1985 ; 11 (2) : 189-211
- 3) 江崎孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報. 1985 ; 11 (2) : 213-227
- 4) 江崎孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報. 1985 ; 11 (2) : 237-248
- 5) 社内資料：ミソプロストール錠の日本人における生物学的利用性の比較 [L49990101156]
- 6) 社内資料：ミソプロストールの代謝物 (SC-30695) の単回投与および定常状態における血漿中濃度 [L20161201009]
- 7) 社内資料：健常人における [³H]-ミソプロストール ([³H]-SC-29333) の薬物動態試験 [L49990101157]
- 8) Nicholson, P. A., et al. : J. Rheumatol. 1990 ; 17 (suppl. 20) : 33-37
- 9) Tsai, B. S., et al. : Am. J. Med. 1987 ; 83 (Suppl. 1A) : 9-14
- 10) 中村孝司ほか：医学と薬学. 1986 ; 15 (1) : 135-143
- 11) 丹羽寛文ほか：医学と薬学. 1986 ; 15 (1) : 145-157
- 12) 武藤 弘ほか：医学と薬学. 1986 ; 15 (1) : 159-166

- 13) 社内資料：SC-29333：胃液分泌抑制薬の生物学的研究

[L20161201010]

- 14) 福田益樹ほか：医学と薬学. 1986 ; 15 (1) : 167-173

- 15) Sellers, L. A., et al. : Dig. Dis. Sci. 1986 ; 31 (2) : 91S-95S

- 16) Isenberg, J. I., et al. : Gastroenterology. 1986 ; 91 (2) : 370-378

- 17) 岡部 進ほか：日本薬理学雑誌. 1986 ; 87 (3) : 339-350

- 18) Colton, D. G., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1979 ; 210 (2) : 283-288

- 19) Agrawal, N. M., et al. : Gastrointest. Endosc. 1986 ; 32 (2) : 67-70

- 20) Bauer, R. F., et al. : Dig. Dis. Sci. 1986 ; 31 (2) : 81S-85S

- 21) 社内資料：Misoprostolのcryoprotectionに関する研究

[L49990122454]

- 22) Jiraneck, G. C., et al. : Gastroenterology. 1989 ; 96 (2) : 656-661

- 23) Lanza, F. L., et al. : Am. J. Gastroenterol. 1988 ; 83 (9) : 1034

- 24) Lanza, F. L., et al. : Dig. Dis. Sci. 1986 ; 31 (2) : 131S-136S

- 25) Aadland, E., et al. : Am. J. Med. 1987 ; 83 (suppl. 1A) : 37-40

- 26) 塩川優一ほか：リウマチ. 1991 ; 31 (5) : 554-571

- 27) Graham, D. Y., et al. : Lancet. 1988 ; 332 (8623) : 1277-1280

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社

Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

TEL 0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7