

審議結果報告書

令和5年4月26日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] メフィーゴパック
[一般名] ミフェプリストン、ミソプロストール
[申請者名] ラインファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年12月22日

[審議結果]

令和5年1月27日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ薬事・食品衛生審議会薬事分科会上程することとされた。

令和5年4月21日に開催された薬事分科会において、以下の取扱いが行われることを前提に承認して差し支えないとされた。

- 緊急対応体制については、適切な使用体制のあり方が確立されるまでの当分の間、入院可能な有床施設で入院または外来（院内待機を必須）とすること及び「適切な使用体制のあり方が確立されるまでの当分の間」については、市販後に十分な調査研究を実施し、適切な医療連携体制のあり方について評価を行い、その結果に基づき検討・判断することを通知で規定する。
- 流通・使用管理については、製造販売業者及び各医療機関から、毎月、それぞれ販売数量及び使用数量（中絶件数）を都道府県医師会に報告させるよう、手順書を定めて管理することを求め、製造販売業者には承認条件における「必要な措置」として規定する。都道府県医師会においては、双方からの報告内容の整合性を確認するなどの監督を求める。
- 正しい情報提供の充実を図るため、申請者は母体保護法指定医師向けの資料（適正使用ガイド）を作成するとともに、厚生労働省は国民向けの適切な情報提供（HPの作成等）を行う。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、ミフェプリストンの原体及び製剤並びにミソプロストールの製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤が母体保護法指定医師のみにより使用されるよう、関連団体等と連携して流通等の管理を実施することも含め、必要な措置を講じること。

審査報告書の修正表

[販売名] メフィーゴパック
[一般名] ミフェプリストン／ミソプロストール
[申請者] ラインファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年12月22日

令和4年11月9日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
4	16 表2（長期保存試験 保存期間）	<u>156</u> 週	<u>26</u> 週
4	16 表2（加速試験 保存期間）	<u>26</u> 週	<u>156</u> 週

（下線部変更）

以上

審査報告書

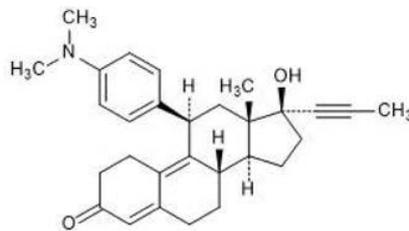
令和4年11月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] メフィーゴパック
[一般名] ミフェプリストン／ミソプロストール
[申請者] ラインファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年12月22日
[剤形・含量] 1錠中にミフェプリストン 200 mg を含有する錠剤 1 錠、及び 1 錠中にミソプロストール 200 µg を含有するバツカル錠 4 錠から構成される製剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品、(3) 新投与経路医薬品
[化学構造]
<ミフェプリストン>



分子式：C₂₉H₃₅NO₂

分子量：429.59

化学名：

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

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

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の子宮内妊娠が確認された妊娠 63 日（妊娠 9 週 0 日）以下の者に対する人工妊娠中絶に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤が母体保護法指定医師のみにより使用されるよう、関連団体等と連携して流通等の管理を実施することも含め、必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和4年9月30日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] メフィーゴパック (メフィーゴコンビパック (申請時) から変更)
[一般名] ミフェプリストン/ミソプロストール
[申請者] ラインファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年12月22日
[剤形・含量] 1錠中にミフェプリストン 200 mg を含有する錠剤 1 錠、及び 1 錠中にミソプロストール 200 µg を含有するバツカル錠 4 錠から構成される製剤

[申請時の効能・効果]

妊娠初期における人工妊娠中絶

[申請時の用法・用量]

ミフェプリストンとして 1 回 200 mg を経口投与し、その 36~48 時間後にミソプロストールとして 1 回 800 µg を臼歯の歯茎と頬の間で溶解させる。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	22
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	27
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	39
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	74
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	75

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

本剤は、ミフェプリストンを有効成分とする錠剤（1錠中ミフェプリストン 200 mg を含有）1錠とミソプロストールを有効成分とするバツカル錠（1錠中ミソプロストール 200 µg を含有）4錠から構成される製剤である。

ミフェプリストンは、仏国ルセル・ユクラフ社（現サノフィ社）によって合成されたプロゲステロン受容体拮抗薬であり、プロゲステロンによる妊娠の維持を阻害する作用を有する。ミソプロストールは、米国 G.D.サール社（現ファイザー社）によって合成されたプロスタグランジン E₁ 誘導体であり、子宮頸管熟化作用や子宮収縮作用を有する。妊娠成立後の一定の時期に適切な間隔でミフェプリストン、ミソプロストールの順に投与すると、妊娠の継続を中断し、胎嚢を排出することができる。

本邦においては、母性の生命健康を保護することを目的として人工妊娠中絶に関する事項等が母体保護法で定められている。母体保護法において、人工妊娠中絶とは「胎児が、母体外において、生命を継続することのできない時期に、人工的に、胎児及びその附属物を母体外に排出すること」とされており、母体保護法指定医師は「妊娠の継続又は分娩が身体的又は経済的理由により母体の健康を著しく害するおそれのあるもの」又は「暴行若しくは脅迫によって又は抵抗若しくは拒絶することができない間に姦淫されて妊娠したもの」に該当する者に対して、本人及び配偶者¹⁾の同意を得て、人工妊娠中絶を行うことができるとされている。本邦において、妊娠 12 週未満の者に対する人工妊娠中絶の方法としては外科的処置が行われているが、当該時期の人工妊娠中絶に係る適応を有する薬剤は承認されていない。

海外においては、ミフェプリストンは、1988 年 12 月に、仏国で初めて人工妊娠中絶に係る適応で承認されて以降、2022 年 9 月現在、欧米を含む 65 以上の国又は地域で、ミソプロストールは、2003 年 10 月に仏国で初めて人工妊娠中絶に係る適応で承認されて以降、2022 年 9 月現在、欧州を含む 93 以上の国又は地域で、それぞれ人工妊娠中絶に係る適応で承認されており、海外においては、人工妊娠中絶の選択肢として、外科的処置による方法だけでなく、薬剤投与による方法も提供されている。また、WHO ガイドライン 2022 においても、妊娠 12 週未満の者に対する人工妊娠中絶の方法として、ミフェプリストンとミソプロストールを順次投与することが推奨されている。なお、ミフェプリストン錠とミソプロストールバツカル錠から構成される本剤は、妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶の適応で 2014 年 6 月に豪州で承認されて以降、2022 年 9 月現在、2 カ国（豪州及び加国）で承認されている。

このような状況を踏まえ、英国 Linepharma International Ltd は、海外で人工妊娠中絶の方法の選択肢として提供されている製剤を本邦でも提供することを目的として、20 年 月より本剤の本邦での開発を開始し、今般、英国 Linepharma International Ltd の日本法人である申請者により、国内臨床試験成績等に基づき、「妊娠初期における人工妊娠中絶」を申請効能・効果として医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 ミフェプリストン

原薬のミフェプリストンは、 により MF 登録番号 として MF に登録されている。

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

2.1.2.2 製造方法

ミソプロストール及びミソプロストール分散体の製造方法は、別添2のとおりである。

2.1.2.3 ミソプロストール及びミソプロストール分散体の管理

ミソプロストールの規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、XXXXXXXXXX（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分（GC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

また、ミソプロストール分散体の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（UV/VIS、HPLC）、溶状（目視法）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、XXXXXXXXXX（GC）、XXXXXXXXXX（GC）〕、水分、粒度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.2.4 ミソプロストール及びミソプロストール分散体の安定性

ミソプロストールで実施された主な安定性試験は、表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験は実施されていない。

表2 ミソプロストールの主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	-20℃	—	ガラス容器（PTFE 栓付き）+PE 袋	26 週
加速試験	実生産 3ロット	5℃	—		156 週

以上より、ミソプロストールのリテスト期間は、ガラス容器に充填して PTFE 栓をし、PE 袋に入れて、XXXX℃で保存するとき、XXXX週と設定された。

また、ミソプロストール分散体で実施された主な安定性試験は、表3のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、ミソプロストール分散体は光に安定であった。

表3 ミソプロストール分散体の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 6ロット	5℃	—	PE 二重袋+ポリエステル/アルミニウム/PE ラミネート袋	3 ロット：260 週 1 ロット ^a ：156 週 1 ロット：52 週 1 ロット ^a ：52 週
加速試験	実生産 5ロット	25℃	60%RH		2 ロット：26 週 3 ロット：6 カ月

a：申請者は、包装不良のため試験を中止したと説明した。

以上より、ミソプロストール分散体のリテスト期間は、PE 二重袋に充填し、ポリエステル/アルミニウム/PE ラミネート袋に入れ、HDPE 蓋つきのファイバードラムに入れて 5℃で保存するとき、XXXX年と設定された。なお、試験を中止していない長期保存試験はXXXX週まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、ミフェプリストン錠 1 錠及びミソprostool バッカル錠 4 錠から構成される。

ミフェプリストン錠は、1 錠中に原薬ミフェプリストン 200 mg を含有する素錠であり、トウモロコシデンプン、ポビドン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

ミソprostool バッカル錠は、1 錠中に原薬ミソprostool 200 µg を含有する素錠であり、ヒプロメロース、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム及び硬化油が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、ミフェプリストン錠に係る混合、造粒、乾燥、整粒、滑沢剤混合、打錠、一次包装及び二次包装工程、ミソprostool バッカル錠に係る混合 1、混合 2、滑沢剤混合、打錠、一次包装及び二次包装工程、並びに製剤の包装工程により製造される。なお、ミフェプリストン錠に係る [] 及び [] 工程、ミソprostool バッカル錠に係る []、[]、[] 及び [] 工程が重要工程とされ、ミフェプリストン錠に係る重要工程及びミソprostool バッカル錠の [] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

規格及び試験方法として、ミフェプリストン錠の含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、UV/VIS）、純度試験 [類縁物質（HPLC）、 []（GC）]、製剤均一性（質量偏差）、微生物限度、崩壊性、溶出性（UV/VIS）及び定量法（HPLC）、並びにミソprostool バッカル錠の含量、性状（外観）、確認試験（HPLC）、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、製剤均一性（含量均一性）、微生物限度、溶出性（HPLC）、硬度、水分、摩損度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

ミフェプリストン錠及びミソprostool バッカル錠で実施された主な安定性試験は、表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、ミフェプリストン錠の PVC/PVDC フィルム及びアルミニウム箔での PTP 包装品、並びにミソprostool バッカル錠の非包装品は光に不安定であった。

表 4 ミフェプリストン錠及びミソprostool バッカル錠の主な安定性試験

	試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
ミフェプリストン錠	長期保存試験	実生産	30℃	75%RH	PTP ^a 包装品	36 カ月
	加速試験	5 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
ミソprostool バッカル錠	長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ストリップ ^b 包装品	1 ロット：36 カ月 2 ロット：24 カ月
	加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a : PVC/PVDC フィルム及びアルミニウム箔

b : アルミニウム/LDPE フィルム

以上より、製剤の有効期間は、ミフェプリストン錠を PVC/PVDC フィルム及びアルミニウム箔で PTP 包装し紙箱に入れたもの、並びにミソprostool バッカル錠をアルミニウム/LDPE フィルムでスト

リップ包装し紙箱に入れたものを、紙箱に同梱して室温で保存するとき 24 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に係る資料に関する審査を行った結果は、別添 1 及び 2 のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤を構成するミフェプリストン錠は新有効成分含有医薬品に相当することから、ミフェプリストンの効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験に係る資料が、本剤を構成するミソプロストールバツカル錠は新投与経路医薬品に相当することから、主にミソプロストールの効力を裏付ける試験に係る資料がそれぞれ提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ミフェプリストンの *in vitro* 試験

3.1.1.1 ステロイドホルモン受容体に対する結合作用 (CTD 4.3-10 (参考資料)、CTD 4.3-13 : Mol Cell Endocrinol 2002; 188: 111-23 (参考資料))

ウサギ子宮の PR、ラット胸腺の GR、ラット前立腺の AR、ラット腎臓の MR、及びマウス子宮の ER についてそれぞれ、ミフェプリストン又は各受容体の標準的リガンドを各受容体の標準的リガンドの ³H-標識体とともにインキュベート (PR、GR、AR 及び MR は 0°C、24 時間、ER は 25°C、5 時間) し、ミフェプリストンのステロイドホルモン受容体に対する結合親和性を評価した結果は表 5 のとおりであった。

表 5 ミフェプリストンのステロイドホルモン受容体に対する結合親和性

	PR	GR	AR	MR	ER
RBA (%) ^a	530	300	23	<0.1	<0.1

a : 各受容体の標準的リガンド (PR には R5020 (合成プロゲステロン)、GR にはデキサメタゾン、AR にはテストステロン、ER にはエストラジオール、MR にはアルドステロンを使用) の IC₅₀ を 100%としたときのミフェプリストンの IC₅₀ から算出した相対結合親和性

また、ウサギ子宮の PR、Sf9 細胞に発現させたヒト PR-A 又はヒト PR-B、ウサギ胸腺の GR、並びにラット前立腺の ARLBD についてそれぞれ、ミフェプリストン又は各受容体の標準的リガンドを各受容体の標準的リガンドの ³H-標識体とともにインキュベート (4°C、一晚) し、ミフェプリストンのステロイドホルモン受容体に対する結合親和性を評価した結果は表 6 のとおりであった。

表 6 ミフェプリストンのステロイドホルモン受容体に対する結合親和性

	PR	PR-A	PR-B	GR	ARLBD
RBA (%) ^a	98	105	103	80	13

a : 各受容体の標準的リガンド (PR、PR-A 及び PR-B にはプロゲステロン、GR にはデキサメタゾン、ARLBD にはメチルトリエノロンを使用) の IC₅₀ を 100%としたときのミフェプリストンの IC₅₀ から算出した相対結合親和性

3.1.1.2 代謝物のステロイドホルモン受容体に対する結合作用 (CTD 4.3-40 (参考資料))

ラット子宮の PR、ラット胸腺の GR、ラット前立腺の AR、ラット腎臓の MR、マウス子宮の ER についてそれぞれ、ミフェプリストン、ミフェプリストンの代謝物 (RU42633 (モノ脱メチル化体)、RU42698 (水酸化体)、RU42848 (ジ脱メチル化体)、RU44055 (アセチル化体)) 又は各受容体の標準的リガンドを各受容体の標準的リガンドの ^3H -標識体とともにインキュベート (PR、GR、AR 及び MR は 0°C、24 時間、ER は 25°C、5 時間) し、ミフェプリストン及びその代謝物のステロイドホルモン受容体に対する結合親和性を評価した結果は表 7 のとおりであった。

表 7 ミフェプリストン及び代謝物のステロイドホルモン受容体に対する結合親和性

	RBA (%) ^a				
	PR	GR	AR	MR	ER
ミフェプリストン	530	300	25	<0.1	<0.1
RU42633	390	310	35	<0.1	<0.1
RU42698	50	130	<0.1	<0.1	<0.1
RU42848	50	105	40	<0.1	<0.1
RU44055	20	20	3	<0.1	<0.1

a: 各受容体の標準的リガンド (PR には R5020、GR にはデキサメタゾン、AR にはテストステロン、MR にはアルドステロン、ER にはエストラジオールを使用) の IC₅₀ を 100% としたときの被験物質の IC₅₀ から算出した相対結合親和性

3.1.2 ミフェプリストンの *in vivo* 試験

3.1.2.1 子宮内膜反応に対する作用の評価 (CTD 4.3-10 (参考資料))

未成熟雌性ウサギ (New Zealand) (各群 3 例) に試験 1~5 日目にエストラジオール 5 µg/kg を 1 日 1 回 5 日間皮下投与し、試験 8~11 日目に、プロゲステロン 0.2 mg/kg の 1 日 1 回 4 日間皮下投与と併用して、ミフェプリストン (0.3、1、3、10 又は 20 mg/kg) 又は媒体 (0.25%カルボキシメチルセルロース及び 0.20%ポリソルベート 80 水溶液) を 1 日 1 回 4 日間経口投与した。試験 12 日目に子宮内膜の形態学的変化を病理組織検査により McPhail Unit²⁾ を用いて評価したところ、ミフェプリストンはプロゲステロンによる子宮内膜の肥厚及び分化を用量依存的に抑制し、ED₅₀ は 3 mg/kg であり、ミフェプリストン 20 mg/kg 投与群ではスコアは 0 であった。

3.1.2.2 子宮内膜の脱落膜反応に対する作用の評価 (CTD 4.3-10 (参考資料))

雌性マウス (Swiss) (各群 5 例) に、試験 1~4 日目にエストラジオール 0.2 µg を 1 日 1 回 4 日間皮下投与し、試験 5~13 日目に、プロゲステロン 150 mg/kg を 1 日 1 回 9 日間皮下投与と併用して、ミフェプリストン (1、3、10、30 又は 100 mg/kg) 又は媒体 (0.25%カルボキシメチルセルロース及び 0.20%ポリソルベート 80 水溶液) を 1 日 1 回 9 日間経口投与し、試験 14 日目に子宮内膜の脱落膜反応を評価した。その結果、媒体投与群では全例 (100%) で子宮内膜の脱落膜反応が認められたのに対し、ミフェ

2) 子宮内膜の増殖期の形態学的変化を 0~4 の 5 段階で評価するスコア (J Physiol 1934; 83: 145-56)。

スコア 0: 子宮内膜層は薄く、少数の腺管が間質全体に均等に分布している。

スコア 1: 腺管が内腔側より発達し始めるが、非常に短く深部の間質まで達していない。

スコア 2: 腺管は発達に伴い数及び長さを増す。内腔側の腺上皮は濃く染色されるが、深部の間質は薄く染色されたままである。

スコア 3: 腺管がさらに発達すると間質に深く入り込み、間質がかなり減少する。腺管は細く、腺上皮は内腔を囲む縁取りのような見た目ではなくなる。

スコア 4: 腺管が筋層近くまで入り込み、間質は子宮内膜の基底層に局限する。最終段階では、特に腺管の膨張が特徴的で、子宮内膜が破壊されたように見える。

プリストンはプロゲステロンによる子宮内膜の脱落膜反応を用量依存的に抑制し、ミフェプリストン 30 及び 100 mg/kg 投与群では子宮内膜の脱落膜反応が認められた割合はそれぞれ 20% (1/5 例) 及び 0% (0/5 例) であった。

卵巣切除した雌性ラット (SD) (各群 5 例) に、試験 1~10 日目に、プロゲステロン 10 mg/kg の 1 日 1 回 10 日間皮下投与と併用して、ミフェプリストン (0.3、1、3 又は 10 mg/kg) 又は媒体 (0.25%カルボキシメチルセルロース及び 0.20%ポリソルベート 80 水溶液) を 1 日 1 回 10 日間経口投与し、試験 11 日目に子宮内膜の脱落膜反応を評価した。その結果、媒体投与群では全例で子宮内膜の脱落膜反応が認められたのに対し、ミフェプリストンはプロゲステロンによる子宮内膜の脱落膜反応を用量依存的に抑制し、ミフェプリストン 3 及び 10 mg/kg 投与群では子宮内膜の脱落膜反応が認められた割合はいずれも 0% (0/5 例) であった。

3.1.2.3 子宮頸管熟化作用の評価 (CTD 4.3-121 : Endocrinol 2011; 152: 1036-46 (参考資料))

雌性マウス (B16/129 及び Swiss) (ミフェプリストン投与群 27 例、媒体投与群 13 例) の妊娠 14 日目に、ミフェプリストン 0.5 mg 又は媒体 (25%エタノール及び 75%トリオレイン酸グリセリル) を皮下投与し、投与 12 時間後の妊娠 15 日目に子宮頸管を摘出した。摘出した子宮頸管の湿重量を測定した結果、ミフェプリストン投与群の子宮頸管の湿重量は、媒体投与群と比較して高値を示した。また、子宮頸管組織のコラーゲン繊維の形態学的変化を病理組織検査により評価した結果、媒体投与群の子宮頸管組織のコラーゲン繊維は密であったが、ミフェプリストン投与群の子宮頸管組織は、コラーゲン繊維間の空洞の増加及びコラーゲン繊維の減少を認め、分娩後の子宮頸管組織像と類似していた。

3.1.2.4 妊娠マウスに及ぼす影響 (CTD 4.3-31 : Bio Reprod 1996; 55: 992-5 (参考資料))

雌性マウス (C3H) (各群 3 例) の妊娠 12~14 日のうちいずれか 1 日にミフェプリストン 50、150 又は 250 µg を単回皮下投与した結果、投与後 24 時間以内にそれぞれ 2 例、3 例及び 2 例が分娩した。

3.1.2.5 妊娠ラットに及ぼす影響 (CTD 4.3-10 (参考資料))

妊娠 8 日目に卵巣摘出した雌性ラット (SD) (各群 5 例) の妊娠 8~11 日目に、プロゲステロン 75 mg/kg の 1 日 1 回 4 日間皮下投与と併用して、ミフェプリストン (1、5 又は 20 mg/kg) 又は媒体 (0.25%カルボキシメチルセルロース及び 0.20%ポリソルベート 80 水溶液) を 1 日 1 回 4 日間経口投与し、妊娠 12 日目に妊娠 8 日目の着床胚に対する生存率を評価した。その結果、媒体投与群における生存率は 86%、ミフェプリストン 1、5 及び 20 mg/kg 投与群における生存率はそれぞれ 81%、0%及び 0%であった。

3.1.2.6 妊娠モルモットに及ぼす影響 (CTD 4.3-35 : Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 92-7 (参考資料))

雌性モルモット (各群 20 例) の妊娠 4~28 日目に、ミフェプリストン 10 mg を連日皮下投与、又は対照 (生理食塩水) を隔日静脈内投与し、妊娠 29 日目における着床胚の有無及び生存胎児数を評価した。その結果、対照群では 68% (13/19³) 例で着床胚が認められ、親動物 1 例あたり平均 4.8 例の生存胎児が確認されたが、ミフェプリストン投与群では 5% (1/19³) 例で着床胚が認められ、生存胎児は確認されなかった。

3) 妊娠 8 日目に 2 例 (対照群 1 例及びミフェプリストン投与群 1 例) が死亡した。これらの死亡について、薬剤の投与によるものではなく、出荷及び産後のストレスによるものと考察されている。

3.1.2.7 妊娠イヌに及ぼす影響 (CTD 4.3-36 : J Reprod Fert 1990; 88: 99-104 (参考資料))

雌性イヌ (ビーグル) (各群 5 例) の妊娠 32 日目からミフェプリストン 2.5 mg/kg を 1 日 2 回 4.5 日間経口投与し、超音波検査により妊娠状態を評価 (胎児心拍及び胎児の大きさ) した。その結果、ミフェプリストン投与群では、ミフェプリストン投与開始後 4.5 日までに全胎児の死亡が確認された。なお、ミフェプリストン投与開始 4~6 日目に、3 例で胎児の排出、残りの 2 例で暗黒色の粘液状の分泌物⁴⁾ がそれぞれ確認された。無処置群では、いずれも分娩に至った。

3.1.2.8 妊娠サルに及ぼす影響 (CTD 4.3-37 : Contraception 1996; 54: 107-115 (参考資料))

雌性サル (カニクイザル) (ミフェプリストン投与群 5 例、媒体投与群 3 例) の妊娠 23~26 日目に、ミフェプリストン (0.5 又は 5 mg/kg) 又は媒体 (エタノール及びゴマ油の混合溶液) を 1 日 1 回 4 日間経口投与したとき、媒体投与群では流産例は認められなかったが、ミフェプリストン 0.5 及び 5.0 mg/kg 投与群ではそれぞれ 2 例及び 4 例が流産となった。

3.1.2.9 代謝物の妊娠ラットに及ぼす影響 (CTD 4.3-40 (参考資料))

雌性ラット (SD) (ミフェプリストン投与群 30 例以上、各代謝物投与群 5 例) の妊娠 9 日目に、ミフェプリストン (1、3 又は 10 mg/kg) 又はその代謝物である RU42633 (1、3 又は 10 mg/kg) 、RU42698 (1、3 又は 10 mg/kg) 、RU42848 (10、30 又は 100 mg/kg) 若しくは RU44055 (10、30 又は 100 mg/kg) を単回経口投与したときの流産率は表 8 のとおりであった。

表 8 ミフェプリストン及び各代謝物投与による流産率

	例数	用量 (mg/kg)	流産率 (%)
ミフェプリストン	30 以上	1	28
		3	85
		10	100
RU42633	5	1	0
		3	0
		10	100
RU42698	5	1	0
		3	0
		10	100
RU42848	5	10	0
		30	75
		100	75
RU44055	5	10	0
		30	25
		100	25

4) 超音波検査により胎児が残存している又は吸収された形跡は認められていないことから、胎児を含む流産に伴う子宮内容物は親動物により捕食された可能性がある。

3.2 ミソプロストールの効力を裏付ける試験

3.2.1 *In vitro* 試験

3.2.1.1 マウスプロスタノイド受容体に対する結合作用（CTD 4.3-43 : Br J Pharmacol 1997; 122: 217-24（参考資料））

マウスプロスタノイド受容体（EP1、EP2、EP3 又は EP4 受容体）を発現させた CHO 細胞を、ミソプロストール又は各受容体の標準的リガンドである PGE₂ を各受容体の標準的リガンドの ³H-標識体とともにインキュベート（30℃、60 分間）し、ミソプロストールの各受容体に対する結合親和性を評価した。その結果、ミソプロストールの EP1、EP2、EP3 及び EP4 受容体に対する K_i 値はそれぞれ 120、250、67 及び 67 nmol/L であった。

3.2.1.2 ヒト子宮筋標本に対する影響（CTD 4.3-44 : Br J Pharmacol 1993; 108: 501-6（参考資料））

妊娠 38～40 週目のヒトから摘出した子宮筋標本をインドメタシン 2.79 μmol/L を含む Krebs 溶液で灌流した後、ミソプロストール、PGE₂、EP2 受容体アゴニストである butaprost 又は EP3 受容体アゴニストである sulprostone で処置し、被験物質による子宮収縮作用及び子宮弛緩作用を評価した結果は表 9 のとおりであった。

表 9 子宮筋の収縮及び弛緩作用

	ED ₁ ^a (nmol)	ID ₄ ^b (nmol)
ミソプロストール	0.02	0.86
PGE ₂	NQ	1.14
Butaprost	> 100	0.41
Sulprostone	0.14	> 110

a : 被験物質による収縮の大きさと標本のバックグラウンドの収縮の大きさの比が 1 になる被験物質の用量

b : 筋収縮の正常な間隔を 4 分延長するのに必要な被験物質の用量

NQ : Not quantifiable

3.2.1.3 モルモット子宮筋標本に対する影響（CTD 4.3-45 : Prostaglandins Leukot 2008; 78: 3-10（参考資料））

非妊娠又は妊娠 6 日目若しくは 50 日目の雌性モルモット（Hartley）から摘出した子宮筋標本をアセチルコリン 100 μmol/L で処置し 60 分間洗浄した後、媒体（エタノール）、ミソプロストール、PGE₂、EP2 受容体アゴニストである CP-533,536、又は EP3 受容体アゴニストである sulprostone をそれぞれ 0.1～100 nmol/L で処置し、アセチルコリンによる最大収縮反応に対する被験物質による収縮反応の EC₅₀ を検討した結果は表 10 のとおりであった。

表 10 ミソプロストールの子宮収縮作用

	EC ₅₀ (nmol/L)		
	非妊娠	妊娠 6 日目	妊娠 50 日目
媒体 ^a	NE	NE	NE
ミソプロストール	6	40	27
PGE ₂	4	2	2
CP-533,536	NE	NE	NE
Sulprostone	1	5	10

a : エタノール

NE : No effect

3.2.2 *In vivo* 試験

3.2.2.1 子宮頸管熟化作用の評価 (CTD 4.3-120 : *Endocrinology* 2014; 155: 287-98 (参考資料))

雌性マウス (B16/129 及び Swiss) (各群 3~17 例) の妊娠 15 日目に、ミソプロストール 10 µg を腔内投与し、投与開始 6 時間後に子宮頸管を摘出した。摘出した子宮頸管標本の頸管の開口度及び伸展度により子宮頸部軟化を評価した結果、ミソプロストール投与群は、未処置群と比較して子宮頸管の開口度及び伸展度が大きかった。

3.3 ミフェプリストンの副次的薬理試験

3.3.1 ラット胸腺細胞におけるウリジン取込みに対する作用の評価 (CTD 4.3-10 (参考資料))

副腎摘出ラット (SD) の胸腺細胞を用いて、デキサメタゾン非存在下でミフェプリストン (5~1000 nmol/L) を添加したときのグルココルチコイド作用、及びデキサメタゾン (50 nmol/L) 存在下でミフェプリストン (10~5000 nmol/L) を添加したときの抗グルココルチコイド作用を、RNA への³H-ウリジン取込み量を測定することにより検討した。その結果、デキサメタゾン非存在下では、ミフェプリストンの添加濃度によらずウリジン取込み阻害作用は認められず、デキサメタゾン存在下では、デキサメタゾン 50 nmol/L によるウリジン取込み阻害作用を、ミフェプリストン 50、500 及び 5000 nmol/L はそれぞれ 50%、75% 及び 107% 抑制した。

3.3.2 ラット下垂体細胞における ACTH 分泌に対する作用の評価 (CTD 4.3-10 (参考資料))

副腎摘出雄性ラットの下垂体細胞を用いて、デキサメタゾン非存在下でミフェプリストン (1~10000 nmol/L) を添加したときのグルココルチコイド作用、及びデキサメタゾン (10 nmol/L) 存在下でミフェプリストン (1~10000 nmol/L) を添加したときの抗グルココルチコイド作用を、培養液中に分泌された ACTH 濃度を測定することにより検討した。その結果、デキサメタゾン非存在下では、ミフェプリストンの添加濃度によらず ACTH 分泌への影響は認められなかったが、デキサメタゾン存在下では、デキサメタゾン 10 nmol/L による ACTH 分泌阻害作用を、ミフェプリストン 10、100 及び 1000 nmol/L はそれぞれ 34%、64% 及び 106% 抑制した。

3.3.3 胸腺重量を指標としたグルココルチコイド作用及び抗グルココルチコイド作用の評価 (CTD 4.3-10 (参考資料))

ラット (SD) (各群 5 例) に、試験 1~4 日に、デキサメタゾン非併用下でミフェプリストン (10 又は 25 mg/kg) 又は媒体 (0.25% カルボキシメチルセルロース及び 0.20% ポリソルベート 80 水溶液) を 1 日 1 回 4 日間経口投与したときのグルココルチコイド作用、及びデキサメタゾン (0.05 mg/kg) 併用下で

ミフェプリストン（5、10 又は 25 mg/kg）又は媒体（0.25%カルボキシメチルセルロース及び 0.20%ポリソルベート 80 水溶液）を 1 日 1 回 4 日間経口投与したときの抗グルココルチコイド作用を、試験 5 日目の胸腺重量を測定することにより検討した。その結果、デキサメタゾン非併用下では、ミフェプリストン 25 mg 投与群の胸腺重量は媒体投与群と比較して高値を示した。デキサメタゾン併用下では、ミフェプリストンはデキサメタゾンによる胸腺重量の減少を用量依存的に抑制した。

3.3.4 精嚢及び前立腺重量を指標としたアンドロゲン作用及び抗アンドロゲン作用の評価（CTD 4.3-10（参考資料））

去勢雄性ラット（SD）（各群 5 例）に、試験 1～4 日目及び 7～10 日目に、テストステロンプロピオン酸エステル非併用下でミフェプリストン（10、30 又は 100 mg/kg）又は媒体（0.25%カルボキシメチルセルロース及び 0.20%ポリソルベート 80 水溶液）を 1 日 1 回計 8 日間経口投与したときのアンドロゲン作用、及びテストステロンプロピオン酸エステル（0.5 mg/kg）併用下でミフェプリストン（10、30 又は 100 mg/kg）又は媒体（0.25%カルボキシメチルセルロース及び 0.20%ポリソルベート 80 水溶液）を 1 日 1 回計 8 日間経口投与したときの抗アンドロゲン作用を、試験 11 日目の前立腺及び精嚢重量を測定することにより検討した。その結果、テストステロンプロピオン酸エステル非併用下では、前立腺重量はミフェプリストン 30 及び 100 mg/kg 投与群で媒体投与群と比較して高値を示したもののテストステロンプロピオン酸エステル単独投与群より低値を示し、精嚢重量はミフェプリストンのいずれの投与群においても媒体投与群と同程度であった。テストステロンプロピオン酸エステル併用下では、前立腺重量はミフェプリストン 30 及び 100 mg/kg 投与群でテストステロンプロピオン酸エステルによる前立腺重量の増加を抑制し、精嚢重量はミフェプリストンのいずれの投与群においてもテストステロンプロピオン酸エステルによる精嚢重量の増加を用量依存的に抑制した。

3.3.5 子宮重量を指標としたエストロゲン作用及び抗エストロゲン作用の評価（CTD 4.3-10（参考資料））

未成熟雌性マウス（Swiss）（各群 5 例）に、試験 1～3 日目に、エストラジオール非併用下でミフェプリストン（10、30 又は 100 mg/kg）又は媒体（0.25%カルボキシメチルセルロース及び 0.20%ポリソルベート 80 水溶液）を 1 日 1 回 3 日間経口投与したときのエストロゲン作用、及びエストラジオール（0.01 mg/kg）併用下でミフェプリストン（10、30 又は 100 mg/kg）又は媒体（0.25%カルボキシメチルセルロース及び 0.20%ポリソルベート 80 水溶液）を 1 日 1 回 3 日間経口投与したときの抗エストロゲン作用を、試験 4 日目の子宮重量を測定することにより検討した。その結果、エストラジオール非併用下では、ミフェプリストン 30 及び 100 mg/kg 投与群の子宮重量は媒体投与群と比較して高値を示したが、エストラジオール単独投与群より低値を示した。エストラジオール併用下では、ミフェプリストン 100 mg/kg 投与群でエストラジオールによる子宮重量の増加を抑制した。

3.3.6 Na 及び K の尿中排泄量を指標とした抗ミネラルコルチコイド作用の評価（CTD 4.3-10（参考資料））

副腎摘出雄性ラット（SD）（各群 12 例）に、アルドステロン（1 µg/kg）併用下で、ミフェプリストン（3、10 又は 30 mg/kg）又は媒体（0.25%カルボキシメチルセルロース及び 0.20%ポリソルベート 80 水溶液）を単回経口投与したときの抗ミネラルコルチコイド作用を、Na 及び K の尿中排泄量を測定することにより検討した。その結果、ミフェプリストンのいずれの投与群においても、アルドステロンによる Na の尿中排泄の減少及び K の尿中排泄の増加に対する抑制作用は認められなかった。

3.4 ミフェプリストンの安全性薬理試験

ICH S7A ガイドライン及び ICH S7B ガイドラインに準拠した安全性薬理試験は実施されていないが、中枢神経系、心血管系及び呼吸系等への影響は一般薬理試験として評価されており、その結果は表 11 のとおりであった。

表 11 一般薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	マウス (Swiss) (雄 1 群 10 例)	一般状態観察 行動、直腸温	0 ^a 、10、30、 100 mg/kg	経口	影響なし	参考 4.3-42
	ラット (SD) (雄 1 群 6 例)	一般状態観察 行動、直腸温	0 ^a 、10、30、100、 300 mg/kg	経口	影響なし	
	マウス (Swiss) (雄 1 群 10 例)	一般状態観察 ヘキソバルビタール誘発性睡眠時間	0 ^a 、10、30、 100 mg/kg	経口	10、30、100 mg/kg ヘキソバルビタール誘発性睡眠時間の延長	
心血管系及び呼吸系	イヌ (ビーグル) (雌雄 4 例)	血圧、心拍数、心室収縮力、心電図 (麻酔下)、呼吸数	0 ^b 、0.3、1、3、 10 mg/kg	静脈内	影響なし	
消化器系	摘出モルモット 回腸標本	アセチルコリン誘発性収縮、ヒスタミン誘発性収縮、セロトニン誘発性収縮	0 ^b 、1、10、 100 µmol/L	<i>in vitro</i>	100 µmol/L アセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニンによる収縮反応を阻害	
	ラット (SD) (雄 1 群 10 例)	胃液分泌量、胃液 pH	0 ^a 、10、30、 100 mg/kg	経口	影響なし	
	ラット (SD) (雄 1 群 10 例)	胃の病理組織学的所見	10、30、100 mg/kg	経口	影響なし	
	ラット (SD) (雄 1 群 10 例)	胃液排出	0 ^a 、10、30、 100 mg/kg	経口	影響なし	
腎/泌尿器系	ラット (SD) (雄 1 群 16 例)	尿中電解質、尿量	0 ^a 、10、30、 100 mg/kg	経口	10、30、100 mg/kg 尿中 Na 及び Cl の減少 30、100 mg/kg 尿中 K の減少 100 mg/kg 尿量の増加	
内分泌系	ラット (SD) (雄 1 群 10 例)	血糖値	0 ^a 、10、30、 100 mg/kg	経口	10、30、100 mg/kg 血糖低下	

a : 0.25%カルボキシメチルセルロース及び0.20%ポリソルベート 80 水溶液

b : ポリエチレングリコール 200

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、人工妊娠中絶に係るミフェプリストン及びミソプロストールの作用について、以下のよう

に説明した。
ミフェプリストンの効力を裏付ける試験については、以下のように考える。プロゲステロンは、子宮内膜を肥厚させ受精卵の着床が可能な状態とするとともに、子宮内膜の分化、脱落膜形成等により胎盤の形成を促し、妊娠を維持する (標準生理学 第 9 版. 医学書院; 2019. p990-1)。また、ヒト妊娠末期には、プロゲステロンの作用の減弱により、子宮頸管の構造変化が生じ、分娩発来に寄与すると考えられ

ている (Williams Obstetrics, 24th Edition, McGraw-Hill Education; 2014. p408-32, J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2924-30)。 *In vitro* 試験において、ミフェプリストンは、ウサギ子宮 PR 並びにヒト PR-A 及び PR-B に対して結合親和性を示した。 *In vivo* 試験において、ミフェプリストンの投与により、ウサギでの子宮内膜の肥厚及び分化抑制、マウス及びラットでの脱落膜形成の阻害、マウスでの子宮頸管熟化、並びにマウス、ラット、モルモット、イヌ及びサルでの流産や早産の誘発等に関する作用がそれぞれ示された。これらのうち、曝露量の情報があつたラット、ウサギ及びサルにおける、子宮内膜の肥厚及び分化抑制、脱落膜形成の阻害並びに流産や早産の誘発等に関する作用が認められた用量と概ね同等又はそれ以上に相当する用量でミフェプリストンを投与したときの曝露量 (ラットにミフェプリストン 5 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体の C_{max} は 0.6 $\mu\text{g/mL}$ (4.1.1.1 参照)、ウサギにミフェプリストン 3.4 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体は血漿中に検出されなかった (4.1.1.2 参照)、サルにミフェプリストン 3 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体の C_{max} は約 0.028 $\mu\text{g/mL}$ (4.1.1.3 参照)) は、本剤の臨床使用で想定されるミフェプリストン (未変化体) の C_{max} (1.34 $\mu\text{g/mL}$) (6.2.2.1.2 参照) を下回っていた。以上の内容を踏まえると、ミフェプリストンは、抗プロゲステロン作用によって、子宮内膜の肥厚及び分化抑制、脱落膜形成の阻害並びに子宮頸管熟化を呈し、流産や早産を誘発することで、人工妊娠中絶に寄与すると考える。

なお、ミフェプリストンの主要代謝物である RU42633、RU42698、RU42848 及び RU44055 の効力を裏付ける試験については、以下のように考える。 *In vitro* 試験において、PR への結合親和性はいずれの代謝物でもミフェプリストンよりも低かったものの、RU42633 は PR の標準的リガンドよりも高い結合親和性を示し、RU42698、RU42848 及び RU44055 は PR の標準的リガンドよりも低いながらも結合親和性を示した。 *In vivo* 試験において、いずれの代謝物でもラットでの流産誘発作用が確認された。しかしながら、検討の対象とされた主要代謝物のうち、PR への結合親和性が最も高く、かつ流産誘発作用が最も低用量で認められた RU42633 であっても、流産誘発作用が認められた用量はミフェプリストンよりも高かったこと等を踏まえると、各代謝物の人工妊娠中絶への寄与度は低いと考える。

ミソprostrol の効力を裏付ける試験については、以下のように考える。 *In vitro* 試験において、ミソprostrol は、マウス EP3 受容体及び EP4 受容体に対して結合親和性を示し、モルモットの子宮筋標本を収縮させた一方で、ヒトの子宮筋標本を低用量では収縮、高用量では弛緩させた。ミソprostrol、EP3 受容体アゴニスト及び EP4 受容体アゴニストのヒトの子宮筋標本での作用及び EP 受容体への結合親和性を踏まえると、ミソprostrol は、低用量で EP3 受容体に対して、高用量で EP4 受容体に対して、それぞれアゴニスト作用を示すと考える。また、 *in vivo* 試験において、ミソprostrol の投与により、マウスでの子宮頸管熟化作用が示された。 *In vivo* 試験で用いたマウスにおける曝露量の情報はなかったものの、 *in vitro* 試験においてヒト子宮筋標本で収縮が認められたミソprostrol の濃度 (ED_{10} : 0.02 nmol (7.65 pg/mL)) は本剤の臨床使用で想定されるミソprostrol 遊離酸の C_{max} (0.18~0.29 ng/mL⁵⁾) を下回っていた。以上の内容、及び子宮頸管の熟化が進行し分娩が誘発された子宮内膜は EP3 受容体優位であること (Acta Physiol 2021; 231: e13607: 1-17) 等を踏まえると、ミソprostrol は、子宮頸管熟化及び子宮筋収縮を生じさせることにより、人工妊娠中絶に寄与すると考える。

5) ヒトにミソprostrol 800 $\mu\text{g/kg}$ を単回バツカル投与したときのミソprostrol 遊離酸の C_{max} (1.51 ng/mL) (6.2.2.1.4 参照) 及びミソprostrol 遊離酸の血清タンパクに対する結合形分率 (81%~88%) (6.2.1.1.2 参照) から推定した。

以上より、ミフェプリストンは、抗プロゲステロン作用に基づく子宮内膜の肥厚及び分化抑制、脱落膜形成の阻害、妊娠維持の阻害や子宮頸管熟化により、ミソプロストールは、子宮頸管熟化及び EP3 受容体を介した子宮収縮により、それぞれ人工妊娠中絶に寄与するものと考える。

機構は、以下のように考える。ミフェプリストンは、*in vitro* 試験の結果において PR に結合することが示され、*in vivo* 試験の結果において、子宮内膜の肥厚及び分化抑制、脱落膜形成の阻害、子宮頸管熟化、流産や早産の誘発に関する作用が示されていること、並びにラット、ウサギ及びサルについて得られている曝露量の情報から推定されるこれらの作用が認められた用量での曝露量と、本剤の臨床使用で想定されるミフェプリストンの曝露量との関係に関する申請者の説明を踏まえると、ヒトにおいてこれらの作用により妊娠継続を阻害する効力を発揮することが期待できるものと判断する。なお、ミフェプリストンの主要代謝物も、PR に結合し、流産を誘発することが示されたことから、抗プロゲステロン作用に基づく妊娠継続を阻害する効力があるものと判断できるが、ヒトにミフェプリストンを臨床用量で投与したときに最も多く認められた RU42633 の曝露量(6.2.2.1.1 参照)及び申請者の説明を踏まえると、ミフェプリストンの主要代謝物の効力への寄与度は大きくないものと判断する。また、ミソプロストールは、*in vitro* 試験の結果において、EP3 受容体に結合すること、及び子宮筋を収縮させることが示され、*in vivo* 試験の結果において子宮頸管を熟化させることが示されていること、並びに子宮筋収縮作用が認められた濃度は本剤の臨床使用で想定されるミソプロストール遊離酸の C_{max} を下回っていることや分娩時の EP 受容体サブタイプの発現状況等に関する申請者の説明を踏まえると、ヒトにおいて子宮頸管熟化作用及び子宮収縮作用により胎嚢を含む子宮内容物を排出する効力を発揮することが期待できるものと判断する。

以上より、本剤の臨床使用において、ミフェプリストン及びミソプロストールのそれぞれの薬理作用により人工妊娠中絶に寄与すると判断する。

3.R.2 ミフェプリストンの副次的薬理試験について

申請者は、ミフェプリストンの PR 以外のステロイドホルモン受容体を介した影響について、以下のように説明した。

GR に対するミフェプリストンの作用について、以下のように説明した。ミフェプリストンは、*in vitro* 試験において、ラット及びウサギ胸腺の GR に対して結合親和性を示し、*in vivo* 試験において、デキサメタゾンによるラットの胸腺重量の減少を抑制した。ラットの胸腺重量の減少の抑制が認められた最小用量である 5 mg/kg を単回経口投与したときのミフェプリストン(未変化体)の C_{max} (0.6 µg/mL) (4.1.1.1 参照)は、本剤の臨床使用で想定されるミフェプリストン(未変化体)の C_{max} (1.34 µg/mL) (6.2.2.1.2 参照)を下回った。また、ラット又はサルを用いたミフェプリストンの反復投与毒性試験において、ラットでは 40 及び 200 mg/kg/日群で甲状腺肥大が、サルでは 20 及び 100 mg/kg/日群で血中コルチゾールの増加、副腎皮質束状帯の肥厚及び細胞の好酸性化が認められており(5.1.2 参照)、ラット及びサルで影響がないと判断できる 8 mg/kg/日及び 4 mg/kg/日をそれぞれ単回経口投与したときのミフェプリストン(未変化体)の C_{max} (0.64 µg/mL⁶) 及び 0.03 µg/mL⁷)は、本剤の臨床使用で想定されるミフェプリス

6) ラットにミフェプリストン 5 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体の C_{max} (0.6 µg/mL) (4.1.1.1 参照) 及びミフェプリストン 200 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体の C_{max} (3 µg/mL) (4.1.1.1 参照) から推定した。

7) サルにミフェプリストン 3 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体の C_{max} (0.028 µg/mL) (4.1.1.3 参照) 及びミフェプリストン 20 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体の C_{max} (0.071 µg/mL) (4.1.1.3 参照) から推定した。

トン（未変化体）の C_{max} (1.34 $\mu\text{g/mL}$) (6.2.2.1.2 参照) を下回った。しかしながら、甲状腺の所見、並びに血中コルチゾールの増加及び副腎の所見は、ミフェプリストンの抗グルココルチコイド作用により視床下部へのフィードバック機構が働いた結果、下垂体からの TSH 並びに ACTH 分泌が促進されたことによって生じたと推察され、これらの変化は本剤の臨床での投与方法である単回投与では生じにくいと考える。また、国内臨床試験 (LPI001-01 試験、LPI001-02 試験及び LP010 試験) において、血中総タンパク、アルブミン、血糖値等の臨床検査値の変動を含め抗グルココルチコイド作用により発現する可能性のある有害事象は認められていない。以上より、ミフェプリストンは、抗グルココルチコイド作用を示し、本剤の臨床使用においても抗グルココルチコイド作用が発現する可能性はあるが、その作用が臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。ただし、全身性又は吸入の副腎皮質ステロイドを投与中でそれらの効果の減弱による状態の悪化や離脱症状の発現が懸念される患者においては、ミフェプリストンの抗グルココルチコイド作用の影響を受ける可能性があることから、本剤を投与しないよう注意喚起する。

AR に対するミフェプリストンの作用について、以下のように説明した。ミフェプリストンは、*in vitro* 試験において、ラット前立腺の AR に対して標準的リガンドよりは低いながらも結合親和性を示し、*in vivo* 試験において、テストステロンプロピオン酸エステルによるラットの前立腺及び精嚢重量の増加を抑制した。ラットの前立腺及び精嚢重量の増加の抑制が認められた最小用量である 10 mg/kg を単回経口投与したときのミフェプリストン（未変化体）の C_{max} (0.66 $\mu\text{g/mL}^6$) は、本剤の臨床使用で想定されるミフェプリストン（未変化体）の C_{max} (1.34 $\mu\text{g/mL}$) (6.2.2.1.2 参照) を下回った。また、ラットを用いたミフェプリストンの反復投与毒性試験において、8、40 及び 200 mg/kg/日群の雌で乳腺発達及び乳汁分泌が認められており (5.1.2 参照)、ラットにミフェプリストン 8 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体の C_{max} (0.64 $\mu\text{g/mL}^6$) は、本剤の臨床使用で想定されるミフェプリストン（未変化体）の C_{max} (1.34 $\mu\text{g/mL}$) (6.2.2.1.2 参照) を下回った。しかしながら、国内臨床試験 (LPI001-01 試験、LPI001-02 試験及び LP010 試験) において、これら抗アンドロゲン作用に起因して発現する可能性のある事象は認められていない。以上より、ミフェプリストンは、抗アンドロゲン作用を示し、本剤の臨床使用においても抗アンドロゲン作用が発現する可能性はあるが、その作用が臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

ER に対するミフェプリストンの作用について、以下のように説明した。ミフェプリストンは、*in vitro* 試験において、マウス子宮の ER に対して結合親和性を示さなかったが、*in vivo* 試験において、エストラジオール非併用下ではマウスの子宮重量の増加を、エストラジオール併用下ではマウスの子宮重量の増加の抑制を示した。エストラジオール非併用下での子宮重量の増加については、子宮の病理組織学的所見がエストラジオール投与後（子宮組織全体の細胞分裂の亢進）とミフェプリストン投与後（子宮内膜表層上皮の肥厚）で異なるものであったことから、エストロゲン作用に基づくものではないと考える。エストラジオール併用下での子宮重量の増加の抑制については、マウスで抗エストラジオール様作用の影響がないと判断できる 30 mg/kg/日のヒト等価用量（マウス及びヒトの体重をそれぞれ 35 g 及び 50 kg としたとき 2.73 mg/kg）は、ミフェプリストンの臨床用量（ヒトの体重を 50 kg としたとき 4 mg/kg）を下回った。ミフェプリストンの反復投与毒性試験においては、抗エストロゲン様作用に関する所見は認められなかった。国内臨床試験 (LPI001-01 試験、LPI001-02 試験及び LP010 試験) において、LPI001-01 試験ではミフェプリストン 200 mg 投与時に潮紅が 1 例、LPI001-02 試験ではミフェプリストン 50 mg 投与時に異常子宮出血、100 mg 投与時に性器出血が各 1 例認められたが、いずれも非重篤であった。以上より、ミフェプリストンは、抗エストロゲン様作用を有し、本剤の臨床使用においても抗エストロゲン

様作用が発現する可能性はあるが、その作用が臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、ミフェプリストンの PR 以外のステロイドホルモン受容体を介した作用の影響について、以下のように考える。提出された資料を踏まえると、ミフェプリストンは GR を介した抗グルコルチコイド作用、AR を介した抗アンドロゲン作用及び抗エストロゲン様作用を有しており、*in vivo* 試験で当該作用が発現したときの曝露量や毒性試験で関連する所見が認められた曝露量を踏まえると、本剤の臨床使用に際して、これらの作用が生じる可能性は否定できない。

国内臨床試験（LPI001-01 試験、LPI001-02 試験及び LP010 試験）における当該作用に起因した有害事象の発現状況に関する申請者の説明や海外におけるミフェプリストンの長年の使用実績の中での安全性情報を踏まえると、本剤の臨床使用において、一般的にこれらの作用が大きな問題となる可能性は低いと判断するが、申請者が説明するように、グルコルチコイドによる治療を行っている患者においては、ミフェプリストンの抗グルコルチコイド作用による効果の減弱や離脱症状が生じる可能性は否定できないことから、全身性又は吸入の副腎皮質ステロイドを投与中でそれらの効果の減弱による状態の悪化や離脱症状の発現が懸念される患者においては本剤を投与しないよう注意喚起することは妥当と判断する。また、本剤の臨床使用に際しては、目的とする作用以外のミフェプリストンの薬理作用による影響を正しく理解して、それらの作用が問題となる可能性が増すような背景を有していないか評価することが適切であることから、それが可能となるよう、ミフェプリストンの薬理作用について適切に情報提供する必要があると判断する。

以上より、本剤の臨床使用において、ミフェプリストンの効力に寄与する作用以外の薬理作用に関する情報提供や注意喚起は必要であるが、それらを踏まえた適切な投与対象の選択等の対応がとられれば、安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと判断する。

3.R.3 ミフェプリストンの安全性薬理試験について

申請者は、ミフェプリストンの安全性薬理について、以下のように説明した。マウス及びラットではそれぞれ単回経口投与で 100 及び 300 mg/kg まで、イヌでは静脈内投与で 10 mg/kg まで、一般行動、直腸温、呼吸数、血圧等に影響を及ぼさなかったことから、ミフェプリストンが中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対して臨床上問題となる可能性は低いと考える。ラットを用いた腎/泌尿器系に及ぼす影響の検討において認められた尿中 Na、K 及び Cl の減少について、ラットを用いた反復投与毒性試験において、尿中 Na 及び Cl の増加が認められており（5.1.2 参照）、試験間で尿中の電解質の変動に一貫した傾向は認められなかったことから、これらの所見が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、ミフェプリストンが中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響について、臨床的に問題となるような結果は示されていないと判断する。また、腎/泌尿器系に及ぼす影響については、副次的薬理試験の成績（3.3.6 参照）やラットを用いた反復投与毒性試験で認められた所見（5.1.2 参照）も踏まえると、臨床的に問題となる可能性は低いと判断する。

以上より、本剤の臨床使用において、ミフェプリストンの中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響、並びに腎/泌尿器系に及ぼす影響による安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤を構成するミフェプリストン錠は新有効成分含有医薬品に相当することから、ミフェプリストンに係る非臨床薬物動態に関する資料が提出された。ミフェプリストンの血漿中濃度は MS 及び MS/MS により測定され（定量下限は不明）、ミフェプリストンの ^3H -標識体投与後の放射能は特に記載のない限り液体シンチレーションにより測定された（定量下限は不明）。

本剤を構成するミソprostool バッカル錠は新投与経路医薬品に相当するが、申請者は、申請投与経路であるバッカル投与による非臨床薬物動態試験の実施は技術的に困難であること、本剤開発時に既にヒトでのバッカル投与時の PK のデータが得られていたこと、及び吸収後の PK は経口投与時の PK データから説明可能であることから、ミソprostool に係る非臨床薬物動態に関する資料として、ミソprostool をバッカル投与したときの資料は提出せず、ミソprostool を経口投与したときの PK を検討した公表文献を提出した。ミソprostool の ^3H -標識体投与後の放射能の測定方法及び定量下限は不明であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（ミフェプリストン）

4.1.1.1 ラット（CTD 4.3-49（参考資料）、CTD 4.3-50（参考資料））

雄性ラット（5例）にミフェプリストンの ^3H -標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与したときのミフェプリストンの $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ は $1.87 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は約 1 時間、CL は 2.7L/h/kg であった。また、雄性ラット（5例）にミフェプリストンの ^3H -標識体 5 mg/kg を絶食下で単回経口投与したときのミフェプリストンの C_{max} は $0.6 \mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ は $0.722 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 t_{max} は 15 分であり、絶対的バイオアベイラビリティは 39% であった。

雌性ラット（5例）にミフェプリストンの ^3H -標識体 5 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したときのミフェプリストンの血漿中濃度は投与 2 時間後までは $0.090\sim 0.150 \mu\text{g/mL}$ の範囲で推移し、投与 24 時間後には 1ng/mL まで低下した。このときの $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は $0.729 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、雌性ラット（5例）にミフェプリストンの ^3H -標識体 200 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したときのミフェプリストンの C_{max} は $3 \mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は $54.81 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

4.1.1.2 ウサギ（CTD 4.3-51 : *Arzneim Forsch* 1986; 36: 936-8（参考資料））

雌性ウサギ（3例）にミフェプリストンの ^3H -標識体 3.4 mg/kg を単回静脈内投与したときのミフェプリストンの $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $47.1 \mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 51.7 分、CL は 73.9mL/min/kg 、 V_d は 5.84L/kg であった。雌性ウサギ（3例）にミフェプリストンの ^3H -標識体 3.4 mg/kg を絶食下で単回経口投与したときに血漿中にミフェプリストンは検出されなかった。

4.1.1.3 サル（CTD 4.3-50（参考資料）、CTD 4.3-52（参考資料））

雌性サル（4例）にミフェプリストンの ^3H -標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したときのミフェプリストンの $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は $1.89 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は約 15 時間、CL は 1.45L/h/kg であった。また、雌性サル（4例）にミフェプリストンの ^3H -標識体 3 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、 C_{max} は約 $0.028 \mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 及び $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ はそれぞれ 0.289 及び $0.321 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、絶対的バイオアベイラビリティは 15% であった。

雌性サル(4例/群)にミフェプリストンの³H-標識体20又は90mg/kgを絶食下で単回経口投与したとき、ミフェプリストンのC_{max}はそれぞれ0.071及び0.164µg/mLであり、AUC_{0-48h}はそれぞれ0.901及び6.210µg·h/mLであった。

4.1.2 単回投与(ミソプロストール)

バツカル投与したときの資料は提出されていない。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

4.2.1.1 組織分布(ミフェプリストン)(CTD 4.3-41: The antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control. Plenum Press: 1985; p103-22(参考資料)、CTD 4.3-49(参考資料))

雌雄ラットにミフェプリストンの³H-標識体5mg/kgを絶食下で単回経口投与し、投与0.5及び24時間後における各組織の放射能濃度を測定した(雌雄各時点5例)。雄では、投与0.5時間後に大部分の組織で血漿(投与放射能に対する割合⁸⁾:10.10±3.19%、以下同様)よりも放射能濃度が高く、特に放射能集積の投与放射能に対する割合が高かった組織は肝臓(189.90±33.89%)及び消化器(胃:212.57±20.85%、十二指腸:188.99±24.09%)であり、次いで腎周囲脂肪(69.18±23.35%)、副腎(61.64±17.33%)、膵臓(54.20±15.82%)、皮下脂肪(31.62±12.27%)及び腎臓(31.14±9.54%)であったが、投与24時間後には大部分の組織で放射能濃度は投与0.5時間後の1/140~1/15となった。雌においても概ね雄と同様の組織分布を示したが、生殖組織(卵巣(57.04±6.08%)、卵管(31.99±2.45%)、子宮(23.44±3.87%)及び膣(20.73±1.00%))における放射能集積の投与放射能に対する割合も血漿(21.62±1.74%)と比較して高かった。

4.2.1.2 組織分布(ミソプロストール)(CTD 4.3-69: Digest Dis Sci 1985; 30: 126S-8S(参考資料))

ラット(性別、例数不明)にミソプロストールの³H-標識体を単回経口投与したとき、特に放射能濃度が高かった組織は大腸、小腸、肝臓及び腎臓であり、血漿中放射能濃度に対するこれらの組織中放射能濃度の比は5.7~73.1であった(投与量、測定時点不明)。その他の組織における放射能濃度は、血漿中放射能濃度を下回っていた。投与24時間後には、放射能はいずれの組織からもほとんど消失した。

4.2.2 血清タンパク結合

4.2.2.2 血清タンパク結合(ミフェプリストン)(CTD 4.3-57(参考資料))

ラット及びサルの血清にミフェプリストンの³H-標識体0.01~6.25µg/mLを添加したときのミフェプリストンの血清タンパクに対する結合形分率は、それぞれ98.6%~98.9%及び96.4%~96.9%であった。

4.2.2.2 血清タンパク結合(ミソプロストール)

動物血清を用いたタンパク結合に関する資料は提出されていない。

8) 組織100mL又は100gあたりの放射能を投与放射能で除して値を算出した。

4.2.3 胎盤通過性

4.2.3.1 胎盤通過性（ミフェプリストン）（CTD 4.3-55（参考資料）、CTD 4.3-56 : Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 238-42（参考資料））

妊娠 13 又は 19 日目のラットにミフェプリストンの ^3H -標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 2 及び 24 時間後における胎児の放射能濃度を全身オートラジオグラフィにより測定した（各時点 1 例、定量下限は不明）。妊娠 13 日目のラットでは、いずれの測定時点においても胎盤及び胎児中に放射能はほとんど認められなかった。妊娠 19 日目のラットでは、投与 2 時間後から胎盤及び胎児中（特に腸内腔及び副腎皮質）に放射能が認められ、投与 24 時間後では胎児の消化管腔、胃及び腸管にのみ放射能が認められた。

妊娠 100~130 又は 130~160 日目のサル（計 16 例）にミフェプリストン 25 mg を単回静脈内投与し、投与 5、15、30、60、90 及び 120 分後における母体及び胎児のミフェプリストンの血漿中濃度を測定した。母体及び胎児のミフェプリストンの血漿中濃度はいずれの群においても投与 5 分後に最大となり、投与 120 分後にも血漿中にミフェプリストンが検出された。投与 5 分後における母体及び胎児のミフェプリストンの血漿中濃度（平均値±標準誤差）は、妊娠 100~130 日目のサルではそれぞれ 7034 ± 4352 及び 1644 ± 807 ng/mL であり、妊娠 130~160 日目のサルではそれぞれ 10576 ± 5455 及び 982 ± 499 ng/mL であった。

4.2.3.2 胎盤通過性（ミソプロストール）

胎盤通過性については、ヒトにおいて検討されている（6.2.2.4 参照）。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝（ミフェプリストン）（CTD 4.3-59 : Xenobiotica 1999; 29: 1089-100（参考資料））

ラット及びサルの肝 S9 画分にミフェプリストン 100 µg/mL を添加し、37°C で 1 時間インキュベートしたとき、ラット及びサルのいずれにおいても主要代謝物として RU42633（モノ脱メチル化体）が認められた。

4.3.2.1 *In vivo* 代謝（ミフェプリストン）

4.3.2.1.1 血漿及び胆汁中代謝物（CTD 4.3-58（参考資料））

胆管カニューレを留置した雄性ラット（17 例）にミフェプリストンの ^3H -標識体 50 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 6 時間後の胆汁中に認められた主要代謝物は、RU42633、RU42848（ジ脱メチル化体）、化合物IV（RU42848 の *N*-アセチル化体）、化合物VI（RU42698（水酸化体）のジ *N*-脱メチル化体）、化合物VII（化合物VIの *N*-アセチル化体）及び化合物VIII（化合物VIの *N*-ホルミル化体）であった。また、雄性ラット（8 例）にミフェプリストンの ^3H -標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 1 時間後の血漿中には主要代謝物として RU42698 が認められた。

雌性サル（1 例）にミフェプリストンの ^3H -標識体 9 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 6 時間後の胆汁中に認められた主な代謝物は RU42633、RU42848、化合物VI及び化合物VIIであった。

4.3.2.2 *In vivo* 代謝 (ミソプロストール) (CTD 4.3-48 : Med Res Rev 1990; 10: 149-72 (参考資料)、CTD 4.3-69 : Digest Dis Sci 1985; 30: 126S-8S (参考資料))

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

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (ミフェプリストン) (CTD 4.3-41 : The antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control. Plenum Press: 1985; p103-22 (参考資料)、CTD 4.3-49 (参考資料)、CTD 4.3-52 (参考資料)、CTD 4.3-62 (参考資料))

雌性ラット (5 例) にミフェプリストンの ^3H -標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 4 日後までに尿中及び糞中に排泄された放射能 (投与放射能に対する割合 (平均値 \pm 標準誤差)、以下同様) はそれぞれ $3.01 \pm 1.07\%$ 及び $96.07 \pm 2.09\%$ であった。

雌性サル (3 例) にミフェプリストンの ^3H -標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 7 日後までに尿中及び糞中に排泄された放射能はそれぞれ $6.83 \pm 0.37\%$ 及び $78.31 \pm 1.40\%$ であった。

胆管カニューレを留置した雄性ラット (5 例) にミフェプリストンの ^3H -標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 6 及び 24 時間後までに胆汁中に排泄された放射能はそれぞれ $60.58 \pm 5.90\%$ 及び $82.44 \pm 2.12\%$ であった。

胆管カニューレを留置した雌性ラット (5 例) にミフェプリストンの ^3H -標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 6 時間後までに胆汁中に排泄された放射能は $56.0 \pm 5.7\%$ であった。

4.4.2 尿中及び糞中排泄 (ミソプロストール) (CTD 4.3-48 : Med Res Rev 1990; 10: 149-72 (参考資料)、CTD 4.3-69 : Digest Dis Sci 1985; 30: 126S-8S (参考資料))

イヌ (性別、例数不明) にミソプロストールの ^3H -標識体を単回経口投与したとき (投与量不明)、投与 24 時間後までに尿中及び糞中に投与放射能の 80% が排泄され、糞中放射能と尿中放射能の比は約 1 : 2 であった。

4.4.3 乳汁移行性

ミフェプリストン及びミソプロストールの乳汁移行性については、ヒトにおいて検討されている (6.2.2.3 参照)。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、ミフェプリストン及びミソプロストールの非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。

4.R.1 ミソプロストールのバツカル投与時の PK に対する評価について

機構は、以下のように考える。ミソプロストールの非臨床薬物動態を評価するにあたり、申請投与経路であるバツカル投与時の PK を評価した資料は提出されていないが、ミソプロストールによる人工妊娠中絶に係る作用が発現するのは循環血中に移行した後であり、ミソプロストールが循環血中に移行した後の PK は投与経路によらず同じであることから、経口投与でミソプロストールを投与したときの PK

を評価した公表文献に基づき、ミソプロストールのバツカル投与時の循環血中移行後の分布、代謝及び排泄を推測することは可能と判断する。一方で、バツカル投与時のミソプロストールの吸収については、申請者の説明のように、バツカル投与による非臨床薬物動態試験の実施は困難であり、本邦における本剤開発時に既にヒトでのバツカル投与時のミソプロストールの PK が明らかであったことから、臨床試験成績に基づき評価する（6.2 参照）。

4.R.2 ミフェプリストンの組織分布について

機構は、組織分布試験の成績（4.2.1 参照）を踏まえ、肝臓及び消化器にミフェプリストンやその代謝物が多く分布することで、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラットを用いた反復投与毒性試験において肝臓の所見（肝小葉の線状瘢痕及び明瞭化並びに脂肪変性）が認められたが、単回投与で生じる可能性は低い所見、又は毒性的意義が低い所見であり、いずれも本剤の臨床使用で問題となるものではなかった（5.1.2 参照）。また、サルを用いた反復投与毒性試験において消化器の所見（嘔吐、下痢及び食欲低下）が認められ、ヒト等価用量を踏まえると、これらの所見は本剤の臨床使用においても発現する可能性が示唆された（5.1.2 参照）。国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）では、消化器に関連する有害事象が認められたものの、重症度等から臨床的に問題となるものではないと考えた。

以上より、本剤の臨床使用において、ミフェプリストン又はその代謝物が肝臓や消化器に多く分布することに関連した安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。肝臓にミフェプリストンやその代謝物が分布することによる影響について、ラットを用いた反復投与毒性試験で認められた肝臓の所見に関する申請者の説明を踏まえると、本剤の臨床使用において安全性上の問題は示唆されていないと判断する。また、消化器にミフェプリストンやその代謝物が分布することによる影響について、サルを用いた反復投与毒性試験で認められた所見及びヒト等価用量から本剤の臨床使用において消化器症状が現れる懸念が示唆されており、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）で消化器に関連する有害事象が発現しているものの、発現した事象はいずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復であったことを踏まえれば、臨床的に大きな問題となるものではない判断する。

以上より、本剤の臨床使用において、ミフェプリストンやその代謝物が肝臓や消化器に多く分布することに関連した安全性上の大きな問題が生じる可能性は高くないと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤を構成するミフェプリストン錠は新有効成分含有医薬品に相当することから、ミフェプリストンの単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験について公表文献に基づき評価された結果並びに光毒性試験の成績が提出された。

5.1 ミフェプリストン

5.1.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性の結果に関する文献が提出された（表 12）。

表 12 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	1000 ^a	円背位、歩行困難、腹部膨満	1000 超	参考 4.3-73
雌雄ラット (SD)	経口	1000 ^a	死亡：雄 1/10 例 円背位、腹部膨満、立毛、振戦、低緊張	1000	参考 4.3-76
イヌ (ビーグル)	経口	1000	軟便、下痢、嘔吐、体重減少	1000 超	参考 4.3-78

a：粉瘤化製剤又は非粉瘤化製剤を用いて実施された。

5.1.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験の結果に関する文献が提出された (表 13)。ラットを用いた反復投与毒性試験における無毒性量 (40 mg/kg/日) のヒト等価用量 (ラット及びヒトの体重をそれぞれ 250 g 及び 50 kg としたとき 6.96 mg/kg) は、ミフェプリストンを臨床用量 (ヒトの体重を 50 kg としたとき 4 mg/kg) でヒトに投与したときと比較して、1.74 倍であった。サルを用いた反復投与毒性試験における無毒性量 (4 mg/kg/日) のヒト等価用量 (サル及びヒトの体重をそれぞれ 4 kg 及び 50 kg としたとき 1.74 mg/kg) は、ミフェプリストンを臨床用量 (ヒトの体重を 50 kg としたとき 4 mg/kg) でヒトに投与したときと比較して、0.44 倍であった。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	30 日 (1 回/日)	0 ^a 、8、40、200	≥8：血中 K の減少 (雌) ^b 、乳腺発達 (雌) ^c 、乳汁分泌 (雌) ^c 、性周期停止 (雌) ^c ≥40：甲状腺肥大 (雌) ^c 、濾胞性卵巣嚢胞 (雌) ^c 200：体重増加抑制 (雄) ^d 、血中グルコースの減少 ^c 、血中アルブミンの減少 ^e (雌)、肝臓の脂肪変性 (雌) ^f 、肝葉の線状瘢痕 ^g 、肝小葉の明瞭化 ^d 、白血球数及びリンパ球数の増加 (雌) ^h 、尿中 Na の増加 ⁱ 、尿中 Cl の増加 ⁱ	40	参考 4.3-79
雌雄サル (カニクイザル)	経口	30 日 (1 回/日)	0 ^j 、4、20、100	死亡：100 ^k (雄 2/3 例、雌 1/3 例) ≥20：下痢 ^l 、嘔吐 ^l 、食欲低下 ^l 、体重増加抑制 ^d 、副腎皮質束状帯の肥厚及び細胞の好酸性化 ^h 、血中コルチゾールの増加 ^h	4	参考 4.3-80

a：カルボキシメチルセルロースナトリウム及び 0.2% ポリソルベート 80 水溶液

b：所見の程度は軽度であること、及び用量依存的な減少は認められていないことから、臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと申請者は説明した。

c：ミフェプリストンの薬理作用に伴う影響と申請者は説明した。

d：反復投与に起因して生じた所見であると想定されるため、単回投与で問題となる可能性は低いと申請者は説明した。

e：所見の程度は軽度であること、及び血中総タンパク質量には影響は認められなかったことから、臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと申請者は説明した。

f：肝機能酵素の上昇を伴わない変化であり毒性学的意義は低いと申請者は説明した。

g：病理組織学的変化を伴わない肉眼所見であり偶発的に生じた可能性が高いと申請者は説明した。

h：ミフェプリストンの薬理作用に対するフィードバックにより発現した可能性が高く、単回投与で問題となる可能性は低いと申請者は説明した。

i：ラットを用いた腎/泌尿器系に及ぼす影響の検討では尿中 Na、K 及び Cl の減少が認められており、試験間で尿中の電解質の変動に一貫した傾向は認められなかった (3.R.3 参照)。

j：1% メチルセルロース水溶液

k：嘔吐、下痢、食欲低下、不活発、血便・粘液便、体重減少、衰弱、尿中 Cl 減少等が認められたため切迫屠殺された。

l：消化器に病理組織学変化を伴わないことから、臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと申請者は説明した。

5.1.3 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験の結果に関する文献が提出された（表 14）。

表 14 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験 成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	S9 -/+	0 ^a 、100、500、1000、5000、10000	陰性	参考 4.3-81
	V79 チャイニーズ ハムスター細胞を 用いた遺伝子突然 変異試験	V79 チャイニーズハム スター細胞	S9 -/+	0 ^a 、2.18~19.4	陰性	参考 4.3-82
	HeLa 細胞を用いた 不定期 DNA 合成試 験	HeLa 細胞	S9 -/+	0 ^a 、1~100	陰性	参考 4.3-83
	CHO 細胞を用いた 染色体異常試験	CHO 細胞	S9 -/+	0 ^a 、8.6~17.2	陰性	参考 4.3-84
<i>in vivo</i>	マウスを用いた小 核試験	雌雄マウス (CD-1) 経口投与		0 ^b 、1000	陰性	参考 4.3-85

a : DMSO

b : 0.25% メチルセルロース水溶液

5.1.4 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の結果に関する文献が提出された（表 15）。なお、本剤の投与対象は女性であることから、雄の受胎能は検討されていない。

表 15 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な毒性所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄 ラット (SD)	経口	(雌) 交配前 14 日間～妊娠 7 日 (1 回/ 日) (雄) 無処置	0 ^a 、0.8、4、20	4：着床後胚損失率増加 ^b 20：性周期停止 ^b 、膈粘膜角化 ^b 、 妊娠動物数減少 ^{b,c} 、卵巢嚢胞 ^b	20	参考 4.3-86
			(雌) 交配前 14 日間 (1 回/ 日) (雄) 無処置	0 ^a 、4、20	20 ^b ：性周期停止 ^b 、膈粘膜角化 ^b 、 妊娠動物数減少 ^b 、着床前胚損失率 増加 ^b 、卵巢嚢胞 ^b		
			(雌) 交配～ 妊娠 7 日 (1 回/ 日) (雄) 無処置	0 ^a 、4、20	4：着床後胚損失率増加 ^b 20：妊娠動物数減少 ^{b,c} 、卵巢嚢胞 ^b		
胚・胎児発生試験	雌 マウス (CD-1)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0 ^d 、0.5、1、2	母動物： ≥0.5：吸収胚数増加 ^b ≥1：体重増加抑制 胎児： ≥1：生存胎児数減少 ^b	母動物：0.5 胚・胎児：2	参考 4.3-87
			雌 ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0 ^a 、0.25、0.5、 1	母動物： 1：体重増加抑制、全胚吸収 ^b 、着床 後胚損失率増加 ^b 胎児： 1：生存胎児数減少 ^b
		0 ^d 、2			母動物： 2：体重増加抑制、着床後胚損失率 増加 ^b 胎児： 2：生存胎児数減少 ^b		参考 4.3-89
	雌 ウサギ (HY)	経口	妊娠 6 日～18 日 (1 回/日)	0 ^a 、0.25、0.5、 1	母動物： ≥0.5：体重増加抑制 胎児： 0.25：外脳症 ^e を伴う骨格異常（頭 頂骨及び前頭骨の減少）	母動物：0.25 胚・胎児：1	参考 4.3-90
				0 ^d 、2、4	母動物： ≥2：着床後胚損失率増加 ^b 胎児： 2：外脳症を伴う骨格異常（頭頂間 骨の欠損） ≥2：頸椎、胸骨等の骨変異、生存 胎児数減少 ^b 4：全身性浮腫 ^b		参考 4.3-91
	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌 ラット (SD)	経口	母動物： 妊娠 15 日～ 分娩後 21 日 (1 回/日)	0 ^a 、0.25、0.5、 1	母動物： 0.5≥：流産 ^b F1 出生児： 毒性所見なし	母動物：1 F1 出生児 (発生)：1

a：0.25%カルボキシメチルセルロース水溶液

b：ミフェプリストンの薬理作用に伴う影響と申請者は説明した。

c：妊娠した個体は認められなかった。

d：0.25%メチルセルロース水溶液

e：対照群においても同程度認められたことから、偶発的に生じた可能性が高いと申請者は説明した。

5.1.5 光毒性試験

In vitro 光毒性試験が実施され、ミフェプリストンは光毒性を有しないと申請者は判断した（表 16）。

表 16 光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	UV-A 照射あり・なしの条件下でミフェプリストン 1~8 (溶解限度) $\mu\text{g/mL}$ を 1 時間曝露させ細胞生存率を算出	光毒性なし	評価 4.2.3.7.7.1

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、ミフェプリストン及びミソプロストールの催奇形性について母体保護法指定医師や本剤の投与を受ける者が理解した上で本剤が使用されるよう適切に注意喚起する必要はあると判断するが、その他には、非臨床毒性の評価においてミフェプリストン及びミソプロストールの臨床使用に関する問題は認められないと判断する。

5.R.1 ミソプロストールの局所毒性について

申請者は、申請投与経路であるバツカル投与時の局所刺激性試験の実施は技術的に困難であったことから、公表文献や臨床試験成績等からミソプロストールのバツカル投与時の局所毒性について検討した結果、以下の点を踏まえると、ミソプロストールのバツカル投与により、投与部位付近に局所毒性が生じる可能性は低いと説明した。

- ・ サルにミソプロストールをバツカル投与したときに、投与部位付近に局所刺激性を示唆する所見は報告されていない（J Med Primatol 2012; 41: 394-402）。
- ・ 国内臨床試験（LPI002-01 試験、LPI002-02 試験及び LP010 試験）において、ミソプロストールの投与部位付近に関する有害事象⁹⁾ は認められていない（7.1.3、7.1.4 及び 7.2.1 参照）。
- ・ 2022 年 4 月 15 日までに申請者が収集した安全性情報¹⁰⁾ のうち、ミソプロストールの投与部位付近に関する有害事象¹¹⁾ を確認したところ、口内粘膜紅斑が 1 例、口内痛が 3 例（1 例は口内粘膜紅斑と重複）認められたが、それらの詳細情報はなくミソプロストールの局所毒性を示唆するものなのかの考察が困難であった。

機構は、申請者の説明を踏まえると、ミソプロストールのバツカル投与により投与部位付近に局所毒性が生じる可能性は低いと判断する。

5.R.2 催奇形性について

機構は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた胎児奇形（外脳症、頭蓋骨の異常）がミフェプリストン投与に起因して発現したものであるのかを説明するとともに、本剤投与後から次の月経が発来するまで避妊するよう注意喚起することの妥当性を説明するよう求めた。

9) 事象名に「口腔」又は「口内」を含むもの。

10) Linepharma International Ltd のミフェプリストン製剤又はミフェプリストン及びミソプロストールのパック製剤を使用した人工妊娠中絶に関する臨床試験及び市販後の情報、並びにミフェプリストン及び/又はミソプロストールを使用した人工妊娠中絶に関する文献からの情報。

11) 事象名に「口内」を含むもの。

申請者は、以下のように説明した。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 2 試験は、同一施設で同一系統動物を用いて用量以外は同一試験条件下で実施されたものであり、得られた結果は比較可能と考える。ミフェプリストンの薬理作用（妊娠継続の阻害作用）により、高用量のミフェプリストンを用いた試験においてはミフェプリストン投与群では対照群と比較して生存胎児数が少なかったものの、一定数の生存胎児が得られており、胎児奇形（外脳症、頭蓋骨の異常）の発現割合に用量相関性は認められていないこと、当該 2 試験の胎児奇形の発現割合は、低用量のミフェプリストンを用いた試験の対照群よりも、高用量のミフェプリストンを用いた試験のミフェプリストン 2 mg/kg 群で低かったことから、当該所見とミフェプリストン投与との関連性は低いと考える。

また、本剤投与後から次の月経が発来するまでの避妊の必要性について、以下のように考える。非臨床試験において、ミフェプリストンは、胚・胎児致死作用を示し、上述のとおり、ミフェプリストンとの関連性は低いと考えるものの胎児奇形が認められている。また、ヒトで、ミフェプリストンやミソプロストールが投与された妊婦の児に先天異常の発現例が報告されている。ミフェプリストン及びミソプロストールの $t_{1/2}$ はそれぞれ 29.72 時間及び 0.96 時間であること（6.2.2.1.2 及び 6.2.2.1.4 参照）、並びにミフェプリストン及びミソプロストール投与による胎嚢排出から次の排卵が再開するまでの期間は平均 3 週間（範囲：8～36 日）であったこと（Contraception 2011; 84: 230-3）を踏まえると、胎嚢排出後の早い段階で排卵が生じた場合に、卵がミフェプリストンに曝露される可能性は否定できないことから、次の妊娠に対する本剤の影響を避けるため、次の月経までは避妊させる必要があることを注意喚起することが妥当と考えていた。

機構は、以下のように考える。複数のウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた胎児奇形（外脳症、頭蓋骨の異常）について、申請者の説明を踏まえると、提出された資料からはミフェプリストンに起因した事象である可能性は低いといえるが、ミフェプリストン 4 mg/kg 投与群の胎児数は対照群の 1/5 であることに加えて、これらの試験は、ミフェプリストンによる薬理作用（妊娠継続の阻害作用）のために上限が制限された用量でしか実施されておらず、ミフェプリストンによる胚・胎児発生毒性は適切に評価できていないことから、現時点でミフェプリストンに起因した外脳症や頭蓋骨の異常を含む胎児奇形の懸念がないとまでは判断できない。したがって、本剤による人工妊娠中絶に際しては、本剤の投与を受ける者に対して、ミフェプリストン及びミソプロストールの児への影響を適切に説明する必要があることから、上記のとおり、ミフェプリストンの催奇形性は、毒性試験において臨床等価用量を超える適切な用量で評価されていないこと、並びに申請者が説明したミフェプリストンやミソプロストールを妊婦に投与したときの児に先天異常が報告されていることを注意喚起する必要があると判断する。

また、本剤投与後から次の月経までの避妊については、申請者の説明から本剤投与後の排卵の再開時には体内のミフェプリストン及びミソプロストールは殆ど消失していると判断できること、並びにミフェプリストン及びミソプロストールについて遺伝毒性及び卵子に対する毒性を示唆する知見はないこと（5.1.3 及び 5.1.4 参照、CTD 4.3-95 : Digestive Diseases and Sciences 1985; 30: 142-6、CTD 4.3-99 : 実中研・前臨床研究報 1985; 11: 167-87）から、ミフェプリストン及びミソプロストールの毒性の観点からは不要と判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第 I 相試験 (LPI001-01 試験及び LPI001-02 試験) 並びに国内第 III 相試験 (LP010 試験) では、市販予定製剤であるミフェプリストン 200 mg 錠が使用された。また、国内第 I 相試験 (LPI001-02 試験) で使用されたミフェプリストン 50 及び 100 mg 錠は、含量違い BE ガイドラインに則り、溶出試験により市販予定製剤との BE が示されている。

国内第 I 相試験 (LPI002-01 試験及び LPI002-02 試験) 並びに国内第 III 相試験 (LP010 試験) では、市販予定製剤であるミソプロストール 200 µg バッカル錠が使用された。

ミフェプリストン並びにその主要代謝物である RU42633 (モノ脱メチル化体)、RU42698 (水酸化体) 及び RU42848 (ジ脱メチル化体) の血漿中濃度は、LC-MS/MS により測定され、定量下限は、それぞれ 25~31.25、25~50、5~10.94 及び 10~10.94 ng/mL であった。

ミソプロストールは吸収後速やかに活性代謝物であるミソプロストール遊離酸となることから、ミソプロストール投与後のミソプロストール遊離酸の血漿中濃度が測定された。ミソプロストール遊離酸の血漿中濃度は、LC-MS/MS により測定され、定量下限は 0.02 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血清タンパク結合

6.2.1.1.1 血清タンパク結合 (ミフェプリストン) (CTD 4.3-57 (参考資料)、CTD 4.3-70 : Hum Reprod 1987; 2: 379-85 (参考資料))

ヒト血清にミフェプリストンの ³H-標識体 0.01~1.25 µg/mL を添加したとき、ミフェプリストンの血清タンパクに対する結合形分率は 99.4%~99.5% であり、6.25 µg/mL を添加したとき 98.7% であった。

ヒト血清、AAG 水溶液 (0.7 g/L) 又はアルブミン水溶液 (45 g/L) にミフェプリストンの ³H-標識体 40 nmol/L を添加したとき、ミフェプリストンの非結合形分率はそれぞれ 2.7±1.0%、2.6±0.8% 及び 6.5±0.3% であった。

6.2.1.1.2 血清タンパク結合 (ミソプロストール) (CTD 4.3-69 : Digest Dis Sci 1985; 30: 126S-8S (参考資料))

ヒト血清にミソプロストール遊離酸の ³H-標識体 (濃度不明) を添加したとき、ミソプロストール遊離酸の血清タンパクに対する結合形分率は 81%~88% であった。

6.2.1.2 *In vitro* 代謝

6.2.1.2.1 *In vitro* 代謝 (ミフェプリストン) (CTD 4.3-59 : Xenobiotica 1999; 29: 1089-100 (参考資料)、CTD 4.3-60 : Biochem Pharmacol 1996; 52: 753-61 (参考資料))

ヒト肝 S9 画分にミフェプリストン 100 µg/mL を添加し、37°C で 60 分間インキュベートしたとき、RU42633、RU42698 及び RU42848 を含む計 6 種類の代謝物が認められ、最も多く認められた代謝物は RU42633 であった。

ヒト肝ミクロソームにミフェプリストンを最大 200 µmol/L まで添加し、37°C で 2 分間インキュベートしたとき、代謝物として RU42633、RU42698 及び RU42848 が認められた。プロゲステロン及びミダゾラム (CYP3A4 の基質、100 µmol/L) の存在下では、非存在下と比較してミフェプリストンの脱メチル化

反応の V_{max} はそれぞれ 77% 及び 66% 低下し、17EE (CYP3A4 の阻害剤、300 $\mu\text{mol/L}$)、TAO (CYP3A4/5 の阻害剤、25 $\mu\text{mol/L}$) 又は gestodene (CYP3A4/5 の阻害剤、20 $\mu\text{mol/L}$) の存在下では、非存在下と比較してミフェプリストンの脱メチル化及び水酸化反応の V_{max} は 70~80% 低下した。ジスルフィラム (CYP2A6、CYP2B6 及び CYP2E1 の阻害剤、30 $\mu\text{mol/L}$) 又は furafylline (CYP1A2 の阻害剤、20 $\mu\text{mol/L}$) の存在下と非存在下でミフェプリストンの脱メチル化及び水酸化反応の V_{max} は同程度であった。また、ヒト肝ミクロソームにミフェプリストン 200 $\mu\text{g/mL}$ 又は各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1) の基質¹²⁾ を添加し、37°C で 2 分間インキュベートしたとき、ミフェプリストンの脱メチル化及び水酸化反応の反応速度について、各 CYP 分子種の基質の代謝速度との相関を検討した結果、いずれの CYP 分子種の基質の代謝速度とも相関が認められなかったことから、ミフェプリストンはこれらの CYP 分子種による代謝を受けないことが示唆された。

6.2.1.3 酵素阻害

6.2.1.3.1 CYP 分子種に対する阻害 (ミフェプリストン) (CTD 4.3-63 : J Pharm Exp Therap 1999; 288: 791-7 (参考資料)、4.2.2.6.1)

ヒト遺伝子組換え CYP3A4 及びテストステロン (CYP3A の基質) を用いて、CYP3A4 に対するミフェプリストン 5~30 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した結果、ミフェプリストンは CYP3A4 に対して不可逆的な阻害作用を示し、 K_i 値及び k_{inact} はそれぞれ 4.7 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.089 min^{-1} であった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19) の基質¹³⁾ を用いて、各 CYP 分子種に対するミフェプリストン 0.01~10 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した結果、ミフェプリストンは CYP2C8 及び CYP2C9 に対して阻害作用を示したが (IC_{50} : 2.63 及び 6.63 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C19 に対してはほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 10 $\mu\text{mol/L}$ 超)。また、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 に対してミフェプリストンは時間依存的な阻害作用を示さなかった。

6.2.1.4 酵素誘導 (ミフェプリストン) (CTD 4.3-64 : Drug Metab Dispos 1995; 23: 415-21 (参考資料))

ヒト初代培養肝細胞にミフェプリストン 10^{-5} mol/L を添加し、35°C で 4 日間インキュベートしたとき、CYP3A4 の mRNA の発現量は溶媒添加時と比較して 2.9 倍に増加した。

6.2.1.5 トランスポーターに関する検討

6.2.1.5.1 トランスポーターによる輸送 (ミフェプリストン) (CTD 4.2.2.6.3)

P-gp 若しくは BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞又はコントロール細胞にミフェプリストン 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、トランスポーター発現細胞におけるミフェプリストンの排出比 ($P_{appB \rightarrow A}/P_{appA \rightarrow B}$) はコントロール細胞と同程度であった。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に、各トランスポーターに対する阻害剤の存在下又は非存在下でミフェプリストン 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、トランスポーター発現細胞におけるミフェプリストンの細胞内取込みはコントロール細胞と同程度であった。

12) 各 CYP 分子種の活性の検討に用いられた薬剤は次のとおりである。CYP1A2 : エトキシレゾルフィン、CYP2A6 : クマリン、CYP2C9 : ワルファリン、CYP2C19 : フェニトニン、CYP2D6 : プラノール、CYP2E1 : N-ニトロソジメチルアミン

13) 各 CYP 分子種の活性の検討に用いられた薬剤は次のとおりである。CYP2C8 : アモジアキン、CYP2C9 : ジクロフェナク、CYP2C19 : S-メフェニトイン

6.2.1.5.2 トランスポーターに対する阻害作用（ミフェプリストン）（CTD 4.2.2.6.2）

P-gp 若しくは BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞又は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞、及び各トランスポーターの基質¹⁴⁾ を用いて、各トランスポーターに対するミフェプリストン（検討濃度はいずれも 0.625～10 μmol/L）の阻害作用を検討した結果は表 17 のとおりであった。

表 17 トランスポーターに対するミフェプリストンの阻害作用

トランスポーター	IC ₅₀ (μmol/L)	トランスポーター	IC ₅₀ (μmol/L)
P-gp	6.98	OAT3	> 10
BCRP	8.21	OCT2	7.75
OATP1B1	2.64	MATE1	1.85
OATP1B3	1.36	MATE2-K	> 10
OAT1	> 10		

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 単回投与試験

6.2.2.1.1 日本人健康閉経後女性における単回投与試験（ミフェプリストン）（LPI001-01 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 20■年 ■月～■月）

日本人健康閉経後女性に、ミフェプリストン 200、400 又は 600 mg を空腹時に単回経口投与したときのミフェプリストン及び主要代謝物（RU42633、RU42698 及び RU42848）の PK パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 ミフェプリストンを空腹時に単回経口投与したときの
ミフェプリストン及び主要代謝物の PK パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体	200	6	2210±690	0.75	77000±37500	34.32±5.38
	400	5	2090±954	1.25	82000±49100	57.09±19.25
	600	6	2590±440	2.00	185000±73300	70.16±41.18
RU42633	200	6	2170±460	1.63	146000±51600	46.04±10.05
	400	5	2630±418	2.00	176000±60400	50.49±24.80
	600	6	2430±439	2.00	271000±82900	79.96±33.97
RU42698	200	6	563±110	4.00	29900±13400	41.23±7.54
	400	5	513±249	1.25	28100±21800	51.03±25.74
	600	6	686±141	6.00	68000±33700	83.14±48.36
RU42848	200	6	723±128	8.00	79300±27800	50.71±14.38
	400	5	1190±321	4.00	12100±24400	58.30±23.43
	600	6	1210±272	10.00	15700±33400	75.25±27.60

a：中央値

14) 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp：ジゴキシンの ³H-標識体、BCRP：プラゾシンの ³H-標識体、OATP1B1、OATP1B3：17β-エストラジオールの ³H-標識体、OAT1：パラアミノ馬尿酸の ³H-標識体、OAT3：エストロン 3-硫酸の ³H-標識体、OCT2、MATE1 及び MATE2-K：メトホルミンの ¹⁴C-標識体

また、ミフェプリストン 200 mg の空腹時単回経口投与を完了した被験者を対象に、14 日以上の休薬期間後、ミフェプリストン 200 mg を食後単回経口投与した¹⁵⁾。空腹時投与に対する食後投与のミフェプリストン、RU42633、RU42698 及び RU42848 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.0286 [0.8495, 1.2455] 及び 0.8959 [0.6648, 1.2074]、0.9703 [0.9035, 1.0420] 及び 0.9067 [0.6802, 1.2087]、0.8188 [0.6919, 0.9691] 及び 0.8399 [0.6035, 1.1691]、1.0504 [0.9108, 1.2114] 及び 0.9512 [0.7609, 1.1891] であった。

6.2.2.1.2 日本人及び外国人健康成人女性における単回投与試験(ミフェプリストン) (LPI001-02 試験、CTD 5.3.3.1.2、実施期間 20■■年■月～■月)

日本人及び外国人の健康成人女性に、ミフェプリストンを 50 mg、100 mg 及び 200 mg の投与量で順に空腹時に単回経口投与したとき(次の用量の投与まで 19 日間以上休薬)、ミフェプリストン及び主要代謝物 (RU42633、RU42698 及び RU42848) の PK パラメータは表 19 のとおりであった。

15) 空腹時投与を完了した 6 例のうち 5 例に投与された。

表 19 ミフェプリストンを空腹時に単回経口投与したときの
ミフェプリストン及び主要代謝物の PK パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体	50	日本人	12	1140±477	1.00	14100±6770	15700±7160	25.82±7.38
		外国人	12	1430±451	0.75	18300±11300	20000±12000	26.59±9.50
	100	日本人	12	1350±501	0.75	22500±10600	25500±11300	31.03±9.59
		外国人	11	1720±576	0.75	29000±18200	31700±19700	30.38±9.00
	200	日本人	12	1340±452	0.88	28400±12600	30700±13500	29.72±9.18 ^b
		外国人	11	2000±700	0.75	50600±27800	53900±30500	31.91±10.17
RU42633	50	日本人	12	1010±359	1.63	32000±11200	34400±11700	27.31±7.79
		外国人	12	912±155	1.13	31700±15300	34500±17000	28.61±11.53
	100	日本人	12	1250±432	1.63	48300±14800	51300±15800	31.07±10.90
		外国人	11	1210±289	1.25	50100±26300	54500±28600	32.40±11.36
	200	日本人	12	1400±388	1.88	62900±17900	66700±19800	33.54±8.94
		外国人	11	1520±440	1.50	80200±33800	87700±39200	37.98±13.14
RU42698	50	日本人	12	216±61.5	1.75	4440±1800	4840±1870	26.37±7.41
		外国人	12	255±52.2	1.25	6590±3710	7020±4030	27.62±10.07
	100	日本人	12	241±80.5	1.88	6610±2800	7080±2800	30.80±8.91
		外国人	11	326±68.6	1.75	10000±5800	10900±6410	32.96±10.65
	200	日本人	12	279±93.1	1.75	9250±4290	10100±4310	36.68±11.11
		外国人	11	402±118	2.00	17600±9090	18900±10300	35.47±14.23
RU42848	50	日本人	12	251±72.6	12.00	19100±7670	20300±8080	30.49±8.55
		外国人	12	254±45.0	24.00	21700±8500	22600±9810 ^b	32.95±11.27 ^b
	100	日本人	12	401±156	10.00	30800±11800	33300±13300	37.25±16.80
		外国人	11	430±98.9	12.00	36300±13200	39200±17000 ^c	37.49±14.93 ^c
	200	日本人	12	602±250	8.00	48400±21900	51200±23400	33.40±9.50
		外国人	11	584±178	24.00	56600±20200	60600±26800 ^d	38.05±15.64 ^d

a : 中央値、b : 11 例、c : 10 例、d : 9 例

6.2.2.1.3 日本人健康閉経後女性における単回投与試験（ミソプロストール）（LPI002-01 試験、CTD 5.3.3.1.3、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月）

日本人健康閉経後女性に、ミソプロストール 200、400 又は 800 µg を空腹時に単回バツカル投与したときのミソプロストール遊離酸の PK パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 ミソプロストールを空腹時に単回バツカル投与したときの
ミソプロストール遊離酸の PK パラメータ

投与量 (μg)	例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{\text{max}}^{\text{a}}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
200	6	0.354 ± 0.169	0.75	0.270 ± 0.106	0.38 ± 0.08
400	6	0.931 ± 0.294	0.75	0.695 ± 0.267	0.57 ± 0.25
800	6	1.44 ± 0.431	0.75	1.41 ± 0.499	1.1 ± 0.74

a : 中央値

6.2.2.1.4 日本人及び外国人健康成人女性における単回投与試験(ミソプロストール) (LPI002-02 試験、CTD 5.3.3.1.4、実施期間 20■■年 ■月～■月)

日本人及び外国人の健康成人女性に、ミソプロストールを 200 μg 、400 μg 及び 800 μg の投与量で順に空腹時に単回バツカル投与したとき(次の用量の投与まで 2 日間以上休薬)、ミソプロストール遊離酸の PK パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 ミソプロストールを空腹時に単回バツカル投与したときの
ミソプロストール遊離酸の PK パラメータ

投与量 (μg)	対象	例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{\text{max}}^{\text{a}}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
200	日本人	12	0.428 ± 0.164	0.75	0.270 ± 0.0512	0.38 ± 0.07
	外国人	12	0.395 ± 0.175	0.75	0.252 ± 0.0673	0.37 ± 0.10
400	日本人	12	0.876 ± 0.328	0.75	0.656 ± 0.186	0.84 ± 0.33
	外国人	11	0.763 ± 0.243	0.75	0.533 ± 0.106	0.57 ± 0.22
800	日本人	12	1.51 ± 0.468	0.75	1.30 ± 0.308	0.96 ± 0.21
	外国人	10	1.32 ± 0.459	0.75	1.13 ± 0.208	0.83 ± 0.41

a : 中央値

6.2.2.2 マスバランス試験(ミフェプリストン) (CTD 5.4-49 : Drugs 1993; 45: 384-409 (参考資料))

健康被験者(例数及び性別不明)に、ミフェプリストンの ^3H -標識体 600 mg を単回経口投与したとき、投与 6~7 日後までの放射能の尿中及び糞中排泄率(投与放射能に対する割合)は、それぞれ 10%及び 90%であった。

6.2.2.3 乳汁移行性

6.2.2.3.1 乳汁移行性(ミフェプリストン) (Acta Obstetric Gynecologic 2010; 89: 618-22 (参考資料))

授乳中の外国人健康成人女性 12 例を対象に、ミフェプリストン 200 mg (2 例)又は 600 mg (10 例)を単回経口投与し、投与初日(ミフェプリストン投与後)から投与 6 日後までの連日にわたりミフェプリストンの乳汁中濃度を測定した。また、投与 3 日後にはミフェプリストンの血漿中濃度も測定した。200 mg 投与例では、いずれの測定時点においてもミフェプリストンの乳汁中濃度は検出下限(0.013 $\mu\text{mol/L}$)未満であった。600 mg 投与例では、いずれの測定時点においてもミフェプリストンが乳汁中に検出され、投与 3 日後におけるミフェプリストンの血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.027~0.042 であった。

6.2.2.3.2 乳汁移行性 (ミソプロストール) (Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 2168-73 (参考資料)、Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 108; 25-8 (参考資料))

授乳中の外国人健康成人女性を対象に、ミソプロストール 200 µg (10 例) 又は 600 µg (12 例) を単回経口投与したとき、投与約 1 時間後にミソプロストール遊離酸の乳汁中濃度は最大となり、投与 5 時間後にはミソプロストール遊離酸は乳汁中からほとんど消失した。なお、ミソプロストール 200 µg 単回経口投与 1 時間後におけるミソプロストール遊離酸の血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.06±0.01 であった。

6.2.2.4 胎盤通過性

6.2.2.4.1 胎盤通過性 (ミソプロストール) (J Pharm Biomed Anal 2021; 202: 114138 (参考資料))

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

6.2.3 内因性要因の影響の検討

6.2.3.1 中等度肝機能障害女性を対象とした臨床薬理試験 (ミフェプリストン) (LPI001-03 試験、CTD 5.3.3.3.1、実施期間 20■年■月~20■年■月)

外国人の中等度肝機能障害女性 (Child-Pugh 分類 B) 及び中等度肝機能障害女性と被験者背景 (年齢及び BMI) を一致させた肝機能正常女性に、ミフェプリストン 200 mg を空腹時に単回経口投与したときのミフェプリストン及び主要代謝物 (RU42633、RU42698 及び RU42848) の PK パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 ミフェプリストン 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの
ミフェプリストン及び主要代謝物の PK パラメータ

測定対象	投与対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体	肝機能正常女性	8	2.518±0.9939	1.625	87.63±28.01	98.75±35.75	48.31±12.74
	中等度肝機能障害女性	7	1.270±0.5330	3.000	51.30±14.82	53.95±12.40 ^b	111.7±63.51
RU42633	肝機能正常女性	8	1.687±0.3489	3.500	129.5±30.26	151.6±44.63	55.46±16.51
	中等度肝機能障害女性	7	0.7186±0.3151	4.000	70.56±26.17	75.46±26.50 ^b	114.0±61.55
RU42698	肝機能正常女性	8	0.5782±0.2613	4.000	34.58±19.20	42.88±24.31 ^c	54.27±14.35
	中等度肝機能障害女性	7	0.2530±0.05997	8.000	14.49±4.835	—	89.23±35.25
RU42848	肝機能正常女性	8	0.4442±0.1254	—	53.57±11.63	60.54±10.59 ^d	75.18±33.10
	中等度肝機能障害女性	7	0.1919±0.06762	—	26.53±9.365	—	150.4±78.78

— : 算出せず

a : 中央値、b : 3例、c : 7例、d : 5例

6.2.4 薬物相互作用の検討

6.2.4.1 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (ミフェプリストン) (LPI001-04 試験、CTD 5.3.3.4.1、実施期間 20■年■月~■月)

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

口投与し、イトラコナゾールの投与 6 日目にミフェプリストン 200 mg 単回経口投与と併用した。ミフェプリストン単独投与時に対するイトラコナゾール併用時のミフェプリストン、RU42633 及び RU42698 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.471 [1.367, 1.583] 及び 2.581 [2.268, 2.936]、0.7425 [0.7016, 0.7858] 及び 1.772 [1.556, 2.017]、1.761 [1.605, 1.932] 及び 3.294 [2.229, 4.868] であった。

6.2.4.2 リファンピシンの薬物相互作用試験 (ミフェプリストン) (LPI001-05 試験、CTD 5.3.3.4.2、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康成人女性 18 例を対象に、ミフェプリストン 200 mg を単回経口投与し、19 日以上休薬した後、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、リファンピシンの投与 7 日目にミフェプリストン 200 mg 単回経口投与と併用した。ミフェプリストン単独投与時に対するリファンピシン併用時のミフェプリストン、RU42633 及び RU42698 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.5831 [0.5380, 0.6320] 及び 0.1737 [0.1478, 0.2042]、0.7340 [0.6702, 0.8039] 及び 0.1642 [0.1487, 0.1813]、0.4274 [0.3851, 0.4745] 及び 0.0683 [0.0493, 0.0945] であった。

6.2.5 QT 評価試験 (ミフェプリストン) (CTD 5.4-52 : Cardiol J 2013; 20: 152-60 (参考資料))

外国人健康成人男性 18 例を対象に、ミフェプリストンの QT 間隔への影響を検討する目的で、ミフェプリストン 1200 mg 又はプラセボを 12 時間毎に 3 回反復経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間は 2 週間)。

ミフェプリストン 1200 mg を 12 時間毎に 3 回反復経口投与したとき、ミフェプリストンの t_{max} (中央値 (変動係数%)) は 5.13 (55.1) h、 C_{max} (平均値 (変動係数%)) は 5.77 (28.8) $\mu\text{g/mL}$ であった。

ミフェプリストン投与後の QTcF のベースラインからの変化量の平均値のプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) [90%CI] は最大で 4.9 [1.4, 8.4] msec (3 回目の投与の 24 時間後) であり、90%CI の上限値は最終投与 24 時間後までのいずれの評価時点においても 10 msec 未満であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の国内第Ⅲ相試験の用法・用量について

申請者は、本剤の国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) の用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。ミフェプリストン及びミソプロストールを用いた人工妊娠中絶における各薬剤の用法・用量として、ミフェプリストン 200 mg の経口投与後にミソプロストール 800 μg をバツカル投与する用法・用量が、WHO ガイダンス 2012 で推奨されており、米国等の海外諸国において使用されている。ミフェプリストン及びミソプロストールの PK の国内外での類似性が示されれば、日本人においても海外で汎用されている用法・用量での有用性が期待できると考え、ミフェプリストン及びミソプロストールの PK が国内外で類似していることを確認した上で、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) におけるミフェプリストン及びミソプロストールの用法・用量を海外で汎用されている用法・用量と同一とする開発方針とした。以下の点を踏まえると、ミフェプリストン及びミソプロストールの PK は国内外で大きく異ならないと判断できることから、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) の用法・用量を海外での人工妊娠中絶におけるミフェプリストン及びミソプロストールの用法・用量と同一としたことは妥当と考える。

- ・ LPI001-02 試験において、ミフェプリストン 50、100 及び 200 mg を単回経口投与したときの各用量におけるミフェプリストンとその主要代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-t} は日本人と外国人で大きく異なら

ないこと。また、LPI001-02 試験で得られた C_{max} 及び AUC_{0-t} について、混合効果モデルにより人種一用量間の交互作用の有無を解析した結果、いずれも統計学的な有意差は認められなかったこと。

- ・ LPI002-02 試験において、ミソプロストール 200、400 及び 800 μg を単回バツカル投与したときの各用量におけるミソプロストール遊離酸の C_{max} 及び AUC_{0-t} は日本人と外国人で同様であったこと。

機構は、以下のように考える。申請者は、本開発においては、ミフェプリストン及びミソプロストールの PK が国内外で類似していることを以て、日本人での用量設定試験は実施せずに、人工妊娠中絶を目的として海外で汎用されているミフェプリストン及びミソプロストールの用法・用量で国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) を実施する開発戦略を採った。ミソプロストールの PK については、LPI002-02 試験の結果を踏まえると、国内外で類似していると判断する。一方、ミフェプリストンの PK については、LPI001-02 試験におけるミフェプリストン 50、100 及び 200 mg 投与時のミフェプリストンとその主要代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-t} がいずれの用量においても外国人よりも日本人で低い傾向が認められ、かつ 200 mg 投与時にその傾向が顕著であったことを踏まえると、国内外で類似しているとは判断できない。したがって、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) の用法・用量を海外で汎用されている用法・用量とするものの妥当性は、PK の観点からは示されていないと判断する。日本人に対する人工妊娠中絶に係る本剤の用法・用量の妥当性については、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) の成績を踏まえて引き続き検討する (7.R.5 参照)。

6.R.2 肝機能障害女性に対する本剤の投与について

申請者は、肝機能障害女性に対する本剤の投与について、以下のように説明した。LPI001-03 試験の結果、肝機能正常女性と比較して中等度肝機能障害女性でミフェプリストンとその主要代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも約 50%減少した (6.2.3.1 参照)。その要因として、LPI001-03 試験ではミフェプリストン及び主要代謝物の血漿中非結合形濃度を測定していないものの、ミフェプリストンの血清タンパク結合率は約 99.5%と非常に高いこと (6.2.1.1.1 参照)、肝機能障害では重症になるほど AAG 及びアルブミンの血漿中濃度が低下すること (J Clin Pharmacol 2015; 55; 1042-50) を踏まえると、肝機能障害により血漿中タンパク質濃度が減少することでミフェプリストンの血漿タンパク非結合形分率が増加し、ミフェプリストンのクリアランスが増加した可能性が考えられる。この場合、ミフェプリストンのクリアランスは、肝血流量に比べて十分小さいため血漿タンパク非結合形分率と肝固有クリアランスの積で近似できること、LPI001-03 試験において中等度肝機能障害女性のクリアランスは肝機能正常女性の約 2 倍であったこと、及び肝固有クリアランスは肝機能障害が重症となるほど低下することを踏まえると、中等度肝機能障害女性におけるミフェプリストンの血漿タンパク非結合形分率は肝機能正常女性の約 2 倍以上と推定できる。したがって、中等度肝機能障害女性における血漿中非結合形ミフェプリストンの曝露量は肝機能正常女性よりも増加すると推定されるが、LPI001-03 試験において、ミフェプリストン 200 mg を投与したときに肝機能正常女性と中等度肝機能障害女性のいずれにおいても、重篤な有害事象、重度の有害事象及び中止に至った有害事象は認められず、安全性プロファイルは同様であったことを踏まえると、中等度及び軽度肝機能障害女性への本剤の投与は可能と考える。一方、重度肝機能障害女性にミフェプリストンを投与したときの血漿中非結合形ミフェプリストンの濃度の増加の程度は中等度肝機能障害女性より大きいと推定できるが、重度肝機能障害女性を対象とした臨床試験は実施していないことから、重度肝機能障害女性への本剤の投与は禁忌とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。血清タンパク結合率が非常に大きく、体内からの消失に占める肝代謝の割合も大きいといったミフェプリストンの PK プロファイルを踏まえると、申請者の考察には一定の妥当性があり、申請者は、LPI001-03 試験等において血漿中非結合形ミフェプリストン濃度に関する情報を取得し、肝機能障害の有無や程度による血漿中非結合形ミフェプリストン濃度の変動の程度を適切に評価すべきであった。本申請では、肝機能障害の有無や程度別の血漿中非結合形ミフェプリストン濃度に関するデータが得られておらず、中等度肝機能障害女性では肝機能正常女性と比べて血漿中非結合形ミフェプリストン濃度が実際にどの程度増加するのかわからない。しかしながら、LPI001-03 試験において、中等度肝機能障害女性にミフェプリストン 200 mg を単回投与したときに安全性上の問題となる有害事象は発現せず、安全性プロファイルは肝機能正常女性と同様であったこと、欧州ではミフェプリストンは人工妊娠中絶に対して 600 mg での使用が承認されている国もあること、及び欧米等では中等度及び軽度肝機能障害女性へのミフェプリストン投与について安全性の観点を含め注意喚起がなされていないことを踏まえると、中等度及び軽度肝機能障害女性への本剤の投与は可能と判断する。一方、重度肝機能障害女性にミフェプリストンを投与したときの血漿中非結合形ミフェプリストン濃度の増加の程度は中等度肝機能障害女性より大きいと推定できるが、その程度は情報が得られていないことから不明であり、血漿中非結合形ミフェプリストン濃度が忍容性の確認されていない程度まで増加する可能性を考慮すると、重度肝機能障害女性への本剤の投与は禁忌とすることが妥当と判断する。

6.R.3 CYP3A 誘導剤とミフェプリストンの併用について

申請者は、CYP3A 誘導剤とミフェプリストンの併用について、以下のように説明した。ミフェプリストンを強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用した被験者では併用していない被験者と比較して、ミフェプリストン、RU42633 及び RU42698 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ約 0.58 倍及び約 0.17 倍、約 0.73 倍及び約 0.16 倍、約 0.43 倍及び約 0.068 倍であった (6.2.4.2 参照)。CYP3A 誘導剤とミフェプリストンの併用時の有効性を考察した文献は確認できなかったが、申請用量よりも低いミフェプリストン 50 mg の投与において高い有効性を示した報告 (Reprod Sci 2015; 22; 706-11) がある。LPI001-05 試験の結果を踏まえると、ミフェプリストン 200 mg とリファンピシンの併用時のミフェプリストンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ミフェプリストン 50 mg 投与時よりも低いことが想定されるものの、当該報告で高い有効性が示されていることから、CYP3A 誘導剤とミフェプリストン 200 mg の併用時にも有効性が期待できると考える。以上より、ミフェプリストンと CYP3A 誘導剤の併用に関して、禁忌とする必要はなく、ミフェプリストンの血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用時のミフェプリストンの曝露量の減少の程度を踏まえると、少なくとも強い CYP3A 誘導剤を投与中の者では、国内第 III 相試験 (LP010 試験) で確認された本剤による人工妊娠中絶の有効性を担保可能とは判断できないことから、強い CYP3A 誘導剤を投与中の者において、CYP3A の誘導の影響がなくなるまでは、本剤を投与しないよう注意喚起することが適切と判断し、申請者に、CYP3A 誘導剤の投与開始から誘導作用が発現するまでの期間や、CYP3A 誘導剤の投与中止から誘導作用が消失するまでの期間を検討し、それらの内容を踏まえて適切に注意喚起するよう求めた。また、機構は、申請者に、中程度又は弱い CYP3A 誘導剤との併用時に想定されるミフェプリストンの曝露量の変化の程度を考察し、それに基づく中程度又は弱い CYP3A 誘導剤を投与中の者に対する適切な注意喚起を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。強い CYP3A 誘導剤について、その投与開始から誘導作用が発現す

るまでの期間や、CYP3A誘導剤の投与中止から誘導作用が消失するまでの期間を精度よく推定することは困難であった。したがって、強いCYP3A誘導剤を投与中の者に対しては、特定の期間は明記せずに、本剤を投与しないよう注意喚起する。

中程度のCYP3A誘導剤については、以下のように考える。典型的なCYP3Aの基質であるアトルバスタチンを中程度のCYP3A誘導剤であるエファビレンツと併用した被験者では、併用していない被験者と比較してアトルバスタチンのAUC_{0-24h}が42.7%低下したとする報告があること (J Acquir Immune Defic Syndr. 2005: 39; 307-12)、及びミフェプリストンは主にCYP3Aで代謝されることを踏まえると、中程度のCYP3A誘導剤との併用時にミフェプリストンの曝露量は当該報告と同程度に低下する可能性がある。したがって、強いCYP3A誘導剤と同様に、中程度のCYP3A誘導剤との併用時に、国内第Ⅲ相試験 (LP010試験) で示された本剤の有効性が担保できないと考え、中程度のCYP3A誘導剤を投与中の者に対しても本剤を投与しないよう注意喚起する。

弱いCYP3A誘導剤については、以下のように考える。主にCYP3Aにより代謝されるロルラチニブは、強いCYP3A誘導剤であるリファンピシンの併用時には非併用時と比較してAUC_{0-∞}が85.26%低下した一方 (Advances in Therapy 2020: 37; 745-58)、弱いCYP3A誘導剤であるモダフィニルとの併用時には、非併用時と比較してAUC_{0-∞}が23.31%低下したとする報告 (Clin Pharmacokin 2021: 60; 1303-12) があること等を踏まえると、弱いCYP3A誘導剤との併用時にミフェプリストンの曝露量は当該報告と同程度に低下する可能性がある。しかしながら、この曝露量の低下の程度は大きくないことから、弱いCYP3A誘導剤との併用は禁忌とせず、ミフェプリストンの血漿中濃度が低下するおそれがある旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤は要時単回投与することで有効性を発揮するものであること、LPI001-05試験の結果、及びミフェプリストン 50 mg の有効性は 200 mg よりも低いとの結果も示されている (Aust N Z J Obstet Gynaecol 1996; 36: 20-3, BJOG. 2001; 108: 738-42) 旨の申請者の説明 (7.R.5 参照) を踏まえると、強いCYP3A誘導剤によりCYP3Aが誘導されている者ではミフェプリストンの曝露量が大幅に低下し、国内第Ⅲ相試験 (LP010試験) で確認された本剤による人工妊娠中絶の有効性を担保可能とは判断できないことから、本剤の投与対象とはしないよう注意喚起することが妥当と判断する。

また、LPI001-05試験の結果を踏まえると、申請者は、少なくとも中程度のCYP3A誘導剤とミフェプリストンとの臨床相互作用試験の実施等により、ミフェプリストンと中程度のCYP3A誘導剤との併用時のミフェプリストンの曝露量に関する情報を得るべきであった。本申請においてそのような情報は得られず、ミフェプリストンの曝露量の変動の程度は正確にはわからないものの、公表文献 (J Acquir Immune Defic Syndr. 2005: 39; 307-12) に基づく申請者の説明に加えて、中等度のCYP3A誘導剤は、相互作用を受けやすい基質のAUCを1/5~1/2に低下させるものであること (「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について) (平成30年7月23日付け薬生薬審発0723第4号)、及びミフェプリストンの代謝に対するCYP3Aの寄与率は70~80%であること (6.2.1.2.1参照) を踏まえると、ミフェプリストンを中程度のCYP3A誘導剤と併用したときにミフェプリストンの曝露量は、当該文献及び上記ガイドラインで示された典型的なCYP3Aの基質ほどではないにしても低下すると推測される。以上の内容に加えて、本剤は要時単回投与することで有効性を発揮するものであることを踏まえると、中程度のCYP3A誘導剤の併用によるミフェプリストンの曝露量の変動の程度は正確にはわからないものの、中程度のCYP3A誘導剤との併用によりミフェプリストンの曝露量が低下することで、国内第Ⅲ相試験 (LP010試験) で示された本剤の有効性が担保できない可能性があることから、中程度のCYP3A誘導剤によりCYP3Aが誘導されている者は本剤の投与対象としないよう注意喚起す

ることが妥当と判断する。なお、申請者の説明を踏まえると、現時点で強い又は中程度の CYP3A 誘導剤による影響を受けずに本剤の投与が可能なタイミングに関する情報提供ができないことはやむを得ないが、人工妊娠中絶法の選択にあたって重要な情報であることから、引き続き当該情報の収集を行うとともに、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供すべきである。

ミフェプリストンを弱い CYP3A 誘導剤と併用したときのミフェプリストンの曝露量について、ロルラチニブの代謝に対する CYP3A の寄与率 (37%) (「ローブレナ錠」審査報告書 (平成 30 年 9 月 21 日) 参照) を踏まえると、申請者の説明は妥当とは判断できない。しかしながら、典型的な CYP3A の基質であるミダゾラムは弱い CYP3A 誘導剤である armodafinil との併用により $AUC_{0-\infty}$ が非併用時と比較して低下するものの、その低下の程度は約 34% であるとの報告 (Clin Pharmacokin 2008: 47; 61-74) があること、及びミフェプリストンの代謝に対する CYP3A の寄与率は 70~80% であること (6.2.1.2.1 参照) を踏まえると、弱い CYP3A 誘導剤との併用によるミフェプリストンの曝露量の低下の程度は、情報が得られておらず正確にはわからないものの、当該文献中で示された典型的な CYP3A の基質の結果よりも小さくなることは推測できる。したがって、ミフェプリストンと弱い CYP3A 誘導剤との併用を禁忌とはせず、ミフェプリストンの血漿中濃度が低下するおそれがあることを注意喚起することは妥当と判断する。

6.R.4 CYP3A 阻害剤とミフェプリストンの併用について

申請者は、CYP3A 阻害剤とミフェプリストンの併用について、以下のように説明した。ミフェプリストンを強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと併用した被験者では、併用していない被験者と比較して、ミフェプリストン、RU42633 及び RU42698 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ約 1.5 倍及び約 2.6 倍、約 0.74 倍及び約 1.8 倍、約 1.8 倍及び約 3.3 倍であったことから (6.2.4.1 参照)、ミフェプリストン及び主要代謝物の血漿中濃度の上昇による有害事象の発現が増加する懸念がある。しかしながら、LPI001-04 試験において、ミフェプリストンの単独投与時とイトラコナゾールとの併用時のいずれにおいても、重篤な有害事象、重度の有害事象及び中止に至った有害事象は認められず、有害事象の発現割合も同程度であり、安全性上の懸念は認められなかったことを踏まえると、ミフェプリストンと CYP3A 阻害剤との併用に関して禁忌とする必要まではなく、併用によりミフェプリストンの血中濃度が増加するおそれがある旨を注意喚起することで十分と考える。

機構は、LPI001-04 試験においてミフェプリストンと CYP3A 阻害剤との併用時にミフェプリストン及び主要代謝物の曝露量の増加が認められたが、当該試験において安全性上の懸念は認められなかったこと等を踏まえると、ミフェプリストンと CYP3A 阻害剤との併用を禁忌とせず、CYP3A 阻害剤との併用によって、ミフェプリストンの血中濃度が増加することを注意喚起することは妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 23 に示す 5 試験の成績が提出された (PK については、6.2 参照)。

表 23 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	LPI001-01	I	健康閉経後女性	24 例	Part A : ミフェプリストン 200、400、600 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与。 Part B : ミフェプリストン 200 mg 又はプラセボを食後に単回経口投与	安全性 PK
	国内	LPI001-02	I	健康成人	24 例 (日本人 12 例、 外国人 12 例)	ミフェプリストン 50、100 又は 200 mg を空腹時に単回経口投与	安全性 PK
	国内	LPI002-01	I	健康閉経後女性	24 例	ミソプロストール 200、400、800 µg 又はプラセボを単回バツカル投与	安全性 PK
	国内	LPI002-02	I	健康成人	24 例 (日本人 12 例、 外国人 12 例)	ミソプロストール 200、400 又は 800 µg を単回バツカル投与	安全性 PK
	国内	LP010	III	妊娠 63 日以下の者	120 例	ミフェプリストン 200 mg を経口投与し、36~48 時間後にミソプロストール 800 µg をバツカル投与	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 日本人健康閉経後女性を対象としたミフェプリストンの単回投与試験 (LPI001-01 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 20■年 ■月~20■年 ■月)

日本人健康閉経後女性を対象に、ミフェプリストンを単回経口投与したときの安全性及び PK の検討、並びにミフェプリストンの PK に及ぼす食事の影響の検討を目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験が国内 1 施設で実施された。本試験は、Part A 及び Part B から構成された。

用法・用量は、Part A では、ミフェプリストン 200 mg、400 mg 若しくは 600 mg、又はプラセボを空腹時に単回経口投与することとされ (目標症例数：各ステップ 8 例 (ミフェプリストン 6 例、プラセボ 2 例))、Part B では、Part A のステップ 1 (ミフェプリストン 200 mg 又はプラセボ) の被験者に、14 日以上休薬後、Part A と同一の治験薬 (ミフェプリストン 200 mg 又はプラセボ) を食後に単回経口投与することとされた。

Part A では無作為化された 24 例全例に治験薬が投与され、Part B では Part A のステップ 1 の被験者のうち 7 例¹⁶⁾ に治験薬が投与され、治験薬が投与された 24 例が安全性解析対象集団とされた (のべ症例数として、31 例)。

Part A における有害事象の発現割合は、ミフェプリストン 200 mg 群、ミフェプリストン 400 mg 群、ミフェプリストン 600 mg 群及びプラセボ群で、それぞれ 50.0% (3/6 例)、50.0% (3/6 例)、100.0% (6/6 例) 及び 16.7% (1/6 例) であり、その内訳は表 24 のとおりであった。

Part B における有害事象の発現割合は、ミフェプリストン 200 mg 群及びプラセボ群で、それぞれ 20.0% (1/5 例) 及び 0% (0/2 例) であり、ミフェプリストン 200 mg 群で発現した有害事象は貧血であった。いずれの Part においても死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

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

表 24 Part A における有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	ミフェプリストン 200 mg 群 (6 例)	ミフェプリストン 400 mg 群 (6 例)	ミフェプリストン 600 mg 群 (6 例)	プラセボ群 (6 例)
鼻咽頭炎	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
潮紅	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	16.7 (1)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
顔面浮腫	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
膀胱炎	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)
腹部不快感	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)
腹部膨満	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	16.7 (1)
嘔吐	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)
血中 CK 増加	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)
頭痛	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
注射部位知覚異常	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
下腹部痛	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
口内炎	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)
尿中血陽性	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)

% (例数)

7.1.2 日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験（LPI001-02 試験、CTD 5.3.3.1.2、実施期間 20 年 月～20 年 月）

日本人及び外国人健康成人を対象に、ミフェプリストンを単回経口投与したときの安全性及び PK の検討を目的とした非盲検用量漸増試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、同一被験者にミフェプリストン 50 mg、100 mg 及び 200 mg を空腹時にそれぞれ単回経口投与することとされ、各用量の投与の間に 19 日間以上の休薬期間を設定した（目標症例数：日本人及び外国人各 12 例）。

組み入れられた 24 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた（のべ症例数として、50 mg 投与時は 24 例（日本人 12 例及び白人 12 例、以下同順）、100 mg 投与時は 23 例（12 例及び 11 例）、200 mg 投与時は 23 例（12 例及び 11 例¹⁷⁾））。

有害事象の発現割合は、日本人及び外国人でそれぞれ、50 mg 投与時は 25.0%（3/12 例）及び 58.3%（7/12 例）、100 mg 投与時は 33.3%（4/12 例）及び 54.5%（6/11 例）、200 mg 投与時は 8.3%（1/12 例）及び 63.6%（7/11 例）であり、その内訳は表 25 のとおりであった。治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

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

表 25 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	ミフェプリストン 50 mg 投与時		ミフェプリストン 100 mg 投与時		ミフェプリストン 200 mg 投与時	
	日本人 (12 例)	外国人 (12 例)	日本人 (12 例)	外国人 (11 例)	日本人 (12 例)	外国人 (11 例)
腹部不快感	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)
頭痛	8.3 (1)	33.3 (4)	25.0 (3)	18.2 (2)	0 (0)	54.5 (6)
悪心	8.3 (1)	16.7 (2)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)	9.1 (1)
下腹部痛	8.3 (1)	0 (0)	16.7 (2)	18.2 (2)	0 (0)	0 (0)
体温上昇	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)	27.3 (3)
腹痛	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
異常子宮出血	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
倦怠感	0 (0)	0 (0)	25.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
性器出血	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
失神寸前の状態	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
月経困難症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18.2 (2)	0 (0)	9.1 (1)
心窩部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)

% (例数)

7.1.3 日本人健康閉経女性を対象としたミソプロストールの単回投与試験（LPI002-01 試験、CTD 5.3.3.1.3、実施期間 20■年■月～20■年■月）

日本人健康閉経女性を対象に、ミソプロストールを単回バツカル投与したときの安全性及び PK の検討を目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、ミソプロストール 200 µg、400 µg 若しくは 800 µg、又はプラセボを単回バツカル投与することとされた（目標症例数：各ステップ 8 例（ミソプロストール 6 例、プラセボ 2 例））。

無作為化された 24 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象の発現割合は、ミソプロストール 200 µg 群、ミソプロストール 400 µg 群、ミソプロストール 800 µg 群及びプラセボ群でそれぞれ 33.3% (2/6 例)、16.7% (1/6 例)、100.0% (6/6 例) 及び 0% (0/6 例) であり、その内訳は表 26 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 26 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	ミソプロストール 200 µg 群 (6 例)	ミソプロストール 400 µg 群 (6 例)	ミソプロストール 800 µg 群 (6 例)	プラセボ群 (6 例)
頭痛	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腹部不快感	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下腹部痛	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	66.7 (4)	0 (0)
軟便	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)
異常子宮出血	0 (0)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)

% (例数)

7.1.4 日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験（LPI002-02 試験、CTD 5.3.3.1.4、実施期間 20 年 月～20 年 月）

日本人及び外国人健康成人を対象に、ミソプロストールを単回バツカル投与したときの安全性及び PK の検討を目的とした非盲検用量漸増試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、同一被験者にミソプロストール 200 µg、400 µg 及び 800 µg をそれぞれ単回バツカル投与することとされ、各用量の投与の間に 2 日間以上の休薬期間を設定した（目標症例数：日本人及び外国人各 12 例）。

組み入れられた日本人 24 例及び外国人 19 例のうち、日本人 12 例及び外国人 12 例に治験薬が投与され、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされた（のべ症例数として、ミソプロストール 200 µg 投与時は 24 例（日本人 12 例及び外国人 12 例、以下同順）、ミソプロストール 400 µg 投与時は 23 例（12 例及び 11 例）、ミソプロストール 800 µg 投与時は 22 例（12 例及び 10 例）¹⁸⁾。

有害事象の発現割合は、日本人及び外国人でそれぞれ、ミソプロストール 200 µg 投与時は 16.7% (2/12 例) 及び 25.0% (3/12 例)、ミソプロストール 400 µg 投与時は 8.3% (1/12 例) 及び 72.7% (8/11 例)、ミソプロストール 800 µg 投与時は 66.7% (8/12 例) 及び 50.0% (5/10 例) であり、その内訳は表 27 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はミソプロストール 400 µg 投与時の外国人 1 例（下腹部痛、悪心及び異常感）に認められ、いずれの事象も治験薬と因果関係ありと判断された。

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

表 27 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	ミソプロストール 200 µg 投与時		ミソプロストール 400 µg 投与時		ミソプロストール 800 µg 投与時	
	日本人 (12 例)	外国人 (12 例)	日本人 (12 例)	外国人 (11 例)	日本人 (12 例)	外国人 (10 例)
血中 CK 増加	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
γ-GT 増加	8.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下腹部痛	0 (0)	25.0 (3)	0 (0)	63.6 (7)	16.7 (2)	30.0 (3)
頭痛	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	9.1 (1)	8.3 (1)	0 (0)
異常感	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	27.3 (3)	8.3 (1)	20.0 (2)
下痢	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)	9.1 (1)	41.7 (5)	30.0 (3)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	36.4 (4)	0 (0)	10.0 (1)
血圧低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18.2 (2)	8.3 (1)	0 (0)
性器出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)	8.3 (1)	10.0 (1)
悪寒	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)	30.0 (3)
背部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)	10.0 (1)
搔痒感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (3)	0 (0)
ほてり	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)
末梢冷感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)
発熱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)
回転性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)

% (例数)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（LP010 試験、CTD 5.3.5.2.1、実施期間 20■年■月～20■年■月）

妊娠 63 日以下の者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 18 施設で、母体保護法の遵守の下で実施された（目標症例数：120 例¹⁹⁾）。

主な選択基準は、妊娠 63 日以下（ミフェプリストン投与時点）の正常な子宮内妊娠が確認され、母体保護法に基づき人工妊娠中絶の適応となると判断された、18～45 歳の者とされた。

用法・用量は、ミフェプリストン 200 mg を経口投与し、ミフェプリストン投与後 36～48 時間に、ミソプロストール 800 µg をバツカル投与（200 µg 錠を左右の臼歯の歯茎と頬の間に 2 錠ずつ 30 分間静置した後、残った錠剤を飲み込む）することとされた。

また、ミソプロストール投与日のミソプロストール投与前に鎮痛剤を投与し、強い痛みが生じた場合には追加投与することとされた。ミソプロストール投与後 24 時間までに胎嚢排出が確認できない場合には外科的処置ができることとした。

19) ミフェプリストン及びミソプロストール投与時の人工妊娠中絶に関する既存の報告（N Engl J Med 1998; 338: 1241-7）を参考に、ミソプロストール投与後 24 時間までに人工妊娠中絶が成功した被験者の割合を 65%以上と仮定し、有意水準を両側 0.05、検出力を 0.9 とした場合、ミソプロストール投与後 24 時間までに人工妊娠中絶が成功した被験者の割合の両側 95%CI の下限が 50%を超えることを評価するために必要となる症例数は 114 例となり、中止及び脱落割合 5%を考慮して、目標症例数を 120 例とした。

なお、当該治験は、胎嚢排出の時期及び出血の経時的な推移を正確に評価するため、ミフェプリストン投与から人工妊娠中絶を確認するまで治験実施医療機関に入院する規定とされたが、特定の条件²⁰⁾を満たした場合は、ミフェプリストン投与後からミソプロストール投与の1～2時間前まで外出又は一時帰宅が可能とされた。また、退院後7日（許容範囲：+3日）にフォローアップ来院することとされた。

スクリーニングを受けた123例のうち、適格と判断された120例²¹⁾にミフェプリストンが投与された。この120例がFASとされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。治験薬投与後に治験を中止した被験者は4例であり、中止理由はいずれもミソプロストール投与後24時間以降の被験者の希望による外科的処置であった。

有効性について、主要評価項目は「ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後24時間まで²²⁾に人工妊娠中絶が成功した被験者の割合」とされた。人工妊娠中絶の成功は、経膈超音波検査により確認された胎嚢排出と定義され、長期で多量の出血又は持続する発熱と関連がない限り子宮内遺残物は許容された。なお、経膈超音波検査により胎嚢排出が確認されても、長期で多量の出血又は持続する発熱を伴う子宮内遺残物がある場合は、人工妊娠中絶の不成功とされた。

主要評価項目の結果は、表28のとおりであり、両側95%CIの下限值（87.3%）は事前に定められた基準値（50%）を上回った。

表28 ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後24時間までに人工妊娠中絶が成功した被験者の割合（FAS）

	本剤群（120例）
人工妊娠中絶が成功した被験者数	112例 ^{a, b}
人工妊娠中絶が成功した被験者の割合（% [両側95%CI]）	93.3 [87.3, 97.1] ^c

a：人工妊娠中絶が成功しなかった8例の内訳は、ミソプロストール投与後24時間までに胎嚢排出が確認できなかった5例、ミソプロストール投与後24時間までに胎嚢排出は確認されたが、子宮内容遺残に対する外科的処置が行われた3例であった。

b：2例は、ミフェプリストン投与からミソプロストール投与前までに人工妊娠中絶に成功し、ミソプロストールは投与されなかった（それぞれ、ミフェプリストン投与後39.40時間及び45.10時間に胎嚢排出が確認された。なお、1例（45.10時間）は一時外出から帰院したときの超音波検査までの時間である）。

c：Clopper-Pearsonの正確法

安全性について、有害事象の発現割合は、安全性解析対象集団で57.5%（69/120例）であり、その内訳は表29のとおりであった。

20) 以下の6つの条件を全て満たすこと。

- ① 治験実施医療機関は、重度の子宮出血が発現した場合に被験者の緊急治療に対応できるよう、いつでも再入院できる体制を構築すること
- ② 治験実施医療機関は、いつでも被験者からの連絡を受けられる体制を構築すること
- ③ 被験者は、外出又は一時帰宅時は、治験実施医療機関に1時間以内で来院できる地域にいること
- ④ 1時間に1枚以上のパッド（吸収量30 mL）がいっぱいになった場合には、直ちに治験実施医療機関に連絡することを被験者に指示するとともに、速やかに治験実施医療機関に来院させること
- ⑤ ④以外にも異常が認められた場合には、直ちに治験実施医療機関に連絡することを被験者に指示するとともに、適切な対応をとること。
- ⑥ 被験者のスクリーニング時のヘモグロビン値が10.0 g/mL以上であること。

21) 「ミフェプリストン投与日が妊娠63日以下の正常な子宮内妊娠」に適合しなかった1例、及び同意撤回した2例が除かれた。

22) ミソプロストール投与開始から24時間30分までとして実施された。

表 29 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	全体 (120 例)	ミフェプリストン投与から ミソプロストール投与前 (120 例)	ミソプロストール投与後 フォローアップ来院まで (120 例)
全体	57.5 (69)	18.3 (22)	52.5 (63)
下腹部痛	30.0 (36)	2.5 (3)	29.2 (35)
嘔吐	20.8 (25)	11.7 (14)	13.3 (16)
下痢	14.2 (17)	0 (0)	14.2 (17)
悪心	8.3 (10)	5.0 (6)	4.2 (5)
発熱	3.3 (4)	0 (0)	3.3 (4)
貧血	2.5 (3)	0 (0)	2.5 (3)
上咽頭炎	2.5 (3)	0 (0)	2.5 (3)
頭痛	2.5 (3)	0 (0)	2.5 (3)
悪寒	1.7 (2)	0 (0)	1.7 (2)
不完全人工流産	1.7 (2)	0 (0)	1.7 (2)
腹部不快感	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)
無力症	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)
胸痛	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)
アデノウイルス結膜炎	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)
膀胱炎	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)
サイトメガロウイルス感染症	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)
細菌感染	0.8 (1)	0.8 (1)	0 (0)
失血性貧血	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)
腹痛	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)
上腹部痛	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)
子宮内膜炎	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)
胃腸炎	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)
浮動性めまい	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)
振戦	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)
産褥子宮復古不全	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)
子宮筋緊張低下	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)
異常子宮出血	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)
子宮出血	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)
陰出血	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)
性器出血	0.8 (1)	0 (0)	0.8 (1)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は4例（子宮筋緊張低下・異常子宮出血、サイトメガロウイルス感染症・細菌感染、失血性貧血・不完全人工流産、子宮内膜炎各1例）に認められ、サイトメガロウイルス感染症・細菌感染はミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に、それ以外の有害事象はミソプロストール投与後フォローアップ来院までに認められた。これらのうち、失血性貧血及び不完全人工流産は、ミソプロストールとの因果関係がありと判断された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）のデザインについて

申請者は、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）のデザインについて、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）に組み入れる被験者の妊娠期間をミフェプリストン投与時点で妊娠 63 日以下としたことの妥当性は、以下のように考える。妊娠 63 日以下の者を対象に、ミフェプリストン 200 mg の経口投与後にミソプロストールを投与したときの人工妊娠中絶の有効性を評価した 87 試験（計 45528 例）の

システマティックレビューで、人工妊娠中絶の不成功割合は、ミソプロストール 800 µg 以上の用量をバツカル投与した場合は 3.2%であった (Contraception 2013; 87 :26-37)。また、妊娠 63 日以下の者を対象に、ミフェプリストン 200 mg 経口投与後にミソプロストール 800 µg をバツカル投与したときの人工妊娠中絶の有効性を検討した市販後臨床試験において人工妊娠中絶の成功割合は 95.16%であり、妊娠 63 日以下の者に対するミフェプリストン 200 mg の経口投与後にミソプロストール 800 µg をバツカル投与する用法・用量が有効かつ安全であると結論づけていた (Aust NZ J Obstet Gynaecol 2017; 1-6)。以上のように、妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶において、ミフェプリストン 200 mg の経口投与後にミソプロストール 800 µg をバツカル投与する用法・用量の有効性及び安全性が多く報告によって裏付けられていたことに加え、ミフェプリストン 200 mg の経口投与後にミソプロストール 800 µg をバツカル投与する用法・用量は、加国及び豪州では、妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶に係る効能・効果で承認されており、WHO ガイダンス 2012 でも妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶の方法として推奨されていたことを踏まえると、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) に組み入れる被験者の妊娠期間をミフェプリストン投与時点で妊娠 63 日以下としたことは妥当である。

また、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) の主要評価項目を「ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後 24 時間までに人工妊娠中絶が成功した被験者の割合」とし、両側 95%CI の下限値が 50%を超えることで、本剤の有効性を評価したことは、以下の点を考慮すると、ミソプロストール投与後 24 時間のうちに人工妊娠中絶が達成されれば、本邦での使用に際して臨床的意義があり、その割合が 50%以上であれば、現在の本邦の医療現場にも妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶の方法の選択肢の一つとして十分に受け入れられると考え、妥当と考えた。

- ・ 現在、本邦における妊娠 12 週未満の者に対する人工妊娠中絶は、日帰りの外科的処置により実施されている状況であること。
- ・ ミフェプリストンとミソプロストールによる妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶に関する多くの海外臨床試験等では、ミソプロストール投与後 1~2 週間の人工妊娠中絶の成功割合が概ね 90%前後であることを報告している (Obstet Gynecol 2008; 112: 1303-10, Contraception 2011; 83: 410-7 等)。これらの報告のうち、人工妊娠中絶の成功割合の経時的な推移が把握できる報告は極めて限られたが、経時的な推移が示された報告 (N Engl J Med 1998; 338: 1241-7) では、ミフェプリストン 600 mg の経口投与の 2 日後にミソプロストール 400 µg を経口投与する用法・用量で実施されており、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) の用法・用量とは異なるものの、ミソプロストール投与後 24 時間までの人工妊娠中絶の成功割合は 64.0% (1290/2015 例) で、このうち大部分の症例はミソプロストール投与後 3~4 時間以内に人工妊娠中絶が成功していたこと。
- ・ 妊娠 63 日以下の者を対象にミフェプリストン 200 mg 又は 600 mg の経口投与の 48 時間後にミソプロストール 600 µg を経口投与した無作為化比較試験では、人工妊娠中絶の成功割合が同程度であったこと (Hum Reprod 1993; 8: 1502-5)、妊娠 63 日以下の者を対象に、ミフェプリストン 200 mg の経口投与後にミソプロストールを投与したときの人工妊娠中絶の有効性を評価した 87 試験 (計 45528 例) のシステマティックレビューでは、人工妊娠中絶の不成功割合は、ミソプロストール 400 µg を経口投与した場合は 7.9%、ミソプロストール 800 µg 以上の用量をバツカル投与した場合は 3.2%と、ミソプロストール 800 µg 以上の用量をバツカル投与したときの方が人工妊娠中絶の成功割合はやや高い傾向はあるものの、大きくは異ならなかったこと (Contraception 2013; 87 :26-37) を踏まえると、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) の計画において、上記のミソプロストール投与後 24 時間までの人工妊娠中絶の成功割合を参考にすることは可能と考えたこと。

- ・ 本邦で妊娠 12 週未満の者に対する人工妊娠中絶の方法として実施されている外科的処置は、成功割合は高いものの手術中の子宮穿孔による開腹手術や麻酔による合併症を伴う場合が稀にあること、薬剤による人工妊娠中絶は外科的処置が実施しにくい早い妊娠週数でも実施可能であること等のそれぞれの特徴を考えると、薬剤投与後 24 時間以内の人工妊娠中絶の成功割合が 50%以上なのであれば、現在の日本の医療現場にも人工妊娠中絶方法の選択肢の一つとして十分に受け入れられる旨の日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会及び女性医療ネットワークに所属する産婦人科医で構成された本剤の開発に係るアドバイザリーボードの見解。

なお、人工妊娠中絶の成功は、「経膈超音波検査による胎嚢排出の確認」と定義した。外科的処置、薬剤による人工妊娠中絶のいずれも、経膈超音波検査で胎嚢排出が確認されても子宮内容遺残は認められることはあるが、遺残した子宮内容物を除去するための外科的処置はせずに経過観察され、長期で多量の出血や子宮内感染が生じた場合に外科的処置が行われること、Linepharma International Ltd がメキシコで実施した臨床試験（1.1.4 試験）においても、子宮内遺残物があっても、長期で多量の出血や子宮内感染が生じて外科的処置を行った場合にのみ不成功と扱っていることを踏まえ、子宮内遺残物は長期で多量の出血又は持続する発熱を伴う場合を除いて許容した。また、人工妊娠中絶の不成功は、外科的処置が必要となることを考慮して、「経膈超音波検査により胎嚢排出が確認されなかった場合」、又は「経膈超音波検査により胎嚢排出が確認されても長期で多量の出血又は持続する発熱を伴う子宮内遺残物が認められた場合」と定義した。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）に組み入れた被験者の妊娠期間を妊娠 63 日以下としたことは、ミフェプリストンが初めて 1988 年に仏国で承認されたときの効能・効果は妊娠 49 日以下の人工妊娠中絶であり、妊娠期間が長くなるにつれてミフェプリストン及びミソプロストールによる人工妊娠中絶の成功割合が低くなる傾向を示した報告（N Engl J Med 1998; 338: 1241-7）もあるものの、上記の申請者の説明に加え、ミフェプリストン 200 mg の経口投与後にミソプロストール 800 µg をバツカル投与する用法・用量について、海外で承認されている製剤の効能・効果や本邦での開発時点の WHO ガイダンス 2012 で推奨されている妊娠期間は妊娠 63 日以下であったことを踏まえると、妥当と判断する。

国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）における主要評価項目を「ミソプロストール投与後 24 時間までに人工妊娠中絶が成功した被験者の割合」としたことは、現在、本邦では、妊娠 12 週未満の者に対する人工妊娠中絶は、入院を要さない外科的処置により数時間で人工妊娠中絶を達成できることを考慮すると、新たな人工妊娠中絶の選択肢が本邦の医療現場に提供されても、その達成に外科的処置と比べて相当長い時間を要するのであれば、新たな選択肢のメリットは外科的処置と比較して相対的に小さくなる可能性があるとの見地からは妥当と判断する。また、申請用法・用量とは異なる用法・用量で投与したときの報告（N Engl J Med 1998; 338: 1241-7）ではあるものの、ミフェプリストン及びミソプロストールの投与により、ミソプロストール投与後 24 時間までに一定程度の割合で人工妊娠中絶が達成できることから妥当である。

ミソプロストール投与後 24 時間までに胎嚢排出が確認できれば、子宮内容遺残があっても人工妊娠中絶を成功としたことは、海外臨床試験においても、長期で多量の出血又は持続する発熱を伴う場合を除いて子宮内遺残物は許容されていた旨の申請者の説明に加え、本邦の医療現場において、妊娠 12 週未満の稽留流産、不全流産及び進行流産は、子宮内容物の自然排出を待機する管理方針も選択肢の一つで

あり、中等量出血が持続する場合や子宮内感染を併発した場合に外科的治療（子宮内容除去術）の施行を考慮する旨記載されていること（産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局;2020. p111-4）を踏まえると妥当といえる。また、ミソプロストール投与後 24 時間までに胎嚢排出を確認した場合でも、長期で多量の出血又は持続する発熱を伴う子宮内遺残物が認められた場合には、人工妊娠中絶に対する外科的処置と同様の侵襲性を有する子宮内容除去術が施行されることを考慮して保守的に人工妊娠中絶の不成功と扱うことは妥当と判断する。

主要評価項目の両側 95%CI の下限値が 50%を超えることを確認することにより本剤の有効性を評価したことについては、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）における人工妊娠中絶の不成功の定義に相当する、外科的処置（搔爬法）後に追加の外科的処置が必要だった症例の割合は、本邦で 2.4%（BMC pregnancy and Childbirth 2020; 20: 695）と報告されており、本邦における外科的処置による人工妊娠中絶の成功割合は概ね 100%であるが、薬剤による人工妊娠中絶では外科的処置のデメリットを回避できる可能性があることを考慮し、主要評価項目の評価の基準値を外科的処置による人工妊娠中絶の成功割合として想定される値（概ね 100%）より低い値とすることは可能と判断する。一方で、外科的処置に対してどの程度まで低い値であっても、本邦で臨床的に意義がある有効性があると判断できるかについて、コンセンサスは形成されていないこと、並びにミフェプリストン及びミソプロストールを用いた人工妊娠中絶は、国際的に標準的な薬剤による人工妊娠中絶の方法の一つとして確立しているが、その有用性を検討した海外臨床試験に係る公表文献の大半は、ミソプロストール投与後 1～2 週間の人工妊娠中絶の成否が報告されており、設定した主要評価項目に関する情報は限られていたことを考慮すると、申請者が本剤の開発において助言を得ることとした複数の産婦人科医で構成されるアドバイザリーボードの見解も参考に、本剤の有効性の評価の基準値を設定したことはやむを得ないと判断する。その上で、各人工妊娠中絶の方法の特徴から薬剤投与後 24 時間以内に人工妊娠中絶の成功割合が 50%以上であれば、本邦の医療現場で受け入れられる旨のアドバイザリーボードの見解に加え、ミソプロストール投与後 24 時間までの人工妊娠中絶の成功割合（64.0%）（N Engl J Med 1998; 338: 1241-7）を考慮すると、主要評価項目について両側 95%CI の下限値が 50%を超えることを確認することにより本剤の有効性を評価する計画としたことに一定の妥当性はあると判断する。

ただし、海外臨床試験に係る公表文献によると、ミソプロストール投与後 1～2 週間の人工妊娠中絶の成功割合は概ね 90%前後となり（Obstet Gynecol 2008; 112: 1303-10、Contraception 2011; 83: 410-7 等）、海外ではこれらの結果に基づき、ミフェプリストン及びミソプロストールを用いた人工妊娠中絶が標準的な薬剤による人工妊娠中絶の方法の一つとされていると見受けられることを踏まえ、本剤の有効性は、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）の主要評価項目の両側 95%CI の下限値が 50%を超えることに加え、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）の主要評価項目の点推定値の結果や有効性の経時的推移等が海外の結果と比べて遜色ないかも検討して、総合的に評価することが適切である（7.R.1.2 参照）。

7.R.1.2 有効性の評価について

申請者は、妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶に関する本剤の有効性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）の主要評価項目である「ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後 24 時間までに人工妊娠中絶が成功した被験者の割合」は表 28 のとおりであり、両側 95%CI の下限値（87.3%）は、事前に定めた評価基準である 50%を上回った。人工妊娠中絶が不成功とされた 8 例の内訳は、ミソプロストール投与後 24 時間までに胎嚢排出が確認されなかった 5 例（1 例はミソプロストール投与後 48 時間までに胎嚢排出が確認されたものの子宮内膜炎により外科的処置が行われ、4 例

はミソプロストール投与後 24 時間を経過した後に被験者の希望により外科的処置が実施され試験を中止した（それぞれミソプロストール投与後 24.58、25.45、25.53 及び 26.30 時間の時点で外科的処置が実施された）の他、ミソプロストール投与後 24 時間までに胎嚢排出が確認されたが、長期で多量の出血又は持続する発熱と関連すると判断された子宮内遺残物のために外科的処置が行われた 3 例であった。

国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）の副次評価項目としたミフェプリストン投与後 4 時間毎の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合について、ミソプロストール投与後 24 時間間の間の分布は表 30 のとおりであり、ミソプロストール投与後 4 時間までが最も高く、次いで、ミソプロストール投与後 4 時間から 8 時間までが高かった。ミソプロストール投与後から 24 時間間に人工妊娠中絶が成功に至った 110 例におけるミソプロストール投与から人工妊娠中絶成功までの時間の中央値（最小値、最大値）は、3.825 (0.83、24.12) 時間であった。なお、ミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に人工妊娠中絶が成功した被験者の割合（1.7% (2/120 例)）と、海外臨床試験における同割合（1.3～7%）（BJOG 2003; 110: 808-18、Contraception 2000; 62: 125-30 等）に大きな違いはなく、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）の該当する 2 例の胎嚢排出の確認時期は、それぞれミフェプリストン投与後 39.40 時間又は 45.10 時間²³⁾であった。また、人工妊娠中絶が不成功とされたがミソプロストール投与後 48 時間までに胎嚢排出が確認された 1 例の胎嚢排出が確認された時間はミソプロストール投与後 47.53 時間であった。

表 30 ミソプロストール投与後 4 時間毎の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合（FAS）

ミソプロストール投与後の時間 (時間)	成功割合 % (例数)
ミソプロストール投与前	1.7 (2)
0-4	61.7 (74)
4-8	26.7 (32)
8-12	1.7 (2)
12-16	0 (0)
16-20	0 (0)
20-24	1.7 (2)

国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）の副次評価項目として評価した Kaplan-Meier 法により推定したミフェプリストン投与後 360 時間までの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合 [両側 95%CI] は 93.8 [86.8, 97.1] %、ミソプロストール投与後 360 時間までの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合 [両側 95%CI] は 93.2 [86.6, 96.6] %であり、当該試験で推定された人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は、Linepharma International Ltd がメキシコで実施した臨床試験（1.1.4 試験）（94.9%）や海外臨床試験に係る公表文献におけるミソプロストール投与後 1～2 週間の人工妊娠中絶の成功割合（概ね 90%前後）と大きく異ならなかった。

なお、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）では、ミソプロストール投与後 24 時間以降も含めて胎嚢排出は確認されたものの外科的処置が行われた被験者が 3.3% (4/120 例) 認められたが、海外臨床試験において、妊娠 63 日以下の者にミフェプリストン 200 mg 経口投与後にミソプロストール 400 µg を経口投与する人工妊娠中絶実施後の不完全人工流産のために外科的処置を要した割合 (3.4%、両側 95%CI [2.3, 4.9]%) と同等であった (Br J Obstetr Gynecol 2000; 107: 524-30)。

さらに、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）の主要評価項目について、年齢（29 歳以下、30 歳以上）、妊娠期間（42 日以下、43～49 日、50～56 日、57～63 日）、出産歴（初産婦、経産婦）、出産回数及び人工

23) 一時外出から帰院したときの超音波検査までの時間。

妊娠中絶の既往（あり、なし）の部分集団解析を行った結果は表 31 のとおりであった。

表 31 背景別のミフェプリストン投与からミソプロストール投与後 24 時間までに人工妊娠中絶が成功した被験者の割合 (FAS)

部分集団		人工妊娠中絶が成功した被験者の割合 (%)	両側 95%CI
年齢	29 歳以下	94.4 (68/72)	86.4, 98.5
	30 歳以上	91.7 (44/48)	80.0, 97.7
妊娠期間	42 日以下	83.3 (10/12)	51.6, 97.9
	43～49 日	94.6 (35/37)	81.8, 99.3
	50～56 日	94.9 (37/39)	82.7, 99.4
	57～63 日	93.8 (30/32)	79.2, 99.2
	初産婦 (0 回)	93.7 (59/63)	84.5, 98.2
出産歴・出産回数	経産婦	93.0 (53/57)	83.0, 98.1
	1 回	100 (14/14)	76.8, 100.0
	2 回	91.3 (21/23)	72.0, 98.9
	3 回	86.7 (13/15)	59.5, 98.3
	4 回	100 (3/3)	29.2, 100.0
	5 回	100 (2/2)	15.8, 100.0
人工妊娠中絶の既往	あり	93.9 (31/33)	79.8, 99.3
	なし	93.1 (81/87)	85.6, 97.4

% (例)、Clopper-Pearson の正確法を用いて両側 95%CI を算出

妊娠期間 43 日以上の各部分集団（43～49 日、50～56 日、57～63 日）と比較して、妊娠期間 42 日以下の部分集団では 83.3%とミソプロストール投与後 24 時間までの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合が低かったが、当該集団の評価例数が他の妊娠期間集団と比べて少なかったことが影響したと考えた。また、年齢（29 歳以下、30 歳以上）、出産歴（初産婦、経産婦）、出産回数、人工妊娠中絶の既往（あり、なし）の部分集団の比較では、ミソプロストール投与後 24 時間までの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合に大きな違いはなかったが、本剤とは異なる用法・用量であるものの、海外において、ミフェプリストン投与後にミソプロストールを投与する人工妊娠中絶について、経産婦では出産回数が増えることで有効性が減少する傾向があることが報告されていることから（Hum Reprod 2001; 16 :67-71、Eur J Contracept Reprod Health Care 2008; 13: 404-11）、出産回数が多い女性では有効性が低下する可能性があることについて情報提供を行う。

以上より、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）の結果から、妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶に関する本剤の臨床的に意義のある有効性は示されたと考える。しかしながら、本剤による人工妊娠中絶の成功割合は 100%ではないこと、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）ではほとんどの被験者はミソプロストール投与後 24 時間までに人工妊娠中絶に成功していたこと、及び海外の添付文書ではミフェプリストン投与から一定の期間後（加国では 7～14 日後、豪州では 14～21 日後）に来院させるよう注意喚起していることも踏まえ、本剤による人工妊娠中絶を行った際には、ミソプロストール投与後遅くとも 1 週間を目処に胎嚢排出等を超音波検査にて確認するための来院が必要と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）において、主要評価項目であるミフェプリストン投与からミソプロストール投与後 24 時間までに人工妊娠中絶が成功した被験者の割合（表 28）について、両側 95%CI の下限値（87.3%）は、事前に定められた評価基準である 50%を上回った。このことに加え、ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後 24 時間までに人工妊娠中絶が成

功した被験者の割合の点推定値 (93.3%) も考慮すると、本剤の人工妊娠中絶に関する有効性は、本邦における外科的処置による人工妊娠中絶の成功割合として想定される値 (概ね 100%) には至らないが、本邦の医療現場に受け入れられる程度には達していると判断できる。

副次評価項目とされたミフェプリストン投与後 4 時間毎の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合 (表 30) は、ミソプロストール投与後 4 時間まで、ミソプロストール投与後 4 時間から 8 時間までの順に高く、大半の被験者はミソプロストール投与後 8 時間までに人工妊娠中絶が成功しており、ミソプロストール投与後 24 時間の間の時期別の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は海外臨床試験 (N Engl J Med 1998; 338: 1241-7) と同様であった。また、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) におけるミフェプリストン投与からミソプロストール投与後 24 時間までに人工妊娠中絶が成功した被験者の割合の点推定値 (93.3%) は、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) 計画時に参考とした海外臨床試験 (N Engl J Med 1998; 338: 1241-7) を含む海外臨床試験に係る公表文献のミソプロストール投与後 1~2 週間の人工妊娠中絶の成功割合 (概ね 90%前後) と大きく異ならなかった。なお、国内第Ⅲ相試験 (LP001 試験) 計画時に参考とした海外臨床試験 (N Engl J Med 1998; 338: 1241-7) におけるミソプロストール投与後 24 時間までの人工妊娠中絶の成功割合 (64.0%) と国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) の主要評価項目の点推定値 (93.3%) には乖離があったことについては、海外臨床試験 (N Engl J Med 1998; 338: 1241-7) では人工妊娠中絶の成功例の中に成功した時期が不明の症例が一定数おり、全例で胎嚢排出の時期が把握できた国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) とのデザインの違いにより成功割合に乖離が生じた可能性が挙げられる。

また、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) において人工妊娠中絶が不成功であった被験者のうち、ミソプロストール投与後 24 時間以降も含め胎嚢排出は確認されたものの、外科的処置が行われた被験者は 4 例認められたが、その発現割合 (3.3%) は、対象となる妊娠期間やミソプロストールの用法・用量が異なる海外の文献 (Br J Obstetr Gynecol 2000; 107: 524-30) での値 (3.4%) との比較ではあるが、特段高い傾向を示していないことを踏まえると、本剤の有効性が不十分であることを示唆するものではないと判断する。

以上より、妊娠 63 日以下の日本人に対する人工妊娠中絶に関する本剤の有効性は、既に人工妊娠中絶を目的として標準的な方法の一つとして臨床で使用されている海外において外国人で認められている有効性と同程度であり、海外同様、本邦においても臨床的に受け入れられ得るものと判断できる。

加えて、年齢、妊娠期間、出産歴・出産回数及び人工妊娠中絶の既往別の部分集団におけるミフェプリストン投与からミソプロストール投与後 24 時間までに人工妊娠中絶が成功した被験者の割合 (表 31) に、全体集団の結果と異なる傾向を示す結果はなく、妊娠 63 日以下の者のうち、上記の背景がそれぞれ異なる場合であっても、人工妊娠中絶に関する本剤の有効性は得られるものと判断するが、申請者が説明した出産回数が増えることで有効性が減少する傾向があるとの報告 (Hum Reprod 2001; 16: 67-71、Eur J Contracept Reprod Health Care 2008; 13: 404-11) は、医療従事者及び本剤の投与を受ける者に適切に情報提供することが妥当と判断する。

以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) の結果から、妊娠 63 日以下の日本人に対する人工妊娠中絶に関する本剤の臨床的意義のある有効性が示されたと判断する。ただし、本剤は、投与全例で胎嚢排出が達成されるものではなく、胎嚢排出が達成されたとしても子宮内遺残物の状況によっては外科的処置を要する場合もあることから、本剤投与後の胎嚢排出等の状態を超音波検査で確認する必要があり、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) における人工妊娠中絶の成功時期に関する結果、並びに海外の添付文書における本剤投与後の来院の注意喚起を踏まえると、遅くともミソプロストール投与後 1 週間を目途に超音波検査による胎嚢排出等の確認を行う規定を設けることは妥当と判断する。

7.R.2 安全性について

申請者は、海外では外来でミフェプリストン及びミソプロストールが使用されており、本邦でも外来で本剤を使用することを想定し、本邦における承認後の本剤の使用方法について、以下のように説明し、本剤の安全性について、本剤を外来で使用することを念頭に置いたリスク最小化策とともに説明した。

- ・ 母体保護法において人工妊娠中絶は母体保護法指定医師が実施できるとされていることから、ミフェプリストン及びミソプロストールそれぞれの投与は、母体保護法に則り、医療機関で、母体保護法指定医師が、その面前で、人工妊娠中絶の適応となる者に服用させることで行う。
- ・ ミソプロストール投与後、遅くとも1週間を目処に、本剤の投与を受けた者に処方医療機関に来院させ、超音波検査により胎嚢排出等の状態を確認する（7.R.1.2 参照）。

機構は、以下の検討を踏まえ、提出された臨床試験で発現した有害事象及び海外で報告されている副作用について適切な注意喚起が行われ（7.R.2.1 参照）、本剤の使用に際して注意すべき事象である子宮出血、感染症及び下腹部痛に関連する有害事象について適切なリスク最小化策を講じた上で、それらが遵守されれば（7.R.2.2～4 参照）、妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶における本剤の安全性は、外来での使用であっても臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能であり、認められた有効性（7.R.1 参照）を考慮すると臨床的に許容可能と判断する。

7.R.2.1 国内臨床試験で発現した有害事象及び海外で報告されている副作用について

申請者は、国内臨床試験で発現した有害事象について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）における有害事象の発現割合は表 29 のとおりで、主に認められた事象は、下腹部痛、嘔吐、下痢及び悪心であり、Linepharma International Ltd がメキシコで実施した臨床試験（1.1.4 試験）で認められた主な有害事象の種類と同様であった。また、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）で発現した有害事象の重症度について、重度は3例4件（下腹部痛、サイトメガロウイルス感染症・細菌感染、子宮内膜炎）に認められたが、その他に認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は4例7件（子宮筋緊張低下・異常子宮出血、サイトメガロウイルス感染症・細菌感染、失血性貧血・不完全人工流産（胎盤遺残）、子宮内膜炎）に認められた。ミソプロストールの投与中止に至った有害事象は認められなかった。また、有害事象の転帰について、死亡又は後遺症ありはなく、未回復は、上咽頭炎及び貧血各1例であったが、いずれも本剤との因果関係は否定されており、その他の事象はいずれも軽快又は回復であった。

以上のように、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）では、妊娠 63 日以下の者に対する本剤による人工妊娠中絶の忍容性は良好であった。

国内第Ⅰ相試験（LPI001-01 試験、LPI001-02 試験、LPI002-01 試験及び LPI002-02 試験）で認められた有害事象は、それぞれ表 24～27 のとおりであり、重度の有害事象又は重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は LPI002-02 試験でミソプロストール 400 µg 投与時の外国人 1 例（下腹部痛、悪心及び異常感）に認められ、いずれの事象も治験薬と因果関係ありと判断された。有害事象の転帰について、死亡又は後遺症ありは認められず、未回復は LPI001-01 試験で膀胱炎・血中 CK 増加 1 例（ミフェプリストン 400 mg 群）及び注射部位知覚異常 1 例（ミフェプリストン 600 mg 群）、並びに LPI002-02 試験で頭痛 1 例（ミソプロストール 200 µg 投与時の外国人）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、その他の事象はいずれも軽快又は回復であった。これらのことから、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）で確認された安全性プロファイルに対して、特筆すべき安全性上の問題は、いずれの国内第Ⅰ相試験でも認められなかった。

以上のことから、本剤の安全性プロファイルは外国人と同様に日本人においても許容できるものと考えられる。

機構は、海外でミフェプリストン及びミソプロストールを人工妊娠中絶に使用した症例で報告されている副作用のうち、本剤で注意喚起すべき事象がないのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外で、重篤な皮膚障害として、ミフェプリストンとの因果関係が否定できない中毒性表皮壊死融解症の報告（J Am Acad Dermatol 1996; 35: 112）、また、EMAによれば、ミフェプリストンとの因果関係が否定できない急性汎発性発疹性膿疱症が 2 症例集積している（https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/mifepristone-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002060/202005_en.pdf（最終確認日：2022年9月30日））。2022年4月15日までに申請者が収集した安全性情報¹⁰⁾の中では、これらの事象に関する報告は含まれておらず、発現割合は高くはないと考えるが、海外の添付文書ではこれらの重篤な皮膚障害について注意喚起していることを踏まえ、本邦での本剤の使用にあたってはこれらの副作用の発現について注意喚起を行う。また、ミソプロストールとの因果関係が否定できない脳梗塞、心筋梗塞及び急性冠症候群を発現した症例に関する文献（Clin Neurol Neurosurg 2008; 110: 529-31、J Obstet Gynaecol 2020; 41: 310-1 等）が公表されており、2022年4月15日までに申請者が収集した安全性情報¹⁰⁾の中では、心筋梗塞が1例あったが、脳梗塞や急性冠症候群に関連する事象はなかった。以上を踏まえると、これらの事象は発現するとしても非常に稀であると考えられ、本剤の臨床使用において大きな問題となることはないもの、いずれの報告もミソプロストールとの投与は否定できないものであることを踏まえ、本邦での本剤の使用にあたってはこれらの副作用の発現について注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。本剤の使用に際して注意すべき有害事象である子宮出血、感染症及び下腹部痛については、それぞれ次項以降で詳細に検討する（7.R.2.2～7.R.2.4 参照）。また、外科的処置が行われた有害事象は4例に認められ、その内訳は、不完全人工流産3例、子宮内膜炎1例であり、稽留流産、不全流産、進行流産が生じた症例に対する外科的処置の目的は子宮出血及び感染症の管理であること（産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p111-4）を踏まえると、不完全人工流産の管理については子宮出血及び感染症とあわせて検討することが妥当と判断する。

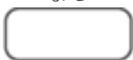
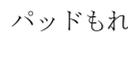
子宮出血、感染症、下腹部痛以外の有害事象について、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）で5%以上に認められた有害事象は、嘔吐、下痢及び悪心であり、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）の有害事象の発現状況は、申請者が提出した海外臨床試験（1.1.4 試験）での発現状況と同様であった。また、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）及び国内第Ⅰ相試験（LPI001-01 試験、LPI001-02 試験、LPI002-01 試験及びLPI002-02 試験）で発現した子宮出血、感染症、下腹部痛以外の事象はいずれも軽度又は中等度であり、転帰が、死亡や後遺症に至った有害事象はなく、未回復であった有害事象は認められたものの、いずれもミフェプリストン及びミソプロストールとの因果関係は否定されていることを踏まえると、国内臨床試験で認められた子宮出血、感染症、下腹部痛以外の事象が本剤の臨床使用に際して大きな問題となるものではないと判断する。また、国内臨床試験では認められていないが、海外における副作用報告等を踏まえると、中毒性表皮壊死融解症及び急性汎発性発疹性膿疱症等の重度の皮膚障害、並びに脳梗塞、心筋梗塞及び狭心症の発現について注意喚起を行うことは妥当と判断する。

7.R.2.2 子宮出血について

申請者は、子宮出血に関連する有害事象の発現について、以下のように説明した。本剤投与後は子宮出血が全例で認められることから、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）では、全被験者から modified PBAC スコア（表 32）を収集²⁴⁾してミフェプリストン投与からの経時的な推移を含めた子宮出血プロファイルを評価した。

国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）は、胎嚢排出の時期及び出血の経時的な推移を正確に評価するために、ミフェプリストン投与から人工妊娠中絶を確認するまで治験実施医療機関に入院する規定で実施したが、特定の条件²⁰⁾を満たした場合は、ミフェプリストン投与後からミソプロストール投与の1～2時間前まで外出又は一時帰宅を可能とした。ただし、上述の評価を正確に行うこと、及び国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）は日本人に対して初めて妊娠中絶薬を用いる臨床試験であることを考慮して、ミフェプリストン及びミソプロストールの海外添付文書で医療機関に連絡する目安として記載されている「2 時間にわたって1時間あたり2枚のパッドがいっぱいになる程度の重度の出血」よりも厳しい「1時間に1枚以上のパッド（吸収量 30 mL）がいっぱいになる程度の重度の出血」が、外出又は一時帰宅時に認められた場合には被験者は速やかに帰院する規定で実施した（7.2.1 参照）。

表 32 modified PBAC スコア^a

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

a: 月経血量 80 mL (アルカリヘマチン法) は、PBAC スコア合計点 100 点に相当するとの報告があるが (Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 734-9)、人工妊娠中絶時の出血には、月経時の出血に含まれる子宮体組織液、腔液、頸管粘液、子宮内膜の崩壊した組織片等に加えて、絨毛組織や羊水も含まれるため、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）で用いた modified PBAC スコアは、当該報告における PBAC スコアと同量の出血量を反映したものではない。

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

国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）の結果、ミフェプリストン投与からフォローアップ完了時までまでに全ての被験者で子宮出血が認められ、ミフェプリストン投与からミソプロストール投与前までに出血が認められた被験者の割合は 60.8% (73/120 例)、ミソプロストール投与後に初めて出血が認められた被験者の割合は 39.2% (47/120 例) であり、出血の発現時間及び持続時間は、表 33 のとおりであった。また、ミフェプリストン及びミソプロストール投与後の modified PBAC スコアの経時的推移は表 34、胎嚢排出確認前後の modified PBAC スコアの経時的推移は表 35 のとおりであり、ミソプロストール投与後、又は胎嚢排出前後で高いスコアであり、当該時期に出血量が最も多いことが示された。

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

表 33 出血の発現時間及び持続期間

	例数	平均値±標準偏差	中央値（最小値、最大値）
ミフェプリストン投与から出血発現までの時間（時間） ^a	120	34.362±12.2623	38.375（0.08、56.48）
ミソプロストール投与から出血発現までの時間（時間） ^a	47 ^b	2.426±2.0530	2.267（0.05、13.53）
出血の持続時間（時間） ^c	120	614.860±392.7503	488.400（139.25、2392.48）

a：ミフェプリストン又はミソプロストール投与から、被験者が日誌に記録した modified PBAC スコアに最初に 1 以上の数字が確認された日時までを算出した。

b：ミソプロストール投与後に出血が最初に発現した被験者のみを算出対象とした。

c：被験者が日誌に記録した modified PBAC スコアに最初に 1 以上の数字が確認された日時から、フォローアップ完了時までの最も遅い 1 以上の数字が確認された日時まで、又はフォローアップ完了時に出血が継続していた場合は被験者が電話で連絡した出血が止まった日までを算出した。

表 34 ミフェプリストン及びミソプロストール投与後の modified PBAC スコアの経時的推移^a

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

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

—：該当データなし

表 35 胎嚢排出確認前後の modified PBAC スコアの経時的推移^a

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

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

ミフェプリストン投与からフォローアップ完了時までの modified PBAC スコアの合計値が 500 以上となった症例は 8 例 (modified PBAC スコア 505～1597) であり、そのうち、子宮出血に関連する有害事象が報告された症例は 1 例 (modified PBAC スコア 956) であった。当該症例は、ミフェプリストン投与 2 日後 (ミフェプリストン投与後 45.25 時間 / ミソプロストール投与後 3.30 時間) に胎嚢排出が確認され、ミフェプリストン投与 9 日後のフォローアップ来院時に認められた子宮内容遺残に対して子宮収縮剤が処方されたが、ミフェプリストン投与 16 日後に失血性貧血及び膣出血が認められた。ミフェプリストン投与 56 日後に月経 2 日目程度の出血が継続しており不完全人工流産 (胎盤遺残) と判断され、ミフェプリストン投与 59 日後に外科的処置が実施された。当該症例の modified PBAC スコアの 1 日合計値は、胎嚢排出が確認されたミフェプリストン投与 2 日後は 91 であったのに対し、ミフェプリストン投与日の 9 日後及び 16 日後は 294 及び 222 であり、modified PBAC スコアの推移からも子宮内容遺残に起因した出血が確認できた。残りの 7 例は、いずれも、ミフェプリストン投与 2 日後に胎嚢排出を認めたが、胎嚢排出以降の経時的な出血パターンに特定の傾向は認められず、胎嚢排出確認後 2 週間以内に子宮出血に対する処置を要することなく modified PBAC スコアが低下した。なお、7 例中 3 例でヘモグロビン値の低下が認められたが、いずれも一過性で処置はなされなかった。

国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) では、子宮出血については治療を要するもの又は治験担当医師が異常な出血と判断した場合に有害事象とした。国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) における子宮出血に関連する有害事象²⁵⁾ の発現割合は 5.0% (6/120 例) であり、その内訳は、貧血 2.5% (3/120 例)、失血性貧血、異常子宮出血、子宮出血、膣出血及び性器出血が各 0.8% (1/120 例) であった。これらの事象はいずれもミソプロストール投与後に発現が認められ、失血性貧血、子宮出血及び膣出血はミソプロストールと因果関係ありと判断された。また、これらの有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。これらの有害事象の転帰は、1 例 (貧血) は未回復であったものの、軽度の貧血であり処置は不要と判断され、治験担当医師は被験者の安全性に問題はないと判断してフォローアップを完了した症例であり、その他の 5 例はいずれも回復であった。なお、転帰が回復であった 5 例は、有害事象に対する処置として、子宮収縮剤投与、細胞外液の補充及び外科的処置、並びに鉄剤投与がなされていたが、いずれも本邦の

25) MedDRA PT に「出血」に関する言葉が含まれる事象、並びに出血に起因すると考えられる「貧血」及び「失血性貧血」。

現行の産婦人科診療における人工妊娠中絶、流産、出産に伴う子宮出血等の管理方法の範囲での対応であったと考える。

また、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）は、長期で多量の出血又は持続する発熱を伴う子宮内遺残物がある場合は、人工妊娠中絶の不成功と定義して実施し、当該規定により 3 例の不成功例が認められた（7.R.1.2 参照）。各症例の外科的処置に至った経緯はそれぞれ以下のとおりであり、本剤投与下では、重度の子宮出血が起こりうることについて注意が必要と考える。

- ・ ミソプロストール投与後に胎嚢排出が確認されたが退院後も modified PBAC スコア高値が継続（退院翌日以降 1 日あたりの合計スコアの範囲 5～25（18 日間））し、性器出血が報告された症例で、子宮内容遺残に対して外科的処置が必要と判断し、ミフェプリストン投与 23 日後に外科的処置が実施された。
- ・ ミソプロストール投与後に胎嚢排出が確認されたが退院後も modified PBAC スコア高値で継続（退院翌日以降 1 日あたりの合計スコアの範囲 10～222（15 日間））し、失血性貧血及び膣出血が報告された症例で、子宮内容遺残に対して外科的処置が必要と判断し、ミフェプリストン投与 86 日後に外科的処置が実施された。
- ・ ミソプロストール投与後に胎嚢排出が確認され、子宮出血に関連する有害事象は報告されていないが、子宮内容遺残による継続する出血（退院翌日以降 1 日あたりの合計スコアの範囲 2～22（22 日間））がみられ、出血量が増加する可能性を考慮して、ミフェプリストン投与 25 日後に外科的処置が実施された。

機構は、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）において治験実施医療機関への連絡及び帰院を要する出血の程度に関する規定に該当して治験実施医療機関に帰院した症例の状況や海外における重篤な子宮出血の発現状況等を示した上で、当該内容を考慮した本剤による重大な子宮出血のリスクを最小化するための方策について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）において、ミフェプリストン投与後に外出又は一時帰宅した際に治験実施医療機関に帰院する条件とした「1 時間に 1 枚以上のパッド（吸収量 30 mL）がいっぱいになる程度の重度の出血」に合致した症例は 2 例認められ、各症例の子宮出血の経過はそれぞれ以下のとおりであり、いずれも子宮出血に対する処置はなされず、子宮出血に関連する有害事象は報告されなかった。

- ・ ミフェプリストン投与後 35.8 時間～36.3 時間の 30 分間で modified PBAC スコア 45 の子宮出血があり、帰院時の経膣超音波検査で胎嚢排出が確認された。試験期間中の modified PBAC スコアの合計値は 213 であり、modified PBAC スコアの 1 日合計値は、ミフェプリストン投与 1 日後及び 2 日後は 27 及び 116 であり、その後低下した。ミフェプリストン投与 10 日後のフォローアップ来院時にヘモグロビン値の低下が認められたものの、一過性で処置はなされなかった。
- ・ ミフェプリストン投与後 30.1 時間～31.0 時間の 55 分間で modified PBAC スコア 30 の子宮出血があり、帰院時の経膣超音波検査では胎嚢排出は確認されなかったが、その後胎嚢排出が確認された。試験期間中の modified PBAC スコアの合計値は 111 であり、modified PBAC スコアの 1 日合計値は、ミフェプリストン投与 1 日後及び 2 日後はそれぞれ 44 及び 23 であり、その後低下した。

また、海外の添付文書に医療機関に連絡する目安として記載がある「2 時間にわたって 1 時間あたり 2 枚のパッドがいっぱいになる程度の重度の出血」に該当する症例は、上記のミフェプリストン投与からフォローアップ完了時までの modified PBAC スコアの合計値が 500 以上かつ子宮出血に関連する有害

事象が報告された上記の1例のみであった。

2022年4月15日までに申請者が収集した安全性情報¹⁰⁾から特定した子宮出血に関連する有害事象²⁶⁾923例のうち、救急搬送（投与を受けた者が自らの判断で救急外来を受診した場合も含む）、外科的処置又は輸血が必要となった症例はそれぞれ131例、663例又は38例であり、そのような事象の発現は、2021年5月31日時点のLinepharma International Ltdのミフェプリストン製剤又はミフェプリストン及びミソプロストールのパック製剤の使用者数（約36万人）を踏まえると、非常に稀といえる。救急搬送された131例のうち、外科的処置のみがされた症例は70例、輸血のみがされた症例は4例、外科的処置と輸血がされた症例は12例であり、これらの症例を除く45例の処置内容は、腔内の血塊除去が6例、鎮痛剤・制吐剤・抗菌剤投与等の出血に対する直接治療ではない処置が9例、処置なしが11例、不明が19例であった。また、救急搬送された131例のうち、投与を受けた者が自らの判断で救急外来を受診したと考えられる症例は51例であり、そのうち外科的処置がされた症例は16例で、当該症例を除く35例の処置内容は、腔内の血塊除去が5例、鎮痛剤・制吐剤・抗菌剤投与等の出血に対する直接治療ではない処置が16例、処置なしが10例、不明が4例であった。救急搬送された131例の転帰の内訳は、死亡1例、回復65例、未回復6例、不明59例であり、死亡の1例は敗血症を発現した症例であった（7.R.2.3.参照）。救急搬送された時期は、ミフェプリストン投与後（ミソプロストール投与前）が5例、ミソプロストール投与後が114例、不明が12例であり、ミソプロストール投与後に救急搬送された114例におけるミソプロストール投与後から救急搬送された日までの日数の平均値は14.0日（中央値13日、範囲：0～84日）であった。外科的処置が必要となった663例の転帰の内訳は、回復504例、未回復1例、不明158例であった。外科的処置がされた時期は、ミフェプリストン投与後（ミソプロストール投与前）が3例、ミソプロストール投与後が631例、不明が29例であり、ミソプロストール投与後に外科的処置がされた631例におけるミソプロストール投与後から外科的処置日までの日数の平均値は29.3日（中央値：27日、範囲：0～120日）であった。輸血が必要となった38例の転帰の内訳は、回復28例、未回復1例、不明9例であった。輸血された時期は、ミフェプリストン投与後（ミソプロストール投与前）が1例、ミソプロストール投与後が31例、不明が6例であり、ミソプロストール投与後に輸血がされた31例におけるミソプロストール投与後から輸血日までの日数の平均値は15.8日（中央値：15日、範囲：0～52日）であった。

2022年4月15日までに申請者が収集した安全性情報¹⁰⁾のうち、重篤な失神は16例²⁷⁾あり、このうち重度の子宮出血又は血塊の排出に伴うものが13例と多数を占めていたが、いずれもごく短時間の意識低下であり、13例の転帰の内訳は、回復4例、不明9例であり、失神に至り医療機関への連絡ができない等の状況が生じて子宮出血の処置が手遅れとなり、致命的な転帰をたどった症例の報告はない。失神の発現時期は、ミフェプリストン投与後（ミソプロストール投与前）が2例、ミソプロストール投与後が14例であり、ミソプロストール投与後に失神を発現した14例におけるミソプロストール投与後から失神の発現日までの日数の平均値は、3.7日（中央値：0日、範囲：0～32日）であった。

以上の国内第Ⅲ相試験（LP010試験）や海外の安全性情報を踏まえると、本剤投与時の子宮出血プロファイルは、胎嚢排出に関連して通常のもよりも多い出血が生じ、稀に子宮内容遺残に関連して大量の出血が生じるものであり、子宮内容遺残に関連する大量出血には外科的処置が必要となる。この本剤投与時の子宮出血プロファイルや処置方法は、妊娠12週未満の稽留流産、不全流産、進行流産における

26) 重篤症例のうち、出血に関連する事象名（子宮出血、腔出血、性器出血、出血等）を含む症例を選定した。

27) MedDRA LLT「ごく短時間の意識低下」が13例、「血管迷走神経性反応」、「血管迷走神経性失神」及び「立ち眩みでかがみこむ」が各1例であった。

状況と類似していると考え。本邦の診療ガイドラインでは、妊娠 12 週未満の稽留流産、不全流産、進行流産時の子宮出血について、外科的処置を考慮すべき状況に係る記載はあるが、医療機関に連絡すべき出血量の具体的な基準は示されておらず、患者個々の全身状態や出血量の変化により適宜医療機関に連絡し対応されている状況であることを踏まえると、本剤投与後の子宮出血についても、本邦の医療現場で実施されている妊娠 12 週未満の稽留流産、不全流産、進行流産に対する待機的管理と同じように管理できるものと考え。しかしながら、加国及び豪州では、本剤の投与を受けた者が医療機関への受診や連絡をすべき時期を的確に判断することは難しいことから、医学的介入をすべき子宮出血が生じたときに適切に介入がなされるよう「2 時間にわたって 1 時間あたり 2 枚のパッドがいっぱいになる程度の重度の出血」が認められた場合には医療機関に連絡することを添付文書で注意喚起しており、加国及び豪州での本剤の臨床使用において、出血に対する処置が間に合わず致命的な状態になった事例は報告されておらず、医療現場で混乱もなく適切に運用されている。以上の加国及び豪州での注意喚起に加え、本剤投与後は全例で子宮出血が認められることを考慮すると、加国及び豪州と同様に「2 時間にわたって 1 時間あたり 2 枚のパッドがいっぱいになる程度の重度の出血」が生じた場合は速やかに処方医療機関に連絡するよう本剤の投与を受ける者に指導する旨を注意喚起することで、本邦においても、本剤投与後の子宮出血は臨床的に許容されうる程度に管理が可能と考える。

機構は、本剤による重度の子宮出血のリスクを最小化するためには、必要な処置の機会を逸することのないようにする必要があると判断し、本剤の投与を受けた者が、異常が認められた場合に速やかに医療機関に連絡し、必要に応じて適切な処置を受けられるようにするために、医療機関が本剤の投与を受けた者から常に連絡を受け付け、緊急時に適切な対応がとれる体制であることを担保するために、どのような方策を講じる計画であるのか、説明するよう求めた。また、機構は、欧米等で実施されている子宮出血の管理に関する注意喚起等について、本邦でも同様の注意喚起等を行うべきものがないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。処方医療機関が、本剤の投与を受けた者が異常を認めた場合には常に連絡を受けられ、緊急時にも必要な対応が可能な体制であることを担保するために、医療機関に本剤を納入する前に、夜間・緊急時の対応方法について、連携医療機関の想定の有無、並びに連携医療機関が想定される場合には医療機関名及び連携の体制を含めて確認するとともに、本剤を使用する母体保護法指定医師に緊急時の対応方法を含めた本剤の有効性及び安全性に関わる注意事項について講習を実施する。また、本剤の投与を受けた者が医療機関に常に連絡できるように、医療機関名や連絡先等を記載したカード形式の資材を作成する等の方策を講じる計画である。

また、欧米等の添付文書における子宮出血の管理に関する注意喚起について、欧州（英国、独国、仏国）のミフェプリストンの添付文書には、プロスタグランジン投与により起こりうる急性作用を見逃さないために、プロスタグランジンの投与中及び投与後 3 時間は治療施設内で観察を行う旨の注意喚起があるものの、各国の法律や規制に従って投与することと注意喚起されており、各国の法令や実際の運用を確認したところ、実際には、英国、独国、仏国ではミフェプリストン及びプロスタグランジンは自宅で投与されている。また、加国及び豪州の添付文書では、必要に応じて来院できるように出血している間は自宅から離れた場所には行かないようにすることやミソプロストール投与後は自宅で 3 時間ほど安静にすることが注意喚起されており、米国では胎嚢排出時期を考慮してミソプロストール投与時の場所を患者と医師で十分に相談する旨が注意喚起されている。以上を踏まえると、本剤投与後は医療機関に一定期間留まることは必須ではないが、緊急時には医療機関に速やかに来院できるようにするよう本剤の投与を受ける者に指導する旨を注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）における modified PBAC スコアに基づく子宮出血プロファイル（表 33）から、本剤投与後は、全例で子宮出血が認められ、出血量は胎嚢排出の前後 4～8 時間に多くなる傾向が認められた（表 34）。国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）においてミフェプリストン投与からフォローアップ完了時までの modified PBAC スコアの合計値が 500 以上となった症例 8 例について、不完全人工流産（胎盤遺残）により外科的処置がなされた 1 例以外の症例では胎嚢排出確認後 2 週間以内に出血量が少なくなり、出血や貧血に対する特段の処置がされずに管理されていた。以上の症例を含め、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）では子宮出血が急激に悪化して管理不能になるといった経過を示した症例はいなかった。また、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）は、子宮出血について治療を要するもの又は治験担当医師が異常な出血と判断した場合のみ有害事象とする計画で実施され、子宮出血に関連する有害事象の発現割合は 5.0%（6/120 例）であった。子宮出血に関連する有害事象が発現した症例では、子宮収縮剤投与、細胞外液の補充及び外科的処置、並びに鉄剤投与が有害事象に対して行われていた。さらに、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）で、長期で多量の出血又は持続する発熱を伴う子宮内遺残物がある場合に該当するとして外科的処置がなされ、人工妊娠中絶不成功とされた症例が 3 例認められたが、これらの症例の中には出血量が増加する可能性を考慮して外科的処置が選択された症例も含まれていた。

加えて、申請者が提示した海外の安全性情報（副作用報告等）では、使用者数から推定される発現割合は高くないものの、救急搬送や外科的処置又は輸血が必要となる重度の子宮出血が認められている。

以上の国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）や海外の安全性情報（副作用報告等）における子宮出血の発現状況や子宮出血に関連する事象に対する処置（必要に応じた外科的処置、輸血・輸液、子宮収縮剤投与等の実施）を踏まえると、本剤による子宮出血のプロファイルは、妊娠 12 週未満の稽留流産、不全流産、進行流産における子宮出血プロファイルと類似しており、それらと同様の管理方法で管理可能と判断する。

したがって、本剤による重度の子宮出血のリスクを最小化するためには、妊娠 12 週未満の稽留流産、不全流産、進行流産における管理方法と同様、必要な処置の機会を逸することのないようにする必要があることから、本剤の投与を受ける者に対して、処方医療機関への連絡が必要な出血量の目安を示すとともに緊急時に速やかに医療機関に来院できるよう指導すること、及び処方医療機関には、本剤の投与を受けて異常が認められた者からの連絡を常時受け付け、必要に応じて外科的処置等の適切な対応が可能な体制が構築されていることが必要と判断する。なお、処方医療機関への連絡が必要な出血量の目安については、申請者の説明を踏まえると、海外での運用を参考に「2 時間にわたって 1 時間あたり 2 枚のパッドがいっぱいになる程度の重度の出血」とすることは妥当と判断する。

また、上記のリスク最小化策の実効性を担保するために、以上の内容を添付文書で注意喚起するとともに、本剤を納入前にこれらの体制が構築されていること等を、納入を希望した母体保護法指定医師に確認するとして申請者の対応、及び医療機関への連絡や緊急時の対応をしやすいようにカード形式の資料を作成して本剤の投与を受けた者に携帯させるとして申請者の対応は妥当である。

なお、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）における本剤投与時の子宮出血プロファイルは、医療従事者及び本剤の投与を受ける者に情報提供する必要があるが、その際、本剤の投与を受ける者に対しては、胎嚢排出前から子宮出血が生じ得ること等を踏まえ、子宮出血が認められても人工妊娠中絶が達成されたと自己判断しないよう指導する必要があると判断する。

以上の適切な安全対策を講じた上であれば、本邦で本剤を外来で使用する場合でも、本剤投与後の子

宮出血を臨床的に大きな問題とならない程度に管理できるものと判断する。

7.R.2.3 感染症について

申請者は、感染症に関連する有害事象の発現について、以下のように説明した。薬剤投与による人工妊娠中絶では、子宮内容遺残に起因して子宮内感染症を発現するリスクがあることから、感染症について検討した。国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）において、感染症に関連する有害事象²⁸⁾の発現割合は6.7%（8/120 例）で、その内訳は上咽頭炎 2.5%（3/120 例）、アデノウイルス結膜炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染症、子宮内膜炎、胃腸炎及び細菌感染が各 0.8%（1/120 例）であり、このうち、重度の感染症に関連する有害事象は2例（サイトメガロウイルス感染症・細菌感染、子宮内膜炎各1例）に認められたが、いずれの症例も治験薬との因果関係はないと判断された。国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）において認められた感染症に関連する有害事象のうち、人工妊娠中絶に伴って発現することが懸念される、子宮内感染症に関連する事象は1例（子宮内膜炎）であり、当該症例は、胎嚢排出を確認後のミフェプリストン投与5日後に子宮内膜炎が認められ、ミフェプリストン投与後125.07時間に外科的処置を行い、ミフェプリストン投与16日後に回復した。したがって、本剤投与時の感染症は大きな問題にならないと考える。

機構は、ミフェプリストンを用いた人工妊娠中絶で発現した有害事象に関するFDAの報告（<https://www.fda.gov/media/154941/download>（最終確認日：2022年9月30日））では、敗血症や中毒性ショック症候群での死亡例について言及されていることを踏まえ、海外におけるミフェプリストン及びミソプロストール投与後の感染症の発現状況について、子宮内に限局した感染症のみではなく、敗血症等の全身性感染症となり死亡に至る症例が生じ得るリスクを含めて示した上で、当該内容を考慮した本剤による感染症のリスクを最小化するための方策について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。2022年4月15日までに申請者が収集した安全性情報¹⁰⁾において、感染症に関連する有害事象²⁸⁾が認められた症例は228例あり、このうち、感染部位の記載があり、明らかに子宮感染とは関係ない症例を除くと175例であった。175例のうち、本剤で人工妊娠中絶を行った場合に生じる可能性のある感染症のうち注目すべき事象である、子宮内膜炎、敗血症及び中毒性ショック症候群の発現状況について確認したところ、子宮内膜炎が33例（うち重篤例24例、以下同様）、敗血症が14例（14例）、中毒性ショック症候群が2例（2例）認められた。

子宮内膜炎が報告された33例について、転帰が回復であった症例は20例であり、回復までの経過が不明であった4例を除き、子宮内容遺残の情報がない症例は抗菌剤投与、子宮内容遺残の情報が確認できた症例は外科的処置と抗菌剤投与により回復していた。転帰が未回復であった1例は、適応外使用された症例であった。転帰が不明であった12例のうち、詳細情報がない4例を除き、子宮内容遺残がある症例であり、外科的処置と抗菌剤投与がなされていた。子宮内膜炎が報告された33例の本剤との因果関係については、「評価不能」又は「おそらくなし」とされた症例が各1例あったが、その他の症例では関連性が否定されていなかった。

敗血症が報告された14例について、転帰が死亡であった症例が2例あり、1例は、ミソプロストール投与7日後死亡が確認され、敗血症とミフェプリストン及びミソプロストールとの因果関係は「可能性あり」で、子宮内容遺残に関する情報はなかった。もう1例は、急性の肺感染症に起因した敗血症の発現例であり、子宮の状態から婦人科疾患による症状ではないと診断されており、敗血症とミフェプリス

28) MedDRA SOC が「感染症および寄生虫症」の事象。

トン及びミソプロストールとの因果関係は「おそくなし」とされている。転帰が回復であった症例は7例であり、いずれの症例も抗菌剤投与後1日～1週間で回復又は軽快しており、子宮内容遺残に関する情報があつた5例は外科的処置も実施されていた。転帰が不明であった5例は、いずれも子宮内容遺残に対して外科的処置を受けており、転帰は不明ではあるものの3例は治療により改善傾向が見られていた。

子宮内膜炎及び敗血症について、経過に関する日数が得られている症例（子宮内膜炎20例、敗血症8例）に基づき、発現時期、処置内容、転帰の傾向の有無を検討したところ、いずれも特定の傾向は認められなかった。

中毒性ショック症候群が報告された2例について、1例は詳細情報がなく、1例はミソプロストール投与の3日後、重度の子宮出血が発現し、医療機関にて中毒性ショック症候群と診断され抗菌剤投与が行われた症例であったが、転帰は不明であり、因果関係はミフェプリストン、ミソプロストールともに「可能性あり」であった。この他に、ミフェプリストンを用いた人工妊娠中絶で発現した有害事象に関するFDAの報告（<https://www.fda.gov/media/154941/download>（最終確認日：2022年9月30日））では、2000年9月28日から2021年6月30日の期間においてミフェプリストン投与後の死亡例の中で中毒性ショック症候群が認められていることが公表されており、人工妊娠中絶を目的にミフェプリストン投与後にミソプロストールを投与した症例における中毒性ショック症候群の報告が複数ある（*Obstet Gynecol* 2007; 110: 1027-33、*Obstet Gynecol* 2009; 113: 504-6等）。また、加国の添付文書では、重篤な副作用として中毒性ショック症候群の発現について注意喚起している。

ミフェプリストンを用いた人工妊娠中絶で発現した有害事象に関するFDAの報告（<https://www.fda.gov/media/154941/download>（最終確認日：2022年9月30日））によると、2000年9月28日から2021年6月30日の期間に収集した26例の死亡例のうち8例が敗血症による死亡であったが、8例のうち7例はミソプロストールを経膣投与した症例であった。ミソプロストールの経膣投与が行われていた2001年から2006年3月と比較し、ミソプロストールをバツカル投与に変更した2006年4月から2012年末では、致死的な感染症が大幅に減少したこと、さらに適切な抗菌剤の投与により死亡例はほぼ100%抑えられていたとする報告もあるが（*Contraception* 2014; 89: 193-6）、中毒性ショック症候群の発現例に関する報告の中には、ミフェプリストン200mg経口投与後にミソプロストール800μgをバツカル投与した症例の報告も含まれている（*Obstet Gynecol* 2007; 110: 1027-33、*Obstet Gynecol* 2009; 113: 504-6）。

以上から、2021年5月31日時点のLinepharma International Ltdのミフェプリストン製剤又はミフェプリストン及びミソプロストールのパック製剤使用者数（約36万人）を踏まえると、子宮内感染症やそれに起因する敗血症や中毒性ショック症候群等の全身感染症の発現は非常に稀であるが、子宮内容遺残に起因する感染症の場合には外科的処置が必要となる場合があり、また敗血症や中毒性ショック症候群は死亡に至る可能性もあることから、本剤投与後にこれらの感染症が発現する可能性があることを医師及び本剤の投与を受ける者に注意喚起するとともに、本剤の投与を受ける者には、発熱、悪寒、倦怠感、膣からの異常な分泌物等の感染症が疑われる症状が認められた場合には必ず速やかに処方医療機関に連絡するよう注意喚起を行うこと、連絡を受けた処方医療機関が子宮内容遺残に起因する感染症に対し速やかに対処することで、臨床的に許容されうる程度に管理が可能であると考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤による人工妊娠中絶では、自然流産と同様に、胎嚢排出後に脱落膜等の子宮内容物が時間をかけて自然に排出されるが、一部の症例では子宮内容遺残に起因する感染症

が発現する可能性があり、注意を要する。本剤投与後の子宮内容遺残について、妊娠 12 週未満の稽留流産、不全流産、進行流産において、子宮内容物の自然排出を待機することも管理方法の選択肢の一つとされており、子宮内感染を発現した場合は外科的治療（子宮内容除去術）を考慮することが推奨されていること（産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p111-4）を踏まえると、子宮内容遺残が認められること自体が臨床的に許容し得ないリスクではなく、子宮内容遺残に起因する子宮内感染を発現した場合には速やかに適切な処置がなされる必要があると判断する。

国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）において、子宮内容遺残に起因する子宮内膜炎が 1 例認められており、当該症例は外科的処置により回復している。一方で、海外の安全性情報（副作用報告等）では、使用者数から推定される発現割合は高くないものの、ミフェプリストン及びミソプロストールと関連する可能性のある事象として、子宮内膜炎、敗血症、中毒性ショック症候群が報告されており、子宮内膜炎や敗血症の症例の多くでは子宮内容遺残があり、外科的処置と抗菌剤投与により回復が認められていたが、ミフェプリストン及びミソプロストールとの因果関係が否定できない敗血症による死亡例も含まれていた。また、中毒性ショック症候群について申請者が提示した海外の安全性情報（副作用報告等）の 2 例は転帰等の詳細が不明であるが、ミフェプリストン及びミソプロストールとの因果関係が否定できない症例であり、当該症例に加えて、ミフェプリストン 200 mg 経口投与後にミソプロストール 800 µg をバツカル投与した症例における中毒性ショック症候群の発現に関する文献も報告されている（Obstet Gynecol 2007; 110: 1027-33、Obstet Gynecol 2009; 113: 504-6）。

以上の国内外におけるミフェプリストン及びミソプロストール投与時の感染症関連事象の発現状況から、本剤の投与を受けた者では、稀に子宮内の局所感染から中毒性ショック症候群や敗血症等の重篤な全身性感染症が発現する可能性が示唆され、なかには死亡例が報告されていることを踏まえると、添付文書において、敗血症や中毒性ショック症候群等の重篤な全身性感染症が発現する可能性があり、死亡に至った症例も報告されていること、及び本剤の投与を受ける者に対して、感染症が疑われる症状が認められた場合には必ず処方医療機関に連絡するよう指導することを注意喚起する必要があると判断する。また、子宮出血に対するリスク最小化策と同様、感染症に関しても、処方医療機関には、本剤の投与を受けて異常が認められた者からの連絡を常時受け付け、必要に応じて外科的処置等の適切な対応が可能な体制が構築されている必要があることに加え、医療機関への連絡や緊急時の対応をしやすいうようにカード形式の資材を作成して本剤の投与を受けた者に携帯させるといった対策が実施される必要があり、以上の注意喚起を含めたリスク最小化策が適切に実施されれば、本剤投与後の感染症について、本邦で本剤を外来で使用する場合でも臨床的に許容可能な程度に管理可能と判断する。

7.R.2.4 下腹部痛について

申請者は、下腹部痛について、以下のように説明した。本剤を投与するとミソプロストールの子宮収縮作用により下腹部痛が概ね全例で生じることから、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）では、下腹部痛について NRS を用いて評価した²⁹⁾。また、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）では、ミソプロストール投与日のミソプロストール投与前に全例で鎮痛剤を投与する規定とし、入院期間中に下腹部痛のためにより強

29) 下腹部痛の程度について、ミフェプリストン投与後から退院するまでの、睡眠時を除き少なくとも 2~3 時間毎若しくはパッドを交換する度に出血の情報を日誌に記載する際（注釈 24 参照）に合わせて、又は出血の情報を日誌に記載するタイミングではなくても下腹部痛の程度が著しく変化した場合に、11 段階（0~10、0 は疼痛なし、10 は経験したことのない最大の痛み）の評価を時間とともに記録した。

い鎮痛剤の使用が必要になったもの又は治験担当医師が異常な痛みと判断したものを有害事象とすることとした。

ミフェプリストン投与から退院までの期間の下腹部痛の NRS の経時的推移は表 36、胎嚢排出確認後の NRS の経時的推移は表 37 のとおりであり、ミソプロストール投与後、又は胎嚢排出前後で高いスコアを示した。胎嚢排出確認前後で重度の痛みと相当すると考えられる NRS 7~10 と評価した者の例数は、表 38 のとおりであった。

表 36 ミフェプリストン及びミソプロストール投与後の NRS の経時的推移^a

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

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

—：該当データなし

表 37 胎嚢排出確認前後の下腹部痛の NRS の経時的推移^a

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

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

表 38 胎嚢排出確認前後で下腹部痛の NRS 7～10 と評価した例数^a

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

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

国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）における下腹部痛の発現割合は 30.0%（36/120 例）であり、発現時期の内訳（重複含む）は、ミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前までに 3 例で、いずれも鎮痛剤（ジクロフェナクナトリウム（経口投与）、ロキソプロフェンナトリウム水和物、イブuproフェン各 1 例）が投与された。また、ミソプロストール投与からフォローアップ来院までに 35 例で下腹部痛が認められ、そのうちミソプロストール投与日のミソプロストール投与前の鎮痛剤投与後から入院期間中に 13 例で発現が認められた。なお、ミソプロストール投与日のミソプロストール投与前に鎮痛剤が投与された 118 例³⁰⁾で、ミソプロストール投与前に投与された鎮痛剤の種類は、ジクロフェナクナトリウム 40.8%（49/120 例（経口投与 35 例、直腸投与 15 例（1 例は経口投与と直腸投与併用））、ロキソプロフェンナ

30) ミソプロストール投与前にオセルタミビルを投与された 1 例、ミソプロストール投与前に胎嚢排出を確認した 1 例では、鎮痛剤は投与されなかった。

トリウム水和物 51.7% (62/120 例) 及びアセトアミノフェン 6.7% (8/120 例) であった (1 例はジクロフェナクナトリウムとロキソプロフェンナトリウム水和物を併用)。入院期間中に下腹部痛に対して鎮痛剤が追加投与された 13 例の鎮痛剤の種類はジクロフェナクナトリウム (6 例 (いずれも経口投与))、ロキソプロフェンナトリウム水和物 (6 例)、アセトアミノフェン (1 例)、イブプロフェン (1 例)、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤 (1 例)、イブプロフェン・アセトアミノフェン・アリルイソプロピルアセチル尿素・無水カフェイン・乾燥水酸化アルミニウムゲル配合剤 (1 例) であった。また、退院からフォローアップ来院までに 23 例で下腹部痛が認められ、全例で下腹部痛に対する処置として鎮痛剤が投与された。薬剤の種類は、ジクロフェナクナトリウム (7 例 (いずれも経口投与))、ロキソプロフェンナトリウム水和物 (13 例)、イブプロフェン (2 例)、アリルイソプロピルアセチル尿素・無水カフェイン・イブプロフェン配合剤 (1 例)、アセトアミノフェン (1 例) であった。重度の下腹部痛は 1 例で認められ、ミソプロストールと因果関係ありと判断された。下腹部痛の転帰はいずれも回復であった。

以上のように、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) で使用された鎮痛剤及び下腹部痛の有害事象で使用された鎮痛剤の多くは、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物又はアセトアミノフェンであり、下腹部痛は一般的に月経痛に用いられる鎮痛剤でコントロール可能であったことから、本剤投与による下腹部痛は、ミソプロストール投与日に鎮痛剤を投与し、必要に応じて鎮痛剤を追加投与することで、臨床的に許容されるものと考えられる。

機構は、以下のように考える。ミソプロストール投与日のミソプロストール投与前に全例で鎮痛剤を投与する規定で実施された国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) における下腹部痛の NRS の平均値及び中央値の経時的推移から、ミソプロストール投与後 0~4 時間、胎嚢排出が確認される 0~1 時間前に多くの症例で下腹部痛が強くなる傾向が認められ、痛みの強さは経験したことの無い最大の痛み (NRS 10) と評価する者が一定数認められた (表 36~38)。これらの結果から、本剤によって強い下腹部痛が発現するが、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) においてミソプロストール投与日のミソプロストール投与前に投与された鎮痛剤、及び有害事象に対して投与された鎮痛剤を踏まえると、概ね一般的に月経痛に用いられる鎮痛剤で管理可能であったと判断する。また、症例毎の下腹部痛の NRS の経時的推移を確認したところ、申請者が重度の痛みと相当すると説明した NRS 7 以上が 5 時間程度持続した症例が 3 例認められたものの、その他の症例において発現した強い痛みは一時的であると判断できる。加えて、本剤による下腹部痛は一般的な鎮痛剤の投与により管理が可能であることから、臨床的に大きな問題とはならない程度に管理可能と判断する。

なお、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) における本剤投与時の下腹部痛のプロファイル (下腹部痛の NRS の推移) は、医療従事者及び本剤の投与を受ける者に情報提供する必要があるが、その際、本剤の投与を受ける者に対しては、胎嚢排出前から強い下腹部痛が生じ得ることを踏まえ、子宮出血とあわせて強い下腹部痛が認められても人工妊娠中絶が達成されたと自己判断しないよう指導する必要があると判断する。

7.R.2.5 卵巣機能等への影響について

申請者は、本剤投与による卵巣機能等への影響について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) では、月経が再開した日を確認することとしており、月経の再開日を収集できた 113 例

における、胎嚢排出³¹⁾から月経再開までの期間は、 40.1 ± 17.52 (平均値 \pm 標準偏差) 日、35.0 (10、117) (中央値 (最小値、最大値)) 日であった。情報が収集されなかった7例は、いずれも月経の再開前に低用量経口避妊薬を使用したため、月経再開の情報が得られなかった症例であった。月経が再開した症例の中には、正常な月経周期を大幅に超過してから月経が再開した症例が複数認められたが、これらの症例の中には、当該妊娠前より月経周期が不規則な症例が複数認められたこと、また、月経周期が不規則ではなかった症例では、胎嚢排出から子宮出血が止まるまでの間隔が比較的長い症例が多く、胎嚢排出後の子宮出血が止まるまでに月経が再開していた可能性が考えられることから、月経再開の遅延と本剤の関連性は低いと考える。以上の検討に加え、本剤は単回投与であること、薬剤による人工妊娠中絶は月経の再開には影響しない旨の報告 (Contraception 2011; 84: 230-3) があることも踏まえると、本剤の臨床使用が卵巣等の機能への影響を及ぼす可能性は低く、本剤投与後に永続的な無月経を来す懸念はないと考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) において、月経再開前より低用量経口避妊薬が使用された症例を除き、月経再開までの期間が長かった症例が認められたものの、いずれの症例でも月経の再開が確認できていることを踏まえると、本剤が卵巣機能等に悪影響を及ぼす可能性は大きくないと判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。現在、本邦において、妊娠12週未満の者に対する人工妊娠中絶では子宮内容除去術、妊娠12週から22週未満の者に対する人工妊娠中絶では分娩誘発法が実施されている。子宮内容除去術では、稀ではあるが、麻酔に伴う合併症、手術に伴う子宮穿孔、腸管損傷及び頸管裂傷、出血、感染症等の合併症が認められており (産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p126-8)、術後には子宮内腔癒着に伴う月経異常や続発性不妊症に至る可能性がある。一方、海外では、妊娠14週までの者に対する人工妊娠中絶の選択肢として、子宮内容除去術の他、薬剤による方法も採られており、人工妊娠中絶の方法によって、実施が推奨されている妊娠期間の範囲には違いがあるものの、いずれの選択肢も選択可能な場合には、外科的処置と薬剤は同じ位置付けで推奨されており、それぞれの方法の特徴を踏まえて、選択されているものと考ええる。

国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) において、妊娠63日以下の者に対する人工妊娠中絶に関する本剤の有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性は、子宮出血、感染症等の発現に対する注意と下腹部痛に対する適切な疼痛管理を要するが、それらに対して適切な注意喚起や対策を講じることで、臨床的に許容可能と考えた (7.R.2 参照)。

以上を踏まえ、本剤は、本邦において、妊娠63日以下の者に対する人工妊娠中絶において、既存の外科的手術による方法に加え、新たな選択肢となるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) において、本剤により、妊娠63日以下の者を対象として90%を超える被験者で人工妊娠中絶の成功が認められ、人工妊娠中絶が成功した被験者の割合の経時的推移も踏まえると、臨床的に意義のある有効性が示されたと判断できる (7.R.1 参照)。安全性は、海外で報告されている副作用について適切な注意喚起を行うこと、並びに本剤の使用に際し

31) 外科的処置が実施された症例は、外科的処置の実施日を胎嚢排出のあった日として集計した。

て注意すべき事象である子宮出血、感染症及び下腹部痛に関連する有害事象について適切なリスク最小化策を講じた上で、それらが遵守されることで、臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能であり、得られる有効性を踏まえると、臨床的に許容可能と判断できる（7.R.2 参照）。以上の内容及び外科的処置の特徴を踏まえると、本剤は、母体保護法の下で人工妊娠中絶の適応となる者のうち、妊娠 63 日以下の者に、これまで本邦で実施されてきた外科的処置（子宮内容除去術）と同じ位置付けで用いられる選択肢であり、それぞれの特徴を踏まえて、人工妊娠中絶の適応となる者の希望も考慮した医師の判断により使い分けられるものと判断する。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、本剤の申請効能・効果は、妊娠 63 日以下の者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）において、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の投与対象となる妊娠時期は妊娠 63 日以下であることを考慮して、「妊娠初期における人工妊娠中絶」とした旨説明した。

機構は、以下のように考える。妊娠期間が長くなるにつれてミフェプリストン及びミソプロストール投与による人工妊娠中絶の成功割合が低くなる傾向を示した報告（N Engl J Med 1998; 338: 1241-7）もあること等から、本剤の適切な投与対象の検討において、本剤を適用可能な妊娠期間は重要な事項である。海外で集積された知見や承認範囲とされた妊娠期間、さらに開発時点の WHO ガイダンス 2012 ではミフェプリストン及びミソプロストールの投与が推奨された妊娠期間がいずれも 63 日以下であったことを踏まえ、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）では、ミフェプリストン投与時点で妊娠 63 日以下の者が対象とされたこと（7.R.1.1 参照）、その結果、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）において、本剤の妊娠 63 日以下の者での人工妊娠中絶に関する臨床的に意義のある有効性が示され（7.R.1.2 参照）、認められたベネフィットを踏まえると、本剤の安全性について許容可能と判断できる（7.R.2 参照）。したがって、本申請において提出された資料から、本剤の投与対象とすることの妥当性が示された妊娠時期は、ミフェプリストン投与時点で妊娠 63 日以下であると判断する。

申請効能・効果では対象となる時期を妊娠初期と表記しているが、産科婦人科用語集・用語解説集改訂第四版には、妊娠初期、中期、後期と第 1、2、3 三半期は同義語であり、それぞれ 13 週 6 日まで、14 週 0 日以降 27 週 6 日まで、28 週 0 日以降が目安とされている一方、本邦では、妊娠週数を初期・中期・後期と 3 分割する場合には、妊娠初期は妊娠 16 週未満、妊娠中期は 16 週～28 週未満、妊娠後期は 28 週以降と分類して使用されてきた旨の記載がある（産科婦人科用語集・用語解説集改訂第四版、日本産科婦人科学会編 p290）。当該成書の記載内容を踏まえると、本邦の医療現場では、妊娠初期の具体的な期間について、一意に認識されないものの、少なくとも妊娠 63 日を超えた期間とは認識されることから、効能・効果を「妊娠初期における人工妊娠中絶」とすることで、妊娠 63 日を超えても有効性及び安全性が担保できているかのように認識される懸念がある。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果は、「妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶」とすることが妥当と判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明した。ミフェプリストンが海外で初めて人工妊娠中絶に係る承認を取得した際の用量は 600 mg であったが、妊娠 56 日以下又は妊娠 63 日以下の者を対象にミフェプリストン 200 mg 又は 600 mg を経口投与後、ミソプロストール又はゲメプロストを

投与した無作為化比較試験では、人工妊娠中絶の成功割合や子宮出血の発現状況等の安全性が同程度であったこと (BMJ 1993; 307: 532-7、Human Reprod 1993; 8: 1502-5 等)。妊娠 56 日以下の者を対象にミフェプリストン 50 mg 又は 200 mg 投与後、ゲメプロスト 0.5 mg 又は 1 mg を投与した無作為化比較試験では、人工妊娠中絶の成功割合はミフェプリストン 200 mg より 50 mg で低かったこと (Aust N Z J Obstet Gynaecol 1996; 36: 20-3、BJOG 2001; 108: 738-42)、及び WHO ガイダンス 2012 でもこの用量が推奨されていることから、ミフェプリストンの至適用量は 200 mg と考えた。

ミソプロストールは、多様な投与経路及び投与量での臨床試験の結果が報告されている。妊娠 63 日以下の者を対象に、ミフェプリストン 200 mg の経口投与後にミソプロストールを投与したときの人工妊娠中絶の有効性を評価した 87 試験 (計 45528 例) のシステマティックレビューにおいて、ミソプロストールの投与経路について、経膣投与、バツカル投与又は舌下投与と比べて経口投与では人工妊娠中絶の成功割合が低いこと、ミソプロストールの投与量について、800 µg 投与に比べて 400 µg 投与では人工妊娠中絶の成功割合が低く、WHO ガイダンス 2012 で推奨されている用法・用量である「ミフェプリストン 200 mg 経口投与後、ミソプロストール 800 µg 経膣投与」と「ミフェプリストン 200 mg 経口投与後、ミソプロストール 800 µg バツカル投与」の妊娠 63 日以下の者における人工妊娠中絶の有効性は同程度であったことから (Contraception 2013, 87, 26-37)、利便性を考慮すると、「ミフェプリストン 200 mg 経口投与後、ミソプロストール 800 µg バツカル投与」が適切と考えた。なお、妊娠 70 日以下の者を対象に、ミフェプリストン 200 mg の経口投与後にミソプロストールを投与したときの人工妊娠中絶の有効性を評価した 20 試験 (計 33846 例) のシステマティックレビューでは、ミソプロストールをバツカル投与した場合の血中濃度は投与 75 分後に緩やかに C_{max} に達し、数時間かけて緩やかに減少すること、妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶において「ミフェプリストン 200 mg 経口投与後、ミソプロストール 800 µg バツカル投与」により高い有効性が得られたことが、それぞれ報告されている (Obstet Gynaecol 2015; 126: 12-21)。

さらに、ミフェプリストンとミソプロストールの投与間隔については、妊娠の初期の者を対象に、ミフェプリストン 25 mg を 1 日 2 回 4 日間投与し、その最初の投与から 24、36、48 又は 72 時間後に 16-phenoxy-PGE₂ 0.05~0.15 mg を筋肉内投与したときの子宮内圧を検討した臨床試験において、子宮内圧の上昇効果は、ミフェプリストン投与 24 時間後の 16-phenoxy-PGE₂ 投与で認められ、ミフェプリストン投与 36 及び 48 時間後の 16-phenoxy-PGE₂ 投与で最大に達したこと (Br J Obstet Gynaecol 1988; 95: 126-34)、並びに非妊娠ブタの摘出子宮を用いた *in vitro* の検討において PGE₁ と PGE₂ による子宮収縮のパターンに大きな違いはないこと (Hum Reprod 2006; 21: 2000-5) を踏まえ、PGE₁ 誘導体であるミフェプリストン投与 24 時間後のミソプロストール投与で子宮収縮作用が得られ、36~48 時間後のミソプロストール投与で子宮収縮作用が最大になると考えた。

以上から、海外では、Linepharma International Ltd はミフェプリストン 200 mg を経口投与し、その 24~48 時間後又は 36~48 時間後に、ミソプロストール 800 µg をバツカル投与する (左右の臼歯の歯茎と頬の間に 200 µg 錠を 2 錠ずつ 30 分間静置する) 用法・用量で開発を行い、当該用法・用量の製剤が承認されていること、ミフェプリストン及びミソプロストールの日本人と外国人の PK を検討した臨床薬理試験 (LPI001-02 試験及び LPI002-02 試験) の結果、ミフェプリストン経口投与及びミソプロストールバツカル投与時の PK プロファイルは日本人と外国人で同様であり、日本人及び外国人ともに忍容性は良好であったことから、海外で汎用されている用法・用量で国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) を実施することとした。なお、ミフェプリストンとミソプロストールの投与間隔については、海外臨床試験では、その医療環境下における利便性も考慮して、24~48 時間と規定しているものも多く、WHO ガイダンス

2012 では 24～48 時間の投与間隔が推奨されているが、本邦の医療環境では、ミフェプリストンとミソプロストールの投与許容期間がある程度狭くても、人工妊娠中絶を行う上で支障が生じる懸念は小さいと考え、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）では、本剤の有効性を最大限に発揮できる投与間隔として、ミフェプリストンとミソプロストールの投与間隔を 36～48 時間と設定した。

以上を踏まえ、ミフェプリストン 200 mg を経口投与し、その 36～48 時間後に、ミソプロストール 800 µg をバツカル投与する（左右の臼歯の歯茎と頬の間に 200 µg 錠を 2 錠ずつ 30 分間静置する）用法・用量で実施した国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）において、妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶に関する本剤の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は、子宮出血、感染症等の発現に注意を要するが、それらに対して適切な注意喚起を行うことで臨牀的に許容可能なものと考えられたことから（7.R.2 参照）、本剤の申請用法・用量は、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）の検討用法・用量と同一とすることが妥当と考え、「ミフェプリストンとして 1 回 200 mg を経口投与し、その 36～48 時間後にミソプロストールとして 1 回 800 µg を臼歯の歯茎と頬の間に溶解させる。」とした。

機構は、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）において、ミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に人工妊娠中絶が成功した症例が 2 例認められたことを踏まえ、ミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に胎嚢排出が確認された場合にミソプロストールを投与する必要があるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）でミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に胎嚢排出が確認された 2 例にミソプロストールは投与されなかったものの、海外では、本剤は外来で処方され自宅で投与されることが多く、ミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に胎嚢排出が起こったか否かによらず、ミソプロストールが投与されている。ミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に胎嚢排出が確認された場合に、子宮内遺残物の排出を促すためにミソプロストールを投与することは可能と考えるが、子宮内遺残物が十分排出されたと医師が判断した場合には、ミソプロストールを投与しないことも選択可能とすることが妥当であり、申請用法・用量を以下のとおり変更する。なお、ミソプロストールバツカル錠の投与方法について、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）では、海外で標準的に行われている、左右の臼歯の歯茎と頬の間に 30 分間静置した後、残った錠剤を飲み込む方法（Obstet Gynaecol 2015; 126: 12-21）で実施しており、残った錠剤を飲み込まなかった場合でも有効性が得られることを示すデータはないことから、ミソプロストールを左右の臼歯の歯茎と頬の間に 30 分間静置した後には錠剤が残った場合は飲み込む旨を本剤の用法・用量に明記することが妥当と考えた。

以上より、本剤の用法・用量（案）を「ミフェプリストンとして 1 回 200 mg を経口投与し、その 36～48 時間後に、患者の状態に応じて、ミソプロストールとして 1 回 800 µg を左右の臼歯の歯茎と頬の間に 2 錠ずつ 30 分間静置する。30 分間静置した後、口腔内にミソプロストールの錠剤が残った場合には飲み込む。」に変更する。

機構は、本剤による人工妊娠中絶の成否をミソプロストール投与後、遅くとも 1 週間を目処に超音波検査で確認した結果（7.R.1 参照）、人工妊娠中絶が達成されなかった場合の人工妊娠中絶に対する追加の処置として何を実施すべきか、ミフェプリストンやミソプロストールの追加投与の妥当性を含めて、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ミフェプリストン投与に引き続きミソプロストールを投与して人

工妊娠中絶が達成されなかった場合、ミフェプリストンの追加投与は推奨されず、ミソプロストールの追加投与については複数の報告 (N Engl J Med 1993; 328: 1509-13、Int J Fertil Menopausal Stud 1995; 40 Suppl 2: 85-91) があるものの、追加投与時の用量や投与間隔は様々であることに加え、いずれの報告においてもミソプロストールの追加投与による人工妊娠中絶の成功割合の上昇は示されず、2004 年の WHO Consensus Meeting において、プロスタグランジンを再投与することで人工妊娠中絶の成功割合が上がることのエビデンスは不十分であると報告されている。以上より、本剤投与後に人工妊娠中絶が達成されなかった場合には、ミフェプリストン及びミソプロストールの追加投与でなく、外科的処置が行われるべきと考えることから、当該内容を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤の国内開発は、海外で汎用されている用法・用量で本剤を開発する方針で行われており、申請者の説明を踏まえると、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) の用法・用量を、海外で汎用されているミフェプリストン及びミソプロストールの用法・用量のうち、ミフェプリストンとして 1 回 200 mg を経口投与し、その 36~48 時間後にミソプロストールとして 1 回 800 µg をバツカル投与する方法とすることは妥当であったが、海外で汎用されている用法・用量を国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) で設定する戦略に必要であった国内外の PK の類似性は、ミフェプリストンの臨床薬理試験 (LPI001-02 試験) の結果から示されず、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) での用法・用量の妥当性は PK の観点からは説明しきれない (6.R.1 参照)。しかしながら、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) の結果、臨床的に意義のある有効性 (7.R.1 参照) 及び臨床的に許容可能な安全性 (7.R.2 参照) が示されたことから、妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶における本剤の用法・用量を国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) と同一とすることは妥当と判断する。

一方で、ミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に人工妊娠中絶が成功する症例は、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) では 1.7% (2/120 例) に認められ、海外臨床試験では 2~7% 程度と想定されることが報告されていることから (BJOG 2003; 110: 808-18、Contraception 2000; 62: 125-30 等)、少数ではあるもののミフェプリストン投与のみで人工妊娠中絶が達成される症例も認められ得る。国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) でミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に胎嚢排出が確認された 2 例では、ミソプロストールは投与されず、子宮内容遺残による問題も生じていないことを考慮すると、全ての症例でミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に胎嚢排出が確認された場合に、ミソプロストールの投与が必須とまでは判断できない。しかしながら、申請者の説明のように、ミソプロストールの子宮収縮作用を考慮すれば、胎嚢排出を確認できた症例でも、子宮内遺残物の状況によっては、ミソプロストールを投与することに一定の合理性はあり、ミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に胎嚢排出が確認された場合に、ミソプロストールを投与すべきではないとも言い難い。したがって、ミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に人工妊娠中絶が達成 (胎嚢排出を確認) した症例に対しては、子宮内遺残物の状況や子宮出血等の評価に基づき、医師がミソプロストール投与の可否を決定することが妥当と判断する。また、ミソプロストールバツカル錠の投与方法について、国内第Ⅲ相試験 (LP010 試験) で実施されたとおり、左右の臼歯の歯茎と頬の間に 30 分間静置した後、残った錠剤は飲み込むことを本剤の用法・用量に明記することは妥当と判断する。さらに、本剤投与後に人工妊娠中絶が達成されなかった場合に、ミフェプリストンやミソプロストールの追加投与の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は臨床データパッケージには含まれておらず、海外臨床試験の公表文献等を踏まえても、人工妊娠中絶が達成されなかった場合のミフェプリストンやミソプロストールの追加投与の妥当性を支持する情報はない旨の申請者の説明を踏まえると、本剤投与後に人工妊娠中絶が達成されなかった

場合は、ミフェプリストンやミソプロストールの追加投与はしないこと、及び外科的処置を考慮することを適切に注意喚起する必要があると判断する。以上の検討を踏まえ、本剤の用法・用量は、以下のとおりとすることが適切と判断する。

【用法・用量】

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

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤の製造販売後には、日常診療の使用実態下における重度の子宮出血及び感染症の発現割合を確認し、これらの事象に対する新たな安全対策措置の可否を検討することを目的とした一般使用成績調査を実施する（調査期間：2 年間）。観察期間は、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）における、本剤投与時の子宮出血プロファイル（ミソプロストール投与後 12 時間以降は徐々に減少する傾向（表 34））や、有害事象として挙げられた子宮出血や感染症の発現時期及び経過を踏まえ、ミソプロストール投与後の規定来院日まで（ミソプロストール投与後 1 週間程度）とし、人工妊娠中絶が未達の場合及び異常な子宮出血（量の多い出血が続いている又は血塊が認められる）や感染がある症例は、転帰が確認できるまでとする。日常診療の使用実態下における感染症及び重度の子宮出血の発現割合を、国内第Ⅲ相試験（LP010 試験）における重篤な感染症及び子宮出血に関連する有害事象の発現割合である 0.83%（1/120 例）及び 1.67%（2/120 例）とそれぞれ同程度と仮定した場合に、400 例確保すれば当該事象の発現割合を一定の精度で推定することが可能であると考えたことから、本調査の目標症例数は 400 例とする。

機構は、申請者が計画する製造販売後調査の計画は妥当と判断する。

7.R.7 製造販売後の流通管理について

申請者は、以下のように説明した。本剤は、母体保護法指定医師のみが処方及び投与できる薬剤であることから、製造販売後は厳格な流通管理を行う必要があると考える。そのため、妊娠中期における治療的流産の効能・効果で承認されているゲメプロストを含有する腔坐剤の流通管理（「ゲメプロストを含有する腔坐剤（プレグランディン腔坐剤）の管理、取扱いについて」（平成 8 年 9 月 25 日付け薬発第 874 号・児発第 831 号））と同等の流通管理（母体保護法指定医師が所属する医療機関のみへの契約した卸売販売業者を介した納入、各医療機関における購入数と使用数の管理等）を公益社団法人 日本産婦人科医会の協力の下、実施する計画である。

また、上記の流通管理によって、母体保護法指定医師が所属する医療機関にのみ納入することを担保するために、本剤を医療機関に納入するにあたり、以下の対応も実施する計画である。

- ・ 本剤を使用予定の医師が母体保護法指定医師であること、及び母体保護法指定医師が所属する医療機関が納入先であることを確認する。
- ・ 申請者と契約した卸売販売業者は、申請者が納入可能医療機関として登録した医療機関にのみ本剤

を納入する。

- 本剤を使用予定の母体保護法指定医師に対して、本剤の流通管理内容に関する講習を実施し、当該流通管理を遵守することを確認する。
- 母体保護法指定医師が所属し、流通管理の遵守を確認している等、によって本剤の納入が可能と判断した医療機関にのみ納入することを恒常的に担保するため、本剤を使用予定の母体保護法指定医師や納入可能と判断した医療機関に関する情報は随時最新の状態を反映する。

加えて、本剤投与後に稀に認められることがある重度の子宮出血や敗血症等の重篤な感染症（7.R.2.2 及び 7.R.2.3 参照）について、そのリスクを最小化するために、以下の対応も上記の流通管理と合わせて、実施する計画である。

- 本剤を納入する医療機関が、本剤の投与を受けて異常が認められた者からの連絡を夜間も含め常時受け付け、緊急時に適切な対応が可能な体制（連携医療機関の有無、連携医療機関がある場合はその活動内容等を含む）であることを確認する。
- 本剤を使用予定の母体保護法指定医師に対して、本剤の有効性及び安全性、投与における注意点、本剤の投与を受ける者に対して説明すべき内容（異常が認められた場合の対応方法や連絡先等）等についても講習を実施し、当該内容を遵守することを確認する。

機構は、以下のように考える。長年、本邦においてゲメプロストを含有する腔坐剤が適正に使用されていることを考慮すると、本邦において、母体保護法指定医師の下で適切に使用されるために長年実施されてきたゲメプロストを含有する腔坐剤の流通管理と同等の管理を公益社団法人 日本産婦人科医会と連携して行う申請者の計画は妥当と判断する。また、流通管理の実効性を担保する観点から、本剤の納入に際して、母体保護法指定医師であることや当該医師が所属する医療機関であることに加え、流通管理を遵守することを確認した上で、納入可能な医療機関として登録し、卸売販売業者は申請者が登録した医療機関にのみ納入する申請者の計画は妥当と判断する。加えて、本剤投与後に発現するおそれのある重度の子宮出血や敗血症等の重篤な感染症等のリスクを最小化するために、本剤の納入に際して、本剤の投与を受けて異常が認められた者からの連絡を夜間も含め常時受け付け、連携医療機関を含め緊急時に適切な対応が可能な体制が構築されていること等を確認した上で、本剤の納入が可能と判断できた医療機関にのみ本剤を納入する計画は妥当と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、妊娠 63 日以下の者に対する人工妊娠中絶の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

令和4年11月8日

申請品目

[販売名] メフィーゴパック
[一般名] ミフェプリストン／ミソプロストール
[申請者] ラインファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年12月22日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の臨床的位置付け及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性及び安全性について

専門委員より、国内第Ⅲ相試験（LP010試験）では対象としなかった18歳未満の者は、本剤の投与対象となるのか審査で見解を示すべきとの意見がだされた。

機構は、以下のように考える。妊娠63日以下の者を対象に本剤と同様の用法・用量でミフェプリストン及びミソプロストールを投与したときの有効性及び安全性を評価した海外臨床試験（Aust N Z J Obstet Gynaecol 2017; 57: 366-71）では、全体（14歳～50歳）及び14歳～19歳の年齢区分の人工妊娠中絶の成功割合はそれぞれ95.16%（12455/13078例）及び97.22%（838/862例）であり、年齢が低い区分でも高い有効性が認められたと結論付けられていること等を考慮すると、本剤が18歳未満の妊娠63日以下の者で有効性が得られないとは考え難い。また、当該文献には、年齢区分によって安全性が異なった旨の記載はない。加えて、米国のミフェプリストンの添付文書では、臨床試験において17歳未満の者の集団の有効性及び安全性プロファイルは成人の集団と同様であった旨の記載もある。さらに、申請者も、Linepharma International Ltdがメキシコで実施した臨床試験（1.1.4試験）（年齢範囲：13～45歳、18歳未満の年齢の分布は、13歳1例、14歳6例、15歳16例、16歳20例、17歳24例）では、18歳未満及び18歳以上の人工妊娠中絶の成功割合はそれぞれ100%（67/67例）及び97.1%（878/904例）であり、安全性についても疼痛と出血に年齢区分で異なる傾向は認められていないこと、本剤が既に承認されている豪州及び加国のいずれにおいても本剤の18歳未満の者への投与は制限されていないこと等に基づき、18歳未満の者においても、本剤の臨床的意義のある有効性及び許容可能な安全性が確認できている旨説明している。以上の情報や海外の医療実態等から、18歳未満の妊娠63日以下の者に対する本剤の使用も可能と判断する。

専門委員より、遅くともミソプロストール投与後1週間を目途に超音波検査による胎嚢排出等の確認を行う規定を設けているが、国内第Ⅲ相試験（LP010試験）では、ほとんどの症例で24時間以内に胎嚢排出が確認されたことを踏まえ、医師が本剤の投与を受けた者に適切に国内臨床試験における胎嚢排出時期や子宮出血の状況等の情報を提供し、胎嚢が排出された可能性がある子宮出血が生じたら、1週間を待たずに人工妊娠中絶の成否を確認するために来院するよう指導することを規定すべきではないかとの意見が示された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、本剤投与後の来院の時期がより具体的になるよう、ミソプロストール投与後の来院と人工妊娠中絶の成否の確認に関する注意喚起は、ミソプロストール投与後、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められたと感じたときに来院させ、超音波検査により胎嚢の排出の有無を確認すること、及びそのような子宮出血がない場合であっても、遅くともミソプロストール投与後1週間を目途に来院させ、超音波検査により胎嚢の排出の有無を確認することを規定することが適切と判断した。また、機構は、以上の検討を踏まえた人工妊娠中絶の成否を確認するための来院に関する規定を設定するよう申請者に求め、申請者は、適切に対応した。

以上の18歳未満の妊娠63日以下の者に対する本剤の使用や人工妊娠中絶の成否を確認するための来院に関する規定に関する判断や対応も含め、審査報告(1)及び専門協議での議論における本剤の有効性及び安全性に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

専門委員より、以下のような意見が示された。本剤の効能・効果について、申請時の「妊娠初期における人工妊娠中絶」を変更し、本剤の投与対象とすることの妥当性が示された集団を明示することが適切とした機構の方針（審査報告(1) 7.R.4 参照）は妥当である。本剤の有用性が示された国内第Ⅲ相試験（LP010試験）の対象は、妊娠63日以下かつ子宮内妊娠が確認された者であることを踏まえ、機構が提案したとおり、効能・効果に「妊娠63日以下」を規定することに加え、子宮内妊娠が確認された者であることも効能・効果に反映させることが適切と考える。なお、妊娠期間の表記については、産婦人科診療で一般的に使用している妊娠週数を付記し、「妊娠期間63日（妊娠9週0日）以下」とすることがより適切である。また、本剤投与前の経膈超音波検査によって子宮内妊娠が確認された者であっても、その後、正所異所同時妊娠であることが明らかとなる場合がある。異所性妊娠はそれ自体が卵管破裂や腹腔内出血を引き起こす可能性を有するものであること、並びに異所性妊娠に対して本剤の有効性及び安全性は担保されないことを考慮すると、本剤投与後に一般的に月経痛に用いられる鎮痛剤で管理が困難な強い下腹部痛が持続するような場合には異所性妊娠を併発している可能性があることから、処方医療機関に連絡するよう本剤の投与を受ける者に指導することも含め、正所異所同時妊娠の可能性も念頭に置いた管理が必要であることを注意喚起すべきと考える。

機構は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（LP010試験）の対象及び結果を踏まえ、本剤による臨床的に意義のある有効性及び臨床的に許容可能な安全性が得られると判断できる集団は、子宮内妊娠が確認された妊娠期間63日以下の者であることから、本剤の効能・効果は、「子宮内妊娠が確認された妊娠63日（9週0日）以下の者に対する人工妊娠中絶」とすることが妥当と判断する。また、異所性妊娠では、本剤を投与しても有効性は期待できず、腹腔内出血等のおそれがあることから、本剤投与前に経膈超音波検査により子宮内妊娠を確認することを規定する必要があると判断する。さらに、稀に正所異所同時妊娠の場合があり、本剤投与前に経膈超音波検査を行っても妊娠の早期には異所性妊娠の併発が分からないこともあることから、本剤投与後は、正所異所同時妊娠の可能性も念頭に置いた管理を

行う必要があること、及び鎮痛剤投与では管理困難な異常な痛みが継続する場合には併発した異所性妊娠に伴う卵管破裂や腹腔内出血の可能性もあることから、速やかに本剤の処方医療機関に連絡するよう本剤の投与を受ける者に指導する旨を注意喚起する必要があると判断する。

以上の判断も含め、本剤の効能・効果に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、以上を踏まえ、申請者に本剤の効能・効果及び異所性妊娠に関する注意喚起を検討するよう求め、申請者は、適切に対応した。

1.3 製造販売後の流通等の管理について

本剤について、本邦においてゲメプロストを含有する腔坐剤が母体保護法指定医師の下で適切に使用されるよう長年実施されてきた流通等の管理と同等の管理を公益社団法人日本産婦人科医会等と連携して行う申請者の計画は妥当と判断したことを含め、製造販売後の流通等の管理に関する機構の判断（審査報告（1）7.R.7 参照）は、専門委員から支持された。また、専門委員より、本剤の適正使用を担保するためには、本剤は、母体保護法指定医療機関及び指定医が必要な体制を整備した上で投与できるものであることについて、医療従事者のみならず広く一般に認知されることが重要であることから、本剤投与にあたり処方医療機関が整えておくべき体制や本剤の投与を受ける者が注意すべきことについては、広く一般に情報提供することが望ましい旨の意見が示され、機構もそれら情報提供は重要と判断した。

機構は、以上の議論を踏まえ、適切な情報提供を行うよう申請者に求め、申請者は、ホームページで情報を一般に公開する旨説明した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は、専門委員より支持された。機構は、製造販売後の流通等の管理（1.3 参照）に関する専門協議における専門委員からの意見も踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 39 に示す安全性検討事項等を設定すること、表 40 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 41 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 39 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 40 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動
及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 適正使用に係る体制の確保 医療関係者向け資材の作成と提供 本剤の投与を受ける者向け資材の作成と提供 流通等の管理

表 41 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における重度の子宮出血及び感染症の発現状況の検討
調査方法	連続調査方式
対象者	本剤の投与を受けた者
観察期間	ミソプロストール投与後の規定来院日まで（ミソプロストール投与後1週間程度）。ただし、人工妊娠中絶が未達の場合及び異常な子宮出血（量の多い出血が続いている又は血塊が認められる）や子宮内容遺残に起因する感染症がある場合は、転帰が確認できるまで。
予定症例数	400例
主な調査項目	重度の子宮出血及び感染症の発現割合、患者背景（年齢、妊娠日数、出産歴（出産回数）、人工妊娠中絶の回数等）

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
49	6	(Aust N Z J Obstet Gynaecol 2017; 1-6)	(Aust N Z J Obstet Gynaecol 2017; 57: 366-71)
53	22	ミソプロストール投与後遅くとも1週間を目処に	ミソプロストール投与後遅くとも1週間を目処に
55	8	ミソプロストール投与後、遅くとも1週間を目処に、	ミソプロストール投与後、遅くとも1週間を目処に、
67	15-16	また、症例毎の下腹部痛のNRSの経時的推移を確認したところ、申請者が重度の痛みに対応すると説明したNRS7以上が5時間程度持続した症例が3例認められたものの、	また、症例毎の下腹部痛のNRSの経時的推移を確認したところ、ミフェプリストン投与7日から本剤と因果関係のない下腹部痛が発現した症例を除くと、申請者が重度の痛みに対応すると説明したNRS7以上が持続した症例（持続時間は最大5時間程度）が3例認められたものの、
73	36	ミソプロストール投与後、遅くとも1週間を目処に	ミソプロストール投与後、遅くとも1週間を目処に
75	28	7.R.7 製造販売後の流通管理について	7.R.7 製造販売後の流通等の管理について
75	30	厳格な流通管理を行う	厳格な流通等の管理を行う
75	31	膣坐剤の流通管理	膣坐剤の流通等の管理
75	33	同等の流通管理	同等の管理
75	36	上記の流通管理によって、	上記の流通等の管理によって、
76	2-3	本剤の流通管理内容に関する講習を実施し、当該流通管理を遵守することを確認する。	本剤の流通等の管理内容に関する講習を実施し、当該管理を遵守することを確認する。
76	4	流通管理の遵守を確認している等	流通等の管理の遵守を確認している等
76	8	上記の流通管理と合わせて、	上記の流通等の管理と合わせて、
76	19	膣坐剤の流通管理	膣坐剤の流通等の管理
76	20	流通管理の実効性を担保する観点から、	流通等の管理の実効性を担保する観点から、
76	21-22	流通管理を遵守することを確認した上で、	流通等の管理を遵守することを確認した上で、

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で本品目を承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新有効成分含有医薬品及び新投与経路医薬品であることから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、ミフェプリストンの原体及び製剤、並びにミソプロストールの製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤が母体保護法指定医師のみにより使用されるよう、関連団体等と連携して流通等の管理を実施することも含め、必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAG	Alfa 1 acid glycoprotein	α 1-酸性糖タンパク質
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AR	Androgen receptor	アンドロゲン受容体
ARLBD	Androgen receptor legand binding domain thioredoxin-fusion protein	—
AUC	Area under the plasma or serum concentration time curve	血清中又は血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-6h}	—	投与 0 時間後から 6 時間後までの AUC
AUC _{0-24h}	—	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-48h}	—	投与 0 時間後から 48 時間後までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
BCRP	Breast cancer resistant protein	乳癌耐性蛋白
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	ボディマス指数
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチニンホスホキナーゼ
CL	Total systemic clearance	全身クリアランス
C _{max}	Plasma or serum maximum concentration	血清中又は血漿中最高濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	50% Effective concentration	50%有効濃度
ED ₅₀	50% Effective dose	50%有効用量
17EE	17-Ethinylestradiol	17-エチニルエストラジオール
EP 受容体	Prostaglandin E ₂ receptor	プロスタグランジン E ₂ 受容体
ER	Estrogen receptor	エストロゲン受容体
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GR	Glucocorticoid receptor	グルココルチコイド受容体
γ -GT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
HEK293	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH S7A ガ イドライン	—	「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平 成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号)
ICH S7B ガ イドライン	—	「ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT 間隔延 長) の潜在的可能性に関する非臨床的評価につ いて」(平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 4 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _i	Inhibition constant	阻害定数

k_{inact}	—	最大不活性化速度定数
K_m	Michaelis constant	見かけの平均ミカエリス速度定数
LC-MS/MS	—	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法
LDPE	Low density polyethylene	低密度ポリエチレン
LLT	Lowest level term	下層語
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
MATE	Multi drug and toxin extrusion protein	多剤・毒素排出トランスポーター
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MF	—	原薬等登録原簿
MR	Mineralocorticoid receptor	鉱質コルチコイド受容体
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NRS	Numerical rating scale	数値的評価スケール
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
P_{app}	Permeability index	透過係数
$P_{app} A \rightarrow B$	—	頂端膜側から基底膜側への P_{app}
$P_{app} B \rightarrow A$	—	基底膜側から頂端膜側への P_{app}
PBAC	Pictorial blood assessment chart	出血評価チャート
PE	Polyethylene	ポリエチレン
PGE_2	Prostaglandin E_2	プロスタグランジン E_2
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	Progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PR-A	Progesterone receptor isoform A	プロゲステロン受容体アイソフォーム A
PR-B	Progesterone receptor isoform B	プロゲステロン受容体アイソフォーム B
PT	Preferred term	基本語
PTFE	Polytetrafluoroethylene	ポリテトラフルオロエチレン
PTP	Press through packaging	—
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
PVDC	Polyvinylidene chloride	ポリ塩化ビニリデン
RBA	Relative binding affinity	相対結合親和性
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
TAO	Troleandomycin	—
t_{max}	Time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
UV-A	Ultraviolet A	A 領域の紫外線 (315~400 nm)
UV/VIS	Ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V_d	Volume of distribution	分布容積
V_{max}	Maximum velocity	最大反応速度
WHO	World Health Organisation	世界保健機関
WHO ガイ ダンス 2012	Safe abortion: technical and policy guidance of health systems, second edition (World Health Organization; 2012)	—

WHO ガイドライン 2022	Abortion care guideline (World Health Organization; 2022)	—
ラット (SD)	Sprague-Dawley rat	—
含量違い BE ガイドライン	—	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	メフィーゴパック