SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Mifepristone Linepharma 200 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 200 mg of mifepristone.
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.
White to off-white, round tablet, diameter 11 mm, with MF debossed on one side of the tablet.

4. CLINICAL PARTICULARS

For termination of pregnancy, Mifepristone Linepharma 200 mg tablet and prostaglandins can only be prescribed and administered in accordance with countries national laws and regulations.

4.1 Therapeutic indications

Medical termination of a developing intra-uterine pregnancy in sequential combination with a prostaglandin analogue up to 63 days of amenorrhea.

4.2 Posology and method of administration

Medical termination of developing intra-uterine pregnancy up to 63 days of amenorrhea. The method of administration is 200 mg of mifepristone in a single oral dose, followed 36 to 48 hours later by the administration of the prostaglandin analogue gemeprost 1 mg per vaginam.

The dose of 200 mg should not be exceeded.

Paediatric population
No data are available for women under 18 years.

4.3 Contraindications

This product should never be prescribed in the following situations:

- known hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1;
- chronic adrenal failure;
- asthma uncontrolled by therapy
- inherited porphyria
- pregnancy not confirmed by an ultrasound or biological test;
- pregnancy beyond 63 days of amenorrhea;
- suspected ectopic pregnancy;
- contraindication to the prostaglandin analogue selected.

4.4 Special warnings and precautions for use

- *Warnings*:

Severe cutaneous adverse reactions, including toxic epidermal necrolysis and acute generalised exanthematous pustulosis, have been reported in association with mifepristone (see section 4.8). In patients who experience severe cutaneous adverse reactions, re-treatment with mifepristone is not recommended.

In the absence of specific studies, Mifepristone Linepharma is not recommended in patients with:

- Renal failure,
- Hepatic failure
- Malnutrition

Medical termination of developing intra-uterine pregnancy

This method requires the involvement of the woman who should be informed of the requirements of the method:

- The necessity to combine treatment with prostaglandin to be administered at a second visit.
- The need for a follow up visit (3rd visit) within 14 to 21 days after intake of Mifepristone Linepharma in order to check for complete expulsion.
- The non-negligible risk of failure (see section 5.1) of the method which may require termination by another method.

In the case of a pregnancy occurring with an intra-uterine device in situ, this device must be removed before administration of Mifepristone Linepharma.

The expulsion may take place before prostaglandin administration (in about 3% of cases). This does not preclude the control visit in order to check for the complete expulsion and the uterine vacuity.

The risks related to the method must be taken into account and explained to the woman:

- Failures

The non-negligible risk of failure, which occurs in up to 7.6% of the cases, makes the control visit mandatory in order to check that the expulsion is completed.

In rare case of non complete expulsion, a surgical revision may be necessary.

The efficacy of the method decreases with parity, and consequently increasing age of the woman.

- Bleeding

The patient must be informed of the occurrence of prolonged vaginal bleeding (an average of 10 to 16 days after Mifepristone Linepharma intake) which may be heavy. Bleeding occurs in almost all cases and is not in any way proof of complete expulsion. (see section 4.8).

The patient should be informed not to travel far away from the prescribing centre as long as complete expulsion has not been recorded. She will receive precise instructions as to whom she should contact and where to go, in the event of any problems emerging, particularly in the case of very heavy vaginal bleeding.

A follow-up visit must take place within a period of 14 to 21 days after administration of mifepristone to verify by the appropriate means (clinical examination, ultrasound scan, and beta-hCG measurement) that expulsion has been completed and that vaginal bleeding has stopped. In case of persistent bleeding (even light) beyond the control visit, its disappearance should be checked within a few days.

If an ongoing pregnancy is suspected, a further ultrasound scan may be required to evaluate its viability.

Persistence of vaginal bleeding at this point could signify incomplete abortion, or an unnoticed extra-uterine pregnancy, and appropriate treatment should be considered.
In the event of an ongoing pregnancy diagnosed after the control visit, termination by another method will be proposed to the woman.

Since heavy bleeding requiring haemostatic curettage occurs in up to 5 % of the cases during the medical method of pregnancy termination, special care should be given to patients with haemostatic disorders with hypocoagulability, or with anaemia. The decision to use the medical or the surgical method should be decided with specialised consultants according to the type of haemostatic disorder and the level of anaemia.

- Infection

Very rare cases of fatal toxic shock caused by Clostridium sordellii endometritis presenting without fever or other obvious symptoms of infection, have been reported after medical abortion with the use of 200 mg mifepristone followed by non authorised vaginal administration of misoprostol tablets for oral use. Clinicians should be aware of this potentially fatal complication.

- *In all instances*

The use of Mifepristone Linepharma requires rhesus determination and hence the prevention of rhesus allo-immunisation as well as other general measures taken usually during any termination of pregnancy.

During clinical trials, pregnancies occurred between embryo expulsion and the resumption of menses.
To avoid potential exposure of a subsequent pregnancy to mifepristone, it is recommended that conception be avoided during the next menstrual cycle. Reliable contraceptive precautions should therefore commence as early as possible after mifepristone administration.

In case of suspected acute adrenal failure, dexamethasone administration is recommended. 1 mg of dexamethasone antagonises a dose of 400 mg of mifepristone.

Due to the antiglucocorticoid activity of mifepristone, the efficacy of long-term corticosteroid therapy, including inhaled corticosteroids in asthmatic patients, may be decreased during the 3 to 4 days following intake of Mifepristone Linepharma. Therapy should be adjusted.

A decrease of the efficacy of the method can theoretically occur due to the antiprostaglandin properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including aspirin (acetyl salicylic acid). Limited evidence suggests that co-administration of NSAIDs on the day of prostaglandin administration does not adversely influence the effects of mifepristone or the prostaglandin on cervical ripening or uterine contractility and does not reduce the clinical efficacy of medical termination of pregnancy.

The precautions related to the prostaglandin use should be noted as follows:

Rare but serious cardiovascular accidents have been reported following the intra muscular administration of prostaglandin analogue. For this reason, women with risk factors for cardiovascular disease or established cardiovascular disease should be treated with caution.

Method of prostaglandin administration
During intake and for three hours following the intake, the patient should be monitored in the treatment centre, in order not to miss possible acute effects of prostaglandin administration. The treatment centre must be equipped with adequate medical facilities.
On discharge from the treatment centre all women should be provided with appropriate medications as necessary and be fully counseled regarding the likely signs and symptoms she may experience and have direct access to the treatment centre by telephone or local access.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

On the basis of this drug's metabolism by CYP3A4, it is possible that ketoconazole, itraconazole, erythromycin, and grapefruit juice may inhibit its metabolism (increasing serum levels of mifepristone). Furthermore, rifampicin, dexamethasone, St. John's Wort and certain anticonvulsants (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) may induce mifepristone metabolism (lowering serum levels of mifepristone).

Based on in vitro inhibition information, co-administration of mifepristone may lead to an increase in serum levels of drugs that are CYP3A4 substrates. Due to the slow elimination of mifepristone from the body, such interaction may be observed for a prolonged period after its administration. Therefore, caution should be exercised when mifepristone is administered with drugs that are CYP3A4 substrates and have narrow therapeutic range, including some agents used during general anesthesia.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

In animals (see section 5.3), the abortifacient effect of mifepristone precludes the proper assessment of any teratogenic effect of the molecule.

With sub abortive doses, isolated cases of malformations observed in rabbits, but not in rats or mice were too few to be considered significant, or attributable to mifepristone.

In humans, the few reported cases of malformations do not allow a causality assessment for mifepristone alone or associated to prostaglandin. Therefore, data is too limited to determine whether the molecule is a human teratogen (see section 4.8).

Consequently:

- Patient should be informed that due to the risk of failure of the medical method of pregnancy termination and to the unknown risk to the fetus, the control visit is mandatory (see section 4.4).
- Should a failure of the method be diagnosed at the control visit (viable ongoing pregnancy), and should the patient still agree, pregnancy termination should be completed by another method.

Should the patient wish to continue with her pregnancy, the available data is too limited to justify a systematic termination of an exposed pregnancy. In that event, careful ultra-sonographic monitoring of the pregnancy should be carried out.

Breast feeding

Mifepristone is a lipophilic compound and may theoretically be excreted in the mother's breast milk. However, limited data is available. Consequently, Mifepristone Linepharma use should be avoided during breast-feeding.

Fertility

Mifepristone inhibited oestrus cycling in rats at doses below the clinical dose in a 3-week study. This was reversed over the following 2-3 weeks and no subsequent effects on reproductive performance were found.
No human data on the effect of active substance mifepristone on fertility are available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The adverse events reported with mifepristone, classified according to frequency and system organ class, are summarized in the following table:

MedDRA	**Adverse events (frequency)**				
System Organ Class	**Very common ≥ 1/10**	**Common ≥ 1/100 to < 1/10**	**Uncommon ≥ 1/1000 to < 1/100**	**Rare ≥ 1/10000 to < 1/1000 and very rare (< 1/10000)***	**Not known (cannot be estimated from the available data)**
Infections and infestations			Infection	Toxic shock syndrome	
Neoplasms benign, malignant and unspecified				Elevated alpha-feto protein Elevated carcinoembryogenic antigen	
Blood and lymphatic system disorders				Thrombotic thrombocytopenic purpura Thrombocytopenia Induced systemic lupus erythematous	

MedDRA	**Adverse events (frequency)**				
System Organ Class	**Very common ≥ 1/10**	**Common ≥ 1/100 to < 1/10**	**Uncommon ≥ 1/1000 to < 1/100**	**Rare ≥ 1/10000 to < 1/1000 and very rare (< 1/10000)***	**Not known (cannot be estimated from the available data)**
Psychiatric disorders				Mania	
Nervous system disorders	Headache			Epilepsy Neurogenic tinnitus	
Eye disorders				Ophtalmoplegia	
Cardiac disorders				Myocardial infarction Induced Adam-Stokes syndrome	
Vascular disorders			Hot flush Hypotension (0.25%)	Superficial thrombophlebitis	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				Bronchospasm Induced bronchial asthma	
Gastrointestinal disorders	Nausea Vomiting Diarrhea Gastric discomfort Abdominal pain	Cramping, light or moderate		Gastric bleeding	
Hepatobiliary disorders				Abnormal liver function tests Hepatic failure Hepatorenal failure	
Skin and subcutaneous tissue disorders			Skin rash / pruritus	Urticarial reaction Toxic epidermal necrolysis Erythema nodosum Angioedema*	Acute generalised exanthematous pustulosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders				Limb spasm	
Renal and urinary disorders				Renal failure	
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Very common uterine contractions or cramping (10 to 45%) in the hours following	Heavy bleeding occurs in about 5% of the cases and may require haemostatic curettage in		Hydatiform mole Ectopic pregnancy Amniotic band syndrome Gestational trophoblastic tumor Uteroplacental apoplexy	

MedDRA	Adverse events (frequency)				
System Organ Class	**Very common ≥ 1/10**	**Common ≥ 1/100 to < 1/10**	**Uncommon ≥ 1/1000 to < 1/100**	**Rare ≥ 1/10000 to < 1/1000 and very rare (< 1/10000)***	**Not known (cannot be estimated from the available data)**
	prostaglandin intake.	up to 1.4% of the cases.			
Reproductive system and breast disorders	Vaginal bleeding Uterine spasm	Prolonged post-abortion bleeding Spotting Severe hemorrhage Endometritis Breast tenderness Heavy bleeding	Hemorragic shock Salpingitis	Bilateral adnexal mass Intrauterine adhesion Ovarian cyst rupture Breast abscess Hematosalpynx Uterine rupture	
General disorders and administration site conditions	Fatigue Chill / fever Dizziness	Fainting		Anaphylaxis Periorbital edema Malaise vagal symptoms	

* Including occasional case reports

- Bleeding is an almost constant part of the procedure, whatever the prostaglandin use, and at any pregnancy term although it is usually more abundant when pregnancy age increases. It can occur after mifepristone alone. When heavy, it often reflects incomplete abortion leading to a surgical procedure in approximately 5 percent of the cases. It can necessitate a blood transfusion in 0.5 to 1 percent of the cases.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorization the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reaction via their national reporting system listed in
[To be completed nationally]

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported.
In the event of massive ingestion signs of adrenal failure might occur. Signs of acute intoxication may require specialist treatment including the administration of dexamethasone.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other Sex Hormone and Modulator of the Reproductive function/ Antiprogestogen. ATC code: GO3XB01

Mifepristone is a synthetic steroid with an antiprogestational action as a result of competition with progesterone at the progesterone receptors.

At doses ranging from 3 to 10 mg/kg orally, it inhibits the action of endogenous or exogenous progesterone in different animal species (rat, mouse, rabbit and monkey). This action is manifested in the form of pregnancy termination in rodents.

In patient at doses of greater than or equal to 1 mg/kg, mifepristone antagonises the endometrial and myometrial effects of progesterone. During pregnancy it sensitises the myometrium to the contraction inducing action of prostaglandins. During the first trimester, pre-treatment with mifepristone allows the dilatation and opening of the cervix uteri. While clinical data have demonstrated that mifepristone facilitates dilatation of the cervix, no data is available to indicate that this results in a lowering of the rate of early or late complications to the dilatation procedure.

In the event of an early termination of pregnancy, the combination of a prostaglandin analogue used in a sequential regimen after mifepristone leads to an increase in the success rate and accelerates the expulsion of the conceptus.

In clinical trials, according to the prostaglandin used and the time of application, the results vary slightly.

When 1 mg vaginal gemeprost following 200 mg mifepristone is used, the efficacy rate in pregnancies 57 to 63 DA is 92.4% (95% confidence interval: 89.6 – 94.7%)

Failures are due to either incomplete abortion or to persisting pregnancy: in practical terms, whatever their nature, failure necessitate a surgical procedure (vacuum aspiration or dilatation and curettage).

Mifepristone binds to the glucocorticoid receptor. In animals at doses of 10 to 25 mg/kg it inhibits the action of dexamethasone. In man the antiglucocorticoid action is manifested at a dose equal to or greater than 4.5 mg/kg by a compensatory elevation of ACTH and cortisol. Glucocorticoid bioactivity (GBA) may be depressed for several days following a single administration of 200 mg mifepristone for termination of pregnancy. The clinical implications of this are unclear, however vomiting and nausea may be increased in susceptible women.

Mifepristone has a weak anti-androgenic action which only appears in animals during prolonged administration of very high doses

5.2 Pharmacokinetic properties

After oral administration of a single dose of 200 mg mifepristone is rapidly absorbed. The peak concentration of 2.7 mg/l is reached after 0.75 hours (mean of 49 subjects). The half life of mifepristone is 38.3 hours.

Mifepristone shows non-linear pharmacokinetics. Following the distribution phase the elimination is at first slow, with a half-life of approx. 12 to 72 hours, and then the concentration is more rapidly reduced with a half-life of 18 hours. With radio-receptor analysis, the final half-life is shown to be up to 90 hours, including all mifepristone metabolites that can bind to progesterone receptors.

After administration of low doses of mifepristone (20 mg orally or intravenously), the absolute bioavailability is 69%.

In plasma mifepristone is 98% bound to plasma proteins: albumin and principally alpha-1-acid glycoprotein (AAG), to which binding is saturable. Due to this specific binding, volume of distribution and plasma clearance of mifepristone are inversely proportional to the plasma concentration of AAG.

N mono- and di-demethylation and terminal hydroxylation of the 17-propynyl chain are primary metabolic pathways of hepatic oxidative metabolism. Metabolites are detectable in plasma 1 hour after ingestion of mifepristone. The binding affinity of the metabolites to progesterone receptors is about 10 to 20% of that of mifepristone and it is not known whether they contribute to the pharmacological effects of mifepristone.

In vitro CYP3A4 appears as the isoenzyme primarily responsible for mifepristone demethylation and hydroxylation in human liver microsomes. CYP3A4 substrates progesterone and midazolam inhibited metabolite formation by up to 77 %. Other isoenzymes (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1) had apparently no action on mifepristone metabolism.

After administration of 600 mg radiolabeled mifepristone, 10% of the total radioactivity was recovered in urine and 90% in faeces.

5.3 Preclinical safety data

In toxicological studies in rats and monkeys up to a duration of 6 months, mifepristone produced effects related to its antihormonal (antiprogesterone, antiglucocorticoid and antiandrogenic) activity.

In reproduction toxicology studies, mifepristone acts as a potent abortifacient. No teratogenic effect of mifepristone was observed in rats and mice surviving foetal exposure. In rabbits surviving foetal exposure, however, isolated cases of severe abnormalities occurred (cranial vault, brain and spinal cord). The number of foetal anomalies was not statistically significant and no dose-effect was observed. In monkeys, the number of foetuses surviving the abortifacient action of mifepristone was insufficient for a conclusive assessment.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Maize starch,
Povidone (K30),
Cellulose microcrystalline,
Silica colloidal anhydrous
Magnesium stearate.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Keep the blister in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PVDC/Aluminum blister of 1 tablet.
Pack sizes with 1 tablet and 30 tablets (as hospital pack).
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

<To be completed nationally>

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

[To be completed nationally]

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

2021-06-17

英国の製品概要（SmPC）和訳

1. 医薬品の名称

ミフェプリストン ラインファーマ 200 mg 錠

2. 成分・含量

1 錠中にミフェプリストンとして 200 mg を含有する。
添加剤の一覧については、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

錠剤
白～微黄色の丸い錠剤で、直径 11 mm、片面に MF のデボス加工が施されている。

4. 臨床的特徴

人工妊娠中絶に対して、ミフェプリストンラインファーマ錠 200 mg とプロスタグラジン製剤は、各国の法律と規制に基づいてのみ処方され、投与される。

4.1. 効能又は効果

最終月経から妊娠 63 日以下の発育中の子宮内妊娠に対するプロスタグランジ類似薬との逐次併用投与による人工妊娠中絶。

4.2. 用法及び用量

最終月経から 63 日以下の発育中の子宮内妊娠を人工妊娠中絶する。投与方法は、ミフェプリストン 200 mg を単回経口投与し、その 36～48 時間後にプロスタグランジン類似薬であるゲメプロスト 1mg を膣内投与する。
200 mg の用量を超えないようにすること。

小児
18 歳未満の女性のデータはない。

4.3. 禁忌

本製品は、次のような場合には絶対に処方しないこと

- 本剤の有効成分又は 6.1 項に記載した添加剤に対して過敏症の既往歴がある患者。
- 慢性副腎不全患者
- 治療によりコントロールされていない喘息患者
- 遺伝性ポルフィリン症
- 超音波検査や生物学的検査で妊娠が確認されていない患者
- 妊娠 63 日を超える妊娠

- ○ 異所性妊娠の疑いのある患者
- ○ 選択したプロスタグランジン類似薬に禁忌がある患者

4.4. 特別な警告及び使用上の注意

- ● 警告

ミフェプリストンと因果関係のある中毒性表皮壊死融解症や急性汎発性発疹性膿疱症などの重度の皮膚関連の副作用が報告されている（4.8 項参照）。重度の皮膚関連の副作用を発現した患者では、ミフェプリストンによる再治療は推奨されない。

特定の背景を有する試験は実施されていないため、ミフェプリストンラインファーマは以下の患者には推奨されない。

- ○ 腎不全
- ○ 肝不全
- ○ 栄養失調

<u>子宮内妊娠の人工妊娠中絶</u>

本治療では、女性患者が以下の点について説明を受ける必要がある。

- ○ 2 回目来院時に投与するプロスタグランジンを逐次併用すること。
- ○ 胎嚢排出完了を確認するためミフェプリストンラインファーマ服用 14 日～21 日以内に、来院（3 回目の来院）が必要であること。
- ○ 治療不成功によるリスクにより他の方法での人工妊娠中絶を行うことがある（5.1 項参照）。

子宮内避妊用具を装着した状態で妊娠した場合、ミフェプリストンラインファーマを投与する前に、この子宮内避妊用具を除去すること。

プロスタグランジン投与前に胎嚢排出されることがある（約 3%の症例）。この場合、胎嚢排出完了の確認、及び子宮内腔を確認するために来院すること。

本治療に関連するリスクを考慮に入れ、女性患者に説明する必要がある。

- ○ 人工妊娠中絶不成功

最大で 7.6%の症例で発生する本治療不成功によるリスクのため、胎嚢排出完了を確認するための来院が必須となっている。

不完全胎嚢排出の稀な場合で、外科的妊娠中絶処置が必要になることがある。

この方法での有効性は出産回数が増えると減少するとされる。したがって、女性の年齢が上がると有効

性が減少する。

○　出血

持続する膣からの出血（ミフェプリストン投与後、平均 10～16 日）があり、出血量が多い場合があることについて患者に伝えなければならない。出血はほとんどすべての症例で発現するが、胎嚢排出完了を示すものではない。(4.8 項参照)。

胎嚢排出完了が記録されていない限り、患者は処方施設から遠出しないよう伝えられる。何か緊急の問題が発生した場合、特に多量の膣出血があった場合の連絡先及び行先について正確な指示を受けることになる。

ミフェプリストン投与後 14～21 日以内に経過観察を行い、適切な手段（臨床検査、超音波検査、βhCG 測定）により、胎嚢排出が完了し、膣からの出血が止まっていることを確認しなければならない。定期訪問以降も出血が（軽いものであっても）持続している場合には、数日以内にその消失を確認すること。

妊娠継続が疑われる場合は、胎児の生存の有無を確認するためにさらに超音波検査が必要になることがある。

この時点で膣出血が持続する場合、不完全な妊娠中絶または異所性妊娠を意味する可能性があり、適切な治療を検討する必要がある。
定期訪問後に妊娠が継続していると診断された場合には、別の方法での人工妊娠中絶を女性患者に提案する。

人工妊娠中絶において止血掻爬を要する大出血は、最大 5%の症例で発現するため、凝固低下を伴う出血性疾患のある患者や貧血のある患者には特別な注意が必要である。内科的方法と外科的方法のどちらを用いるかは、止血障害の種類や貧血の程度に応じて、専門医に相談して決定する。

○　感染症

ミフェプリストン 200 ㎎服用後、経口用ミソプロストール錠の膣内投与（承認外用法）による人工妊娠中絶後に、発熱又は他の明らかな感染症状を伴わない、クロストリジウム・ソルデリ子宮内膜炎による非常に稀で致死的な中毒性ショックが報告されている。医師は、この致死的になりうる合併症に注意する必要がある。

● 全般的

ミフェプリストンラインファーマを使用するには、Rh 式血液型測定が必要である。このことは、通常妊娠中絶に行われるその他の一般的な処と同様に、Rh 感作予防となる。

臨床試験では、胎嚢排出から月経再開されるまでの間に妊娠が報告されたケースがある。

次の妊娠がミフェプリストンに曝露する可能性を避けるために、次の月経周期中の妊娠を避けることが推奨される。したがって、ミフェプリストン投与後、できるだけ早い時期に確実な避妊を開始すべきである。

急性副腎不全が疑われる場合には、デキサメタゾンの投与が推奨される。1 mg のデキサメタゾンは 400 mg のミフェプリストンに拮抗する。

ミフェプリストンの抗グルココルチコイド作用により、ミフェプリストンラインファーマ服用後 3～4 日間は、喘息患者における吸入コルチコステロイドを含む長期コルチコステロイド療法の有効性が低下する可能性がある。治療を調整する必要がある。

理論的には、アスピリン（アセチルサリチル酸）を含む非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の抗プロスタグランジン作用により、本治療の有効性が低下する可能性がある。限られたエビデンスによると、プロスタグランジン投与日に NSAIDs を併用しても、ミフェプリストンやプロスタグランジンの子宮頸管熟化や子宮収縮力に対する効果に悪影響を及ぼすことはなく、人工妊娠中絶の臨床効果を低下させることはない。

<u>プロスタグランジン使用に関する注意は以下のとおりである。</u>

プロスタグランジン類似薬を筋肉内投与した後、稀ではあるが重篤な心血管系の有害事象が報告されている。このため、心血管疾患の危険因子を持つ女性や心血管疾患と診断されている女性は、慎重に治療を行う必要があります。

プロスタグランジンの投与方法
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、服用の間及び服用後 3 時間は、治療施設内で患者を監視すること。治療施設は適切な医療設備を備えていなければならない。
治療施設退院時には、すべての女性患者は必要に応じて使用する適切な薬剤の処方を受け、予測される徴候や症状について十分な説明を受け、電話や来院によって治療施設に直接アクセスできるようにすること。

4.5. 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用
相互作用に関する試験は実施されていない。

本剤が CYP3A4 で代謝されることを根拠に、ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、グレープフルーツジュースが本剤の代謝を阻害する可能性がある（ミフェプリストンの血清中濃度が上昇する）。さらに、リファンピシン、デキサメタゾン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）、特定の抗痙攣薬（フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン）がミフェプリストンの代謝を誘導する可能性がある（ミフェプリストンの血清中濃度が低下する）。

In vitro での阻害作用の情報に基づき、ミフェプリストンとの併用により、CYP3A4 基質となる薬物の血清中濃度が上昇する可能性がある。ミフェプリストンは体内からの排泄が遅いため、ミフェプリストン投与後長期間にわたって相互作用が現れる可能性がある。そのため、全身麻酔に使用される薬剤など、CYP3A4 基質で治療域が狭い薬剤とミフェプリストンを併用する場合には注意が必要である。

4.6. 生殖能を有する者、妊婦、授乳婦

妊娠

動物（5.3 項参照）では、ミフェプリストンの人工妊娠中絶作用により、ミフェプリストンの催奇形性を適切に評価することができない。

妊娠中絶作用用量以下で、ウサギにおいて催奇形性が観察された例を認めたが、ラットやマウスでは、統計学的に有意或いはミフェプリストンに起因すると判断するには例数が少なすぎた。

ヒトでは、催奇形性の報告が少数であるため、ミフェプリストン単独又はプロスタグランジンとの関連性について因果関係を評価することはできない。したがって、ミフェプリストンがヒトに対する催奇形性を有するかどうかを判断するには情報が限られている。(4.8 項参照)。

したがって、

-患者には、人工妊娠中絶不成功の可能性があること、また胎児へのリスクが不明であることから、定期来院が必須であることを伝えなければならない（4.4 項参照)。

-定期来院時に本治療不成功が認められ（生存可能な妊娠の継続)、患者が同意した場合は、別の方法で人工妊娠中絶を完了する必要がある。

患者が妊娠継続を希望した場合、情報が限られているため、本剤に曝露された妊娠について体系化した終了を正当化できない。そのような場合には、妊娠中の超音波検査による慎重なモニタリングを行うべきである。

授乳婦

ミフェプリストンは親油性化合物であり、理論上、母乳中に移行する可能性がある。しかし、情報は限られている。したがって、授乳中はミフェプリストンの使用を避けること。

生殖能を有する者

ミフェプリストンは、ラットにおける 3 週間の試験において、臨床用量以下の用量で発情周期を阻害した。これは 2〜3 週間で回復し、その後の生殖能への影響は認められなかった。

活性物質ミフェプリストンの生殖能への影響に関するヒトでのデータはない。

4.7. 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転や機械操作に対する影響に関する試験は行われていない。

4.8. 有害事象

ミフェプリストン使用で報告された有害事象を、頻度および臓器別クラスに応じて分類した。

MedDRA	有害事象（頻度)				
器官別大分類	Very common ≥1/10	Common ≥ 1/100 から < 1/10	Uncommon ≥ 1/1000 から < 1/100	Rare ≥1/10000 から< 1/1000Rare (< 1/10000)*	Not known （利用可能なデータからは推定できない）
感染症および寄生虫症			感染症	中毒性ショック症候群	
良性、悪性および詳細不明の新生物				α-フェトタンパク上昇 癌胎児性抗原上昇	
血液・リンパ系障害				血栓性血小板減少性紫斑病、血小板減少症、全身性エリテマトーデス誘発	
精神障害				躁病	
神経系障害	頭痛			てんかん、 神経因性耳鳴	
眼の障害				眼筋麻痺	
心臓障害				心筋梗塞、アダム・ストークス症候群誘発	
血管障害			ほてり 低血圧(0.25%)	表在性血栓性静脈炎	
呼吸器、胸部および縦隔障害				気管支痙攣誘発気管支喘息	
胃腸障害	悪心、嘔吐、下痢、胃不快感、腹痛	軽度または中程度の腹痛		胃出血	
肝胆道系障害				肝機能検査異常、肝不全、肝腎不全	

皮膚および皮下組織障害			皮膚の発疹・そう痒症	蕁麻疹様反応、中毒性表皮壊死融解症、結節性紅斑、血管浮腫※	急性汎発性発疹性膿疱症
筋骨格系および結合組織障害				四肢痙攣	
腎および尿路障害				腎不全	
妊娠・産褥・周産期の状態	プロスタグランジン投与数時間後に発現するごく一般的な子宮収縮または痙攣（10～45%）	約 5%で発現する多量出血および最大 1.4%で要する止血的掻爬		胞状奇胎、異所性妊娠、羊膜索症候群、妊娠性絨毛性腫瘍、子宮胎盤溢血	
生殖系および乳房障害	膣出血、子宮痙攣	中絶後の出血遷延、小出血、重度の出血、子宮内膜炎、乳房圧痛、多量出血	出血性ショック、卵管炎	両側付属器腫瘤、子宮内癒着、卵巣嚢胞破裂、乳房膿瘍、卵管留血症、子宮破裂	
一般的全身障害および投与部位の状態	疲労、悪寒・発熱、浮動性めまい	失神		アナフィラキシー、眼窩周辺浮腫、倦怠感、迷走神経症状	

※時折の報告症例を含む

-出血は、プロスタグランジンの使用の有無に関わらず、また、妊娠期間においても、ほぼ発現するが、通常、妊娠期間が長くなると出血が多くなる。出血はミフェプリストン単独でも起こりえる。重度の場合、不完全な人工妊娠中絶であることがあり、約 5%の症例で外科的処置を要する。0.5～1%の症例で輸血が必要になることがある。

副作用報告

医薬品の承認後の副作用報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィットとリスクのバランスを

継続的に監視することができる。医療従事者は、下記に記載された各国の報告方法にて副作用を報告すること。
[各国で完成させる]

4.9. 過量投与

過量投与の症例報告はない。
大量に摂取した場合は、副腎不全の兆候が現れることがある。急性中毒症状が発現した場合は、デキサメタゾン投与等の専門医による治療を要する。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬物療法のグループ：その他の性ホルモンおよび生殖機能の調節因子／抗黄体ホルモン ATC コード GO3XB01

ミフェプリストンは合成ステロイドであり、プロゲステロン受容体においてプロゲステロンと競合することにより、抗プロゲステロン作用を示す。

3～10 mg/kg の用量で経口投与すると、さまざまな動物種（ラット、マウス、ウサギ、サル）において、内因性または外因性のプロゲステロンの作用を阻害する。この作用は、げっ歯類では妊娠終了という形で現れる。

ミフェプリストンは、1 mg/kg 以上を服用した患者において、子宮内膜及び子宮筋層のプロゲステロンの作用に拮抗する。妊娠中は、プロスタグランジンの収縮誘発作用に対して子宮筋層を感作する。妊娠初期にミフェプリストンの前投与を行うことで、子宮頸管の拡張と開通が可能になる。ミフェプリストンは子宮頸管の拡張を容易にすることが臨床データで証明されているが、ミフェプリストンの拡張作用が合併症（早期または後期）の発生率を低下させることを示すデータはない。

早期に人工妊娠中絶する場合、ミフェプリストンの後にプロスタグランジン類似薬を逐次併用することで、成功率が高まり、胎嚢排出が促進される。

臨床試験では、使用するプロスタグランジンや投与する時間によって、結果が若干異なる。

ミフェプリストン 200 mg に続いてゲメプロスト 1mg を膣内投与した場合、妊娠 57～63 日の有効率は 92.4%（95%信頼区間：89.6～94.7%）である。

不成功の原因は、妊娠中絶が不完全であるか、妊娠が継続しているかのどちらかである。実際のところ、それらに関わらず、不成功は外科的処置（真空吸引または掻爬法（D&C））を要する。

ミフェプリストンは、グルココルチコイド受容体に結合する。動物では 10～25 mg/kg の用量でデキサメタゾンの作用を阻害する。ヒトでは 4.5 mg/kg 以上の用量で抗グルココルチコイド作用が発現し、ACTH とコルチゾールが上昇する。人工妊娠中絶に対してミフェプリストン 200 mg を単回投与すると、グルココルチコイドの生理活性（GBA）が数日間低下することがある。このことが臨床的にどのような意味を持つかは不明であるが、影響を受けやすい女性患者では嘔吐や悪心が増加する可能性がある。

ミフェプリストンには弱い抗アンドロゲン作用があるが、動物では非常に高用量で長期間投与した場合にのみ発現する

5.2. 薬物動態学的特性

ミフェプリストン 200 mg を単回経口投与すると、速やかに吸収される。0.75 時間後に最高血中濃度 2.7 mg/L に達する（被験者 49 名の平均値）。ミフェプリストンの消失半減期は 38.3 時間である。

ミフェプリストンは非線形の薬物動態を示す。体内に分布された後、消失は初めは緩徐で、半減期は約 12～72 時間で、その後、血中濃度は速やかに低下し、半減期は 18 時間となる。放射能レセプターアッセイでは、プロゲステロン受容体に結合できるすべてのミフェプリストンの代謝物を含めて、最終的な半減期は最大 90 時間であることが示されている。

ミフェプリストン低用量（20 mg を経口又は静脈内）投与後、絶対的バイオアベイラビリティは 69%である。

血漿中ミフェプリストンは、血漿タンパクであるアルブミン及び主に α1 酸性糖タンパク（AAG）に 98%結合しており、結合は飽和性である。この特異的な結合のため、ミフェプリストンの分布容積及び血漿クリアランスは、AAG 血漿中濃度に反比例する。

17-プロピニル鎖のモノ脱メチル化、ジ脱メチル化及び最終的な水酸化は、肝臓の酸化的代謝の主な代謝経路である。代謝物は、ミフェプリストン投与後 1 時間で血漿中に検出可能である。プロゲステロン受容体に対する代謝物の結合親和性はミフェプリストンの約 10～20%であったがミフェプリストンの薬理学的作用に寄与しているかどうかは知られていない。

In vitro において、CYP3A4 は、ヒト肝臓ミクロソームにおけるミフェプリストンの脱メチル化及びヒドロキシル化に主に関与するアイソザイムである。CYP3A4 基質であるプロゲステロン及びミダゾラムは、代謝物の生成を最大 77%まで阻害した。他のアイソザイム（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1）は、明らかにミフェプリストン代謝に寄与しなかった。
放射能標識ミフェプリストンを 600 mg 投与後、尿中に総放射能の 10%、糞便中に 90%が排出された。

5.3. 非臨床安全性データ

ラット及びサルを用いた 6 カ月間の毒性試験において、ミフェプリストンは抗ホルモン作用（抗プロゲ

ステロン、抗グルココルチコイド、抗アンドロゲン）に関連した作用を示した。

生殖毒性試験において、ミフェプリストンは有効な妊娠中絶薬として作用する。妊娠中に曝露したラット及びマウスでは、胎児にミフェプリストンの催奇形性は認められなかった。しかし、妊娠中に曝露したウサギでは、胎児に重度の異常が認められた例があった（頭蓋底、脳、脊髄)。胎児の異常の数は統計的に有意な差はなく、用量依存的な効果は認められなかった。サルでは、ミフェプリストンの妊娠中絶作用の影響を受けた後に出生した胎児の数は、決定的な評価には不十分であった。

6. 製剤学的特性

6.1. 添加剤一覧

トウモロコシデンプン
ポビドン（K30）
結晶セルロース
軽質無水ケイ酸
ステアリン酸マグネシウム

6.2. 配合禁忌

該当しない。

6.3. 有効期間

3 年

6.4. 保管上の特別な注意

遮光のためブリスターを外箱に入れておくこと。

6.5. 容器の性質及び内容

PVC/PVDC/アルミ製ブリスター（1 錠)。
1 錠入りと 30 錠入り（病院用パック）の 2 種類がある。
すべての包装単位が販売されるわけではない。

6.6. 廃棄及びその他の取り扱い上の特別な注意

未使用の医薬品や廃棄物は、地域の規定に従って廃棄すること。

7. 製造販売承認者

8. 製造販売承認番号

9. 初回承認日／承認更新日

10. 添付文書の改訂日

2021-06-17

Topogyne 400 microgram Tablets

Summary of Product Characteristics Updated 26-Jun-2020 | Exelgyn

1. Name of the medicinal product

Topogyne 400 microgram tablets

2. Qualitative and quantitative composition

One tablet contains 400 microgram misoprostol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Tablet

White, round, flat tablets, with a diameter of 11 mm and thickness of 4.5 mm, with a break line on each side and double "M" engraved on one side.

The tablet can be divided into equal doses.

4. Clinical particulars

For termination of pregnancy, the anti-progesterone mifepristone and the prostaglandin analogue misoprostol can only be prescribed and administered in accordance with the countries national laws and regulations.

4.1 Therapeutic indications

Medical termination of developing intra-uterine pregnancy, in sequential use with mifepristone, up to 49 days of amenorrhea (see section 4.2).

Cervix uteri preparation prior to surgical termination of pregnancy during the first trimester.

Misoprostol is indicated in adults.

4.2 Posology and method of administration

Posology

• Medical termination of developing intra-uterine pregnancy, in sequential use with mifepristone, up to 49 days of amenorrhea:

Misoprostol is taken as a single 400 microgram oral dose 36 to 48 hours after taking a single 600 mg oral dose of mifepristone. Information on the posology of mifepristone can be found in the product information of mifepristone.

Vomiting within 30 minutes after the intake could lead to a decrease in misoprostol efficacy: oral intake of a new misoprostol 400 microgram tablet is recommended in this case.

• Cervix uteri preparation prior to surgical termination of pregnancy during the first trimester:

Misoprostol is taken as a single 400 microgram oral dose 3 to 4 hours before surgical operation. Vomiting within 30 minutes after the intake could lead to a decrease in misoprostol efficacy: oral intake of a new misoprostol 400 microgram tablet is recommended in this case.

Paediatric population

Only limited data is available on the use of misoprostol in adolescents.

Method of administration

Misoprostol tablets are **for oral use only** and should not be administered by any other route of administration.

4.3 Contraindications

• In all instances

- Hypersensitivity to misoprostol or other prostaglandins, or to any of the excipients listed in section 6.1

- Pregnancy not confirmed by ultrasound scan or biological tests

- Suspected ectopic pregnancy

• For medical termination of pregnancy indication, in combination with mifepristone:

- Contraindication for mifepristone.

- Pregnancy beyond 49 days of amenorrhea,

When misoprostol is used in combination with mifepristone, please refer to the contraindications for this mifepristone as well.

4.4 Special warnings and precautions for use

• In all instances

In the absence of specific studies, the misoprostol is not recommended for use in patients with:

- Malnutrition

- Hepatic failure

- Renal failure

Warnings

Because of its abortifacient properties, misoprostol should never be used in a woman with an ongoing pregnancy who wants to complete it.

The age of the pregnancy must be determined from the questioning and the clinical examination of the patient. Uterine ultrasound is always recommended.

Other

Due to presence of castor oil, there is a risk of sensitization.

Teratogenicity

Patients who decide to continue the pregnancy after treatment must be informed of the risk of teratogenicity. This risk is inherent to the mifepristone and misoprostol or misoprostol alone regimen objective and is enhanced when regimens other than the one mentioned in section 4.2 Posology and method of administration is used. Exposure of the foetus to misoprostol or mifeprostone increases the risk of developing Moebius syndrome and/or an amniotic band syndrome and/or central nervous system anomalies (see section 4.6). A second termination of pregnancy procedure shall be

considered. In case of continuation of the pregnancy close monitoring by ultrasound scan must be performed in specialised centres.

Rhesus allo-immunisation

The termination of pregnancy requires rhesus determination and hence the prevention of rhesus allo-immunisation as well as other general measures taken usually during any termination of pregnancy.

Precautions for use

Cardiovascular risk

Rare but serious cardiovascular accidents (myocardial infarction and/or spasm of the coronary arteries and severe hypotension) have been reported following the intra vaginal and intra muscular administration of a high dose of prostaglandin analogue, including misoprostol. For this reason, women with risk factors for cardiovascular disease (e.g. age over 35 years with chronic smoking, hyperlipidemia, diabetes) or established cardiovascular disease should be treated with caution.

Contraception initiation after termination of pregnancy

During clinical trials, new pregnancies occurred between embryo expulsion and the resumption of menses. Therefore, when a termination of pregnancy conducted is medically confirmed, it is recommended to start contraception immediately.

• Medical termination of developing intra-uterine pregnancy, in sequential use with mifepristone, up to 49 days of amenorrhea

Warnings

Misoprostol MUST BE USED by oral route only: - at a dose not higher than 400 micrograms

- after a previous administration of 600 mg mifepristone

- Within the 36 – 48 hours interval after mifepristone intake

Use of off label regimen enhances ALL risks related to the method

This method requires an active involvement of the woman who should be informed of the method's requirements:

- the necessity to combine treatment with mifepristone to be administered 36 – 48 hours before administration of this product,

- the need for a follow-up visit within 14 to 21 days after the intake of mifepristone in order to check for complete expulsion,

- the possible failure of the method, leading to a pregnancy termination by a second termination of pregnancy procedure.

Because of possible acute effects of misoprostol, women should be fully counselled regarding the likely signs and symptoms they may experience and have direct access to the treatment centre by telephone or local access.

In the case of a pregnancy occurring with an intra-uterine device in situ, this device must be removed before administration of mifepristone/misoprostol.

Risks related to the method:

The efficacy of the medical termination of pregnancy method decreases:

- When the labelled regimen is not strictly applied,

- With parity

Failures

The non-negligible risk of an on-going pregnancy occurs in 1% of the cases where the medical termination of pregnancy was within 49 days of amenorrhea and after oral administration. This risk makes the follow-up visit mandatory in order to check that the expulsion is completed. In rare case of non-complete expulsion, a surgical revision may be necessary.

Bleeding

The patient must be informed of the occurrence of prolonged vaginal bleeding (an average of about 12 days or more after mifepristone intake) which may be heavy. Bleeding occurs in almost all cases and is not in any way a proof of complete expulsion.

The bleeding can occur very quickly after misoprostol intake, and sometimes later:

- in 60%, expulsion occurs within 4 hours following misoprostol intake

- in 40%, expulsion occurs within 24 to 72 hours following misoprostol intake.

Rarely the expulsion may occur before misoprostol administration (around 3% of cases). This does not preclude the control visit in order to check for the complete expulsion and the uterine vacuity.

The patient should be informed not to travel far away from the prescribing centre as long as complete expulsion has not been recorded. She will receive precise instructions as to whom she should contact and where to go in the event of any problems emerging, particularly in the case of excessive vaginal bleeding. This is bleeding that lasts longer than 12 days and/or that is heavier than the normal menstrual bleeding.

A follow-up visit must take place within a period of 14 to 21 days after the intake of mifepristone to verify by the appropriate means (clinical examination, together with beta-hCG measurement or ultrasound scan) that expulsion has been completed and that vaginal bleeding has stopped. In case of persistent bleeding (even light) beyond the control visit, its disappearance should be checked within a few days.

Persistence of vaginal bleeding at this point could signify incomplete abortion, or an undiagnosed ectopic pregnancy, and appropriate treatment should be considered.

Since heavy bleeding requiring haemostatic curettage occurs in 0 to 1.4% of the cases during the medical method of pregnancy termination, special care should be given to patients with haemostatic disorders with hypocoagulability, or with anaemia. The decision to use the medical or the surgical method should be decided with specialised consultants according to the type of haemostatic disorder or the level of anaemia.

In the event of an ongoing pregnancy diagnosed after the follow-up visit, termination by a second termination of pregnancy procedure will be proposed to the woman.

Infection

Serious cases (including fatal cases) of toxic shock and septic shock following infections with atypical pathogens (*Clostridium sordellii* and *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, group A *Streptococcus*), have been reported with the medical abortion, performed with unauthorised vaginal or buccal administration of misoprostol tablets.

Clinicians should be aware of this potentially fatal complication.

Precautions for use

Other

The precautions related to mifepristone should also be followed.

• Cervical preparation before first trimester surgical termination of pregnancy.

Warnings

Misoprostol MUST BE USED by oral route only: ***- at a dose not higher than 400 micrograms***   ***Use of off label regimen enhances ALL risks related to the method***

- No data are available on cervical preparation with misoprostol prior to surgical termination of pregnancy beyond the first trimester,

- The patient should be informed about the specificities about the surgical method: local or a general anaesthesia and short hospitalization required,

Failure rate

Success rate of surgical abortion is above 97.7%, which means that the failure rate is about 2.3%. This risk makes the follow-up visit mandatory in order to check that the abortion is completed. In rare case of abortion failed, another procedure may be necessary.

Bleeding

The patient should be informed of possible occurrence of heavy vaginal bleeding after taking misoprostol. Consequently, Misoprostol should be preferably taken at the treatment centre before the surgical procedure.

Risk of abortion before the surgical procedure

There is a risk of abortion before the surgical procedure, even though this risk is low.

Complication of the surgical procedure

Rare complications include uterus damage.

Due to potential uterine rupture (very rare in the first trimester) and due to the lack of safety and efficacy studies in a scarred uterus, misoprostol must be used with caution in case of uterine fragility, in particular in case of significant multiparity or scarred uterus.

Misoprostol treatment must be systematically followed by surgical termination of pregnancy.

A follow-up visit must take place within a period of 14 to 21 days after the surgical termination of pregnancy. In case of fever, pain, bleeding that occur after the surgery this visit should be done immediately.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Misoprostol is predominantly metabolised via fatty acid oxidising systems and has shown no adverse effect on the hepatic microsomal mixed function oxidase (P450) enzyme system.

A decrease of the efficacy of misoprostol can theoretically occur due to the antiprostaglandin properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including aspirin (acetyl salicylic acid). Limited evidence suggests that co-administration of NSAIDs on the day of misoprostol administration does not adversely influence the effects of mifepristone or misoprostol on cervical ripening or uterine contractility and does not reduce the clinical efficacy of medical termination of pregnancy.

Antacids may decrease the bioavailability of misoprostol.

Antacids containing magnesium may aggravate diarrhoea caused by misoprostol.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Failure of pregnancy termination (continuing pregnancy) has been associated with a 3-fold increased risk of birth defects/malformations for ongoing pregnancies exposed to mifepristone and misoprostol or misoprostol alone, compared to control group (about 2%). In particular, prenatal exposure to misoprostol has been associated with Moebius syndrome (congenital facial paralysis leading to hypomimia, troubles of sucking and deglutition and eye movements, with or without limb defects) and with amniotic band syndrome (limb deformities/ amputations, especially clubfoot, acheiria, olygodactyly, cleft palate inter alia), and central nervous system anomalies (cerebral and cranial anomalies such as anencephaly, hydrocephaly, cerebellar hypoplasia, neural tube defects).

Women considering medical termination of pregnancy should be precisely counselled on the risks to their foetus if an abortion failure occurs and a second termination of pregnancy procedure is not desirable.

Consequently:

- Women should be informed, that due to the risk of failure of the method of pregnancy termination and to the risk for the foetus, the follow-up visit is mandatory (see Section 4.4 special warnings and special precautions for use).

- Should a failure of the method be diagnosed at the follow-up visit (viable ongoing pregnancy), and should the patient still agree, pregnancy termination should be completed by a second termination of pregnancy procedure.

- Should the patient wish to continue with her pregnancy, a careful ultrasound scan monitoring of the pregnancy, with a special attention to the limbs and head, must be established in a specialised centre.

Breast feeding

Mifepristone is a lipophilic compound and may theoretically be excreted in the mother's breast milk. However, no data is available. Misoprostol may also be excreted in breast milk and consequently, women should avoid breastfeeding while taking mifepristone and misoprostol or misoprostol alone.

Fertility

Misoprostol does not affect fertility. It is possible that the woman becomes pregnant again as soon as the termination of pregnancy is completed. Therefore, it is important to inform the patient to start contraception immediately after the termination of the pregnancy is confirmed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No data showing an effect on the ability to drive are known. Dizziness could occur as a side effect. When driving or using machines one should take this possible side effect into account.

4.8 Undesirable effects

The side effects of misoprostol are usually an extension of the pharmacological action and of the drug bioavailability. The most common adverse reactions are gastrointestinal disorders e.g. nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain.

The frequencies of occurrence of side effects are classified as follows:

Very common (≥1/10)

Common (≥1/100 to <1/10)

Uncommon (≥1/1.000 to <1/100)

Rare (≥1/10.000 to <1/1.000)

Very rare (<1/10.000)

Not known (cannot be estimated from the available data)

Infections and infestations

Common:

- Infection following abortion. Suspected or confirmed infections (endometritis, pelvic inflammatory disease) have been reported in less than 5% of women.

Very rare:

- Very rare cases of serious or fatal toxic and septic shocks (caused by *Clostridium sordellii* or *perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, group A *Streptococcus*), which can be with or without fever or other obvious symptoms of infection, have been reported with the use of unauthorised vaginal or buccal administration of misoprostol tablets. Clinicians should be aware of this potentially fatal complication (see section 4.4. – Special warnings and special precautions for use).

Immune system disorders

Not known:

- Anaphylaxis, hypersensitivity.

Nervous system disorders

Rare:

- Headache.

Vascular disorders

Rare but serious cardiovascular accidents (myocardial infarction and/or spasm of the coronary arteries and severe hypotension) have been reported mainly with the use of non-authorised vaginal administration of misoprostol tablets.

Gastrointestinal disorders

Very common:

- Nausea, vomiting, diarrhoea (these gastro-intestinal effects related to prostaglandin use are frequently reported).

Common:

- Cramping, light or moderate.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon

- Hypersensitivity: Skin rashes uncommon (0.2%).

Rare:

- Single cases of urticaria, erythroderma, erythema nodosum, toxic epidermal necrolysis have also been reported.

Very rare:

- Angioedema

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Not known

- Back pain.

Reproductive system and breast disorders

Very common:

- Very common uterine contractions or cramping (10 to 45%) in the hours following misoprostol intake.

- Uterine bleeding

Common:

- Heavy bleeding occurs in about 5% of the cases and may require hemostatic curettage in up to 1.4% of the cases.

Congenital, familial, and genetic disorders

Common:

- foetal malformations

Rare:

- foetal death.

General disorders and administration site conditions

Rare:

- Malaise, vagal symptoms (hot flushes, dizziness, chills), fever.

Injury, poisoning and procedural complication

Rare:

- Uterine rupture: uterine rupture has been uncommonly reported after prostaglandin intake for induction of termination of second trimester pregnancy or labour induction for foetal death in utero in the third trimester. Uterine ruptures occurred particularly in multiparous women or in women with a caesarean section scar.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the United Kingdom Yellow Card Scheme Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

In the event of overdosage, symptomatic treatment and appropriate medical care should be done. Gastrointestinal haemorrhage, renal failure, acute rhabdomyolysis, uterine haemorrhage and death have been reported after a massive dose of 12 mg misoprostol.

Symptoms related to an overdose of misoprostol: sedation, tremor, convulsions, dyspnoea, abdominal pain, diarrhoea, fever, haemorrhage, spasm of coronary arteries, hypotension, and bradycardia.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic class: Other gynaecological drugs, oxytocics - prostaglandins

ATC code: G02AD06

• *In all instances*

At the recommended dosage, misoprostol (a synthetic analogue of prostaglandin E_1) induces contractions of smooth muscle fibres of the myometrium and a relaxation of the cervix uteri. The uterotonic properties of misoprostol should facilitate the opening of the cervix uteri.

At the recommended dosage, misoprostol should not involve cardiac, hepatic or renal undesirable effects.

• *Medical termination of developing intra-uterine pregnancy, in sequential use with mifepristone, up to 49 days of amenorrhea*

Misoprostol is used in combination with mifepristone for the termination of pregnancies of ≤ 49 days of amenorrhea.

In the event of an early termination of pregnancy, the combination of mifepristone-misoprostol leads to an increase in the success rate to about 95% of the cases and accelerates the expulsion of the conceptus. The success rate is around 95 % when 600 mg mifepristone is combined with misoprostol 400 microgram orally up to 49 days of amenorrhea.

The uterotonic properties of misoprostol should facilitate the opening of the cervix uteri and the expulsion of intra-uterine remains.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Misoprostol is rapidly absorbed following oral administration, with peak plasma levels of the active metabolite (misoprostol acid) occurring after about 30 minutes. The plasma elimination half-life of misoprostol acid is 20-40 minutes.

Distribution

The free acid of misoprostol is less than 90 % bound to plasma proteins. Misoprostol is metabolised by fatty acids-oxidising systems, present in several organs of the human body.

Elimination

After oral administration of ^{3}H-misoprostol approximately 73 % of the radioactivity is excreted in urine and approximately 15 % in the faeces. Approximately 56 % of total radioactivity is eliminated within 8 hours via urine.

Administration of misoprostol with food does not change the bioavailability of misoprostol acid, but reduces the maximum plasma concentration due to a slower absorption rate.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential.

At high repeated doses in rats and rabbits, misoprostol was foeto- and embryotoxic. No teratogenic potential was observed.

In single- and repeat-dose studies in dogs, rats and mice at multiples of the human dose, toxicological findings were consistent with the known pharmacological effects of the E-type prostaglandins, the main symptoms being diarrhoea, vomiting, mydriasis, tremors and hyperpyrexia.

Intra-uterine but not the intragastric delivery of misoprostol to rats significantly worsened mortality from Clostridium sordellii uterine infection, and impaired bacterial clearance in vivo.

Misoprostol has been shown to alter calcium homeostasis in neuro-2a cells and contribute to abnormal cell function in vitro. Imbalances in calcium homeostasis can potentially affect early neuronal development.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Microcrystalline cellulose,

Hypromellose,

Sodium starch glycolate (type A),

Hydrogenated castor oil.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

PVC-PCTFE/Alu blister: 1 year.

OPA-Alu-PVC/Alu blister: 2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C.

Any tablet stored outside the blister or not used immediately has to be discarded.

6.5 Nature and contents of container

1, 4, 16 or 40 tablet per carton box

Tablets are packed in perforated unit-dose PVC-PCTFE/Alu or OPA-Alu-PVC/Alu blister.

Not all pack sizes may be marketed

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

7. Marketing authorisation holder

Nordic Group B.V.

Siriusdreef 22

2132 WT Hoofddorp

The Netherlands

8. Marketing authorisation number(s)

PL 40621/0034

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

Date of first authorisation: 18.01.2013

Date of renewal of the authorisation: 30.04.2019

10. Date of revision of the text

19/06/2019

Company Contact Details

Exelgyn

Address
254 Boulevard Saint Germain, 75007 Paris, France

Telephone
+44 (0)118 207 9160

Fax
+44 (0)118 207 9161

Medical Information Direct Line
+44 (0)800 121 8924 Freephone

Medical Information e-mail
nordic@professionalinformation.co.uk

Medical Information Fax
+44 (0)1748 828801

Stock Availability
quest.orders@mpwpharma.co.uk

Topogyne 400 µg錠
製品概要　26-Jun-2020更新／Exelgyn

1. 医薬品の名称
トポジン400 µg錠

2. 成分・含量
1錠中にミソプロストール400 µgを含有する。
添加剤の一覧については、6.1項を参照のこと。

3. 剤型
錠剤
白色、円形、扁平な錠剤で、直径11mm、厚さ4.5mmで、両側に割線があり、片側に二重の「M」が刻印されている。
錠剤は等量に分けられる。

4. 臨床的特徴

抗プロゲステロン薬のミフェプリストン及びプロスタグランジン誘導体のミソプロストールは、人工妊娠中絶のために、各国の法律や規則に従ってのみ処方、投与すること。

4.1　効能又は効果
妊娠49日目までの薬物による人工妊娠中絶、ミフェプリストン投与に続けて使用する（4.2項参照）。
妊娠初期の外科的人工妊娠中絶前の子宮頸管の準備。
ミソプロストールは成人に適用する。

4.2　用法及び用量
用法・用量
- 妊娠49日目までの薬物による人工妊娠中絶。ミフェプリストン投与に続けて使用する。：

ミソプロストールは、ミフェプリストン600 mgを単回経口投与してから36～48時間後に400 µgを単回経口投与する。ミフェプリストンの用量に関する情報は、ミフェプリストンの製品情報に記載されている。
摂取後30分以内に嘔吐すると、ミソプロストールの有効性が低下する可能性がある：この場合、新たにミソプロストール400 µg錠を経口投与することが推奨される。
- 妊娠初期の外科的妊娠中絶前の子宮頸管の準備：

手術の3～4時間前にミソプロストールを400 µg単回経口投与する。服薬後30分以内に嘔吐すると、ミソプロストールの有効性が低下する可能性がある：この場合、新しいミソプロストール400 µg錠を経口投与することが推奨される。

小児集団
未成年の患者にミソプロストールを使用したデータは限られている。

投与方法
ミソプロストール錠は経口投与のみであり、他のいかなる投与経路でも投与すべきではない。

4.3　禁忌
- *全例で*
  - ミソプロストールまたは他のプロスタグランジン、または6.1項に列挙された賦形剤のいずれかに対する過敏症
  - 超音波検査または生化学的検査で妊娠が確認されない患者
  - 異所性妊娠の疑いのある患者

- *薬物による人工妊娠中絶の効能効果のためにミフェプリストンと併用する場合：*

- ミフェプリストンの禁忌に該当する場合
- 妊娠49日目を超える場合

ミソプロストールをミフェプリストンと組み合わせて使用する場合、ミフェプリストンの禁忌も参照すること。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

- *全例で*

特定の背景を有する試験は実施されていないため、以下の患者にミフェプリストンを使用することは推奨されない：

- 栄養失調
- 肝不全
- 腎不全

警告

ミソプロストールは妊娠中絶の作用があるため、妊娠している女性で妊娠の完遂を希望する場合は決して使用すべきではない。

妊娠期間は患者への問診と臨床検査から決定すべきである。子宮の超音波検査が常に推奨される。

その他

ヒマシ油を含むため、過敏症を起こすリスクがある。

催奇形性

薬剤治療を行った後で妊娠を継続することを決めた患者には、催奇形性のリスクを知らせなければならない。このリスクは、ミフェプリストンとミソプロストール又はミソプロストール単独での治療法に固有のものであり、4.2項 用法・用量及び投与方法で言及したもの以外の治療法を用いた場合には増強される。胎児がミソプロストール又はミフェプロストンに曝露されると、メビウス症候群及び／又は羊膜索症候群及び／又は中枢神経系奇形を発症するリスクが増大する（4.6項参照）。別の方法での人工妊娠中絶を行うよう検討すること。妊娠を継続させる場合には、超音波検査による綿密なモニタリングを専門施設で実施しなければならない。

Rh感作予防

妊娠を中絶するには、Rh式血液型の測定とそれによるRh感作予防、及び通常妊娠中絶の際に行われるその他の一般的な処置が必要である。

使用上の注意

心血管リスク

ミソプロストールを含む高用量のプロスタグランジン誘導体の腟内及び筋肉内投与後に、まれではあるが重篤な心血管系イベント（心筋梗塞及び／又は冠動脈の攣縮及び重度の低血圧）が報告されている。このため、心血管疾患の危険因子（慢性の喫煙、高脂血症、糖尿病、35歳以上など）がある女性や心血管疾患に罹患している女性には、慎重に治療する必要がある。

人工妊娠中絶終了後の避妊開始

臨床試験において、胎嚢排出から次の月経再開までの間に妊娠が認められた。したがって、人工妊娠中絶が医学的に確認された場合には、直ちに避妊を開始することが望ましい。

- *妊娠49日目までの薬物による人工妊娠中絶の効能又は効果のためにミフェプリストンと併用する場合：*

警告

ミソプロストールは400 µg以下の投与量で経口投与のみで使用すること

- **事前に600mgのミフェプリストンを投与した後に**

- **ミフェプリストン投与後36～48時間以内に**
適応外の用法・用量で使用することにより全てのリスクが高まる

この薬剤による人工妊娠中絶には患者自身が積極的に関与することが必要であり次の事を知らされなければならない。：

- 本剤投与の36～48時間前にミフェプリストンを服薬する必要があること
- 完全な排出を確認するために、ミフェプリストンの服薬後14～21日以内にフォローアップ来院を行う必要があること
- この治療法が失敗する可能性があり、その場合は別の方法により人工妊娠中絶を行うこと

ミソプロストールによる急性の有害反応が発現する可能性があるため、女性は起こりうる徴候及び症状について十分にカウンセリングを受け、電話又は来院により治療センターに直接アクセスできるようにすべきである。
子宮内避妊器具を装着しているにもかかわらず妊娠した場合には、ミフェプリストン／ミソプロストールの投与前にその器具を除去しなければならない。

治療法に関するリスク：
次の場合には薬剤による人工妊娠中絶の有効性は低下する：

- 承認された用法・用量が厳密に守られていない場合
- 出産歴がある場合
-

不成功
経口投与による薬剤による人工妊娠中絶が妊娠49日目以内に行われた場合、妊娠が継続するリスクは約1%である。このリスクのため、排出が完了していることを確認するために、フォローアップ来院が必須となる。まれに排出が不完全な症例では、外科的処置が必要となることがある。

出血
患者には、重い腟出血が起こる場合がある（ミフェプリストン投与後平均約12日以上）ことを知らせなければならない。出血はほとんど全ての症例で起こり、完全な排出の証拠ではない。
出血はミソプロストール摂取後すぐに起こり、ときには後から起こることもある：

- 60%の患者で、ミソプロストール服薬後4時間以内に胎嚢排出が起こる。
- 40%の患者で、ミソプロストール服薬後24～72時間以内に胎嚢排出が起こる。

まれにミソプロストール投与前に胎嚢排出が起こることがある（約3%の症例）。ただし、この場合でも、胎嚢排出と遺残がないことを確認するためのフォローアップ来院が免除されることはない。
完全な排出が確認されるまでは、処方センターから遠距離に移動しないように患者に助言すること。
患者は、特に過度の腟出血の場合に、誰に連絡すべきか、また何らかの問題が生じた場合にどこに行くべきかについて、正確な指示を受けなければならない。それは12日以上続く出血及び／又は正常な月経出血よりも重い出血の場合にあたる。

排出が完了し、腟出血が止まっていることを適切な手段（臨床検査、β-hCG測定または超音波検査で）によって確認するために、ミフェプリストンの服薬後14～21日の期間内にフォローアップ来院を行わなければならない。規定の来院日を超えて出血（軽くとも）が続く場合は、数日以内にその消失を確認すること。

この時点での持続性腟出血は、不完全流産又は事前に気づけなかった異所性妊娠を示している可能性があり、適切な処置が必要な場合がある。
0～1.4%の症例では、薬剤による人工妊娠中絶の最中に掻爬術を必要とする大量出血が起こりうる。凝固能低下を含む止血障害を有する患者及び貧血を伴う患者では特に注意が必要である。このような場合、血液凝固障害の種類や貧血の程度により、薬剤による人工妊娠中絶にするか外科的人工妊娠中絶にするかの処置は、専門のコンサルタントにより決定すべきである。
フォローアップ外来による来院後に妊娠が継続していると診断された場合には、別の方法による人工妊娠中絶を女性に提案すること。

感染
ミソプロストールの非承認の腟内投与又はバッカル投与による薬剤による人工妊娠中絶後に、非定型病原体（*Clostridium sordellii*及び*perfringens*、*Klebsiella pneumoniae*、*Escherichia coli*、*Streptococcus* group A）による感染後の中毒性ショック及び（死亡例を含む）敗血症性ショックの重症例が報告されている。
臨床医は、この致死的な合併症が起こりうることに注意すべきである。

使用上の注意
その他
ミフェプリストンに関する使用上の注意にも従うこと。

・*妊娠初期の外科的人工妊娠中絶前の子宮頸管の準備の場合*
警告

ミソプロストールは経口投与のみで使用すること：
- 400 µg以下の用量で
適応外の用法・用量で使用することにより全てのリスクが高まる

- 妊娠初期以降の外科的妊娠中絶前のミソプロストールによる子宮頸管前処置に関するデータは得られていない
- 患者には、外科的手術の特殊性（局所麻酔か全身麻酔が必要で、短い入院が必要なこと）を知らせること

不成功
外科的人工妊娠中絶の成功率は97.7%以上であり、これは失敗率が約2.3%であることを意味する。このリスクがあるため、流産が完了していることを確認するために、フォローアップ検診が必須となる。まれに、人工妊娠中絶が失敗した場合には、別の方法が必要となることがある。

出血
ミソプロストール服用後、腟からの大量出血の可能性について患者に説明すること。したがって、ミソプロストールは、外科的処置を行う前に治療施設で投与することが望ましい。
外科的人工妊娠中絶術を行う前に妊娠中絶が起こるリスク
このリスクは低いものの、外科的手術前に妊娠中絶が起こるリスクがある。
外科的手術の合併症
まれな合併症として、子宮損傷がある。
子宮破裂の可能性があり（妊娠初期には非常にまれである）、瘢痕化した子宮における安全性及び有効性の試験データが不足しているため、ミソプロストールは、特に多産又は瘢痕化した子宮の場合、脆弱な子宮の場合は慎重に使用しなければならない。
ミソプロストール投与に続いて計画的に外科的人工妊娠中絶術を行わなければならない。

経過観察のための受診は、外科的人工妊娠中絶の終了後14～21日以内に行わなければならない。
手術後に、発熱、疼痛、出血が生じた場合は直ちに受診をするべきである。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用
ミソプロストールは主に脂肪酸酸化系を介して代謝され、肝ミクロソームチトクローム（P450）系に影響を及ぼさなかった。
アスピリン（アセチルサリチル酸）を含む非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）は、そのプロスタグランジン合成阻害特性により理論上ミソプロストールの効果を低下させる可能性がある。限られたエビデンスから、ミソプロストール投与日にNSAIDを同時投与しても、ミフェプリストン又はミソプロストールの子宮頸部熟化又は子宮収縮能に対する作用に悪影響を及ぼさず、薬物による人工妊娠中絶の臨床的有効性を低下させないことが示唆されている。

制酸薬はミソプロストールのバイオアベイラビリティを低下させることがある。
マグネシウム含有制酸剤は、ミソプロストールによる下痢を悪化させるおそれがある。

4.6　受胎能、妊娠および授乳

妊娠

ミソプロストール又はミフェプリストンとミソプロストールの併用投与に曝露し人工妊娠中絶が不成功の（妊娠が継続した）場合、対照群（約2%）と比較して先天異常／奇形のリスクが約3倍高くなることが報告されている。ミソプロストールの出生前曝露は、メビウス症候群（先天性顔面神経麻痺で、低血症を来し、四肢欠損の有無にかかわらず、吸引・嚥下及び眼球運動の障害を来す）及び羊膜索症候群（四肢の変形／欠損、特に内反足、無虹彩症、多指症、特に口蓋裂）、中枢神経系奇形（無脳症、水頭症、小脳低形成、神経管欠損などの脳及び脳奇形）と関連している。
中絶を考慮している女性は、人工妊娠中絶が不成功となり、次に別の方法で人工妊娠中絶を望まない場合には、胎児へのリスクについて正確にカウンセリングを受けるべきである。
したがって：

- 女性には、人工妊娠中絶が失敗するリスク及び胎児に対するリスクがあるため、フォローアップ来院が必須であることを知らせること（4.4項の特別な警告および使用上の特別な注意を参照）。
- フォローアップ来院時に薬物による人工妊娠中絶が不成功（妊娠が継続可能）と診断され、依然として患者が人工妊娠中絶に同意した場合、別の方法によって人工妊娠中絶を完了すべきである。
- 患者が妊娠の継続を希望する場合、胎児の四肢及び頭部に特に注意を払いながら、専門施設において注意深く超音波検査でのモニタリングを行わなければならない。

授乳

ミフェプリストンは脂溶性であり、理論上は母乳中に移行する可能性がある。但し、乳汁移行するデータはない。ミソプロストールは母乳中にも移行することがあるため、ミフェプリストンとミソプロストール又はミソプロストールを単独で服用している間は授乳を避けるべきである。

生殖能

ミソプロストールは生殖能に影響しない。人工妊娠中絶が終わると、再び妊娠する可能性がある。したがって、人工妊娠中絶が確認されたら直ちに避妊を開始するよう患者に周知することが重要である。

4.7　運転や機械操作への影響

自動車運転に対する影響に関するデータは得られていない。副作用として浮動性めまいがあらわれることがある。運転や機械の使用に際しては、このような副作用の可能性を考慮に入れる必要がある。

4.8　副作用

ミソプロストールの副作用は、通常、医薬品が吸収され発揮される薬理作用の延長である。主な副作用は、悪心、嘔吐、下痢、腹痛などの胃腸障害である。
副作用の発現頻度は以下のように分類される：
非常に多い（≥1/10）
多い（≥1/100～<1/10）
ときに（≥1/1,000 ～<1/100）
まれに（≥1/10,000 ～<1/1,000）
非常にまれに（<1/10,000）
不明（入手可能なデータからは推定できない）

感染症および寄生虫症

多い：

- 人工妊娠中絶後の感染。感染症（子宮内膜炎、骨盤内炎症性疾患）が疑われる、または確認された女性は5%未満と報告されている。

非常にまれに：

- 発熱又はその他の明らかな感染症状の有無にかかわらず、ミソプロストール錠の非承認の腟内投与又はバッカル投与による薬剤による人工妊娠中絶後に、非定型病原体（***Clostridium sordellii***及び***perfringens***、***Klebsiella pneumoniae***、***Escherichia coli***、***Streptococcus*** group A）による重篤又は致死的な中毒性及び敗血症性ショックが非常にまれに報告されている。

臨床医は、この致死的となり得る合併症に注意すべきである（4.4項- 特別な警告および特別な使用上の注意を参照）。

免疫系障害：

頻度不明：

- アナフィラキシー、過敏症

神経系障害

まれに：

- 頭痛

血管障害

まれではあるが重篤な心血管イベント（心筋梗塞及び／又は冠動脈の攣縮及び重度の低血圧）が、主にミソプロストール錠の非承認の腟内投与により報告されている。

胃腸障害

非常に多い：

- 悪心、嘔吐、下痢（これら胃腸作用がプロスタグランジンの服用に関連し頻繁に報告されている）

多い：

- 軽度又は中等度の痙攣

皮膚及び皮下組織障害

ときに：

- 過敏症：皮膚発疹はあまりみられない（0.2%）

まれに：

- 蕁麻疹、紅皮症、結節性紅斑、中毒性表皮壊死症が1例ずつ報告されている

非常にまれに

- 血管浮腫

筋骨格系および結合組織障害

頻度不明

- 背部痛

生殖器及び乳房障害

非常に多い：

- 子宮収縮又は痙攣がミソプロストールを服用して数時間以内に非常によくみられる（10～45%）
- 子宮出血

多い：

- 重度の出血が患者の約5%に起こり、最大1.4%の症例で止血のため掻爬術が必要となることがある。

先天性、家族性及び遺伝性疾患

多い：

- 胎児奇形

まれに：

- 胎児死亡

全身障害及び投与局所様態

まれに：
- 倦怠感、迷走神経症状（ほてり、浮動性めまい、悪寒）、発熱

傷害、中毒、及び治療法の合併症
まれに：
- 子宮破裂：妊娠中期の人工妊娠中絶や、妊娠後期の子宮内胎児死亡のため分娩を誘発させる目的でプロスタグランジンを投与した症例で、まれに子宮破裂が現れれたとの報告がある。子宮破裂は、特に経産婦又は帝王切開の瘢痕がある女性に発生した。

副作用の疑いを報告すること
医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。それにより医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能である。医療従事者には、イギリスイエローカード制度ウェブサイト：www.mhra.gov.uk/yellowcard又はグーグルプレイ又はアップルアプリストアでMHRAイエローカードを検索して、副作用の疑いがあれば報告するよう要請する。

4.9　過量投与
過量投与の場合には、対症療法及び適切な医療を行うこと。ミソプロストール12 mgの大量投与により、消化管出血、腎不全、急性関節唇筋融解症、子宮出血及び死亡が報告されている。
ミソプロストールの過量投与に関連する症状：鎮静、振戦、痙攣、呼吸困難、腹痛、下痢、発熱、出血、冠動脈の攣縮、低血圧、徐脈

5. 薬理学的性質
5.1　薬力学特性
薬効分類：その他の婦人科用医薬品、子宮収縮薬-プロスタグランジン
ATCコード：G02AD06

- *全例で*
推奨用量では、ミソプロストール（合成プロスタグランジンE_1誘導体）は、子宮筋層の平滑筋線維の収縮と子宮頸部の弛緩を誘発する。ミソプロストールの子宮収縮特性は、子宮頸管の開大を促進する。
推奨用量では、ミソプロストールは心臓、肝臓又は腎臓への副作用を伴わない。

- *妊娠49日目までの薬剤による人工妊娠中絶の効能・効果のためにミフェプリストンと併用する場合*
ミソプロストールは、妊娠49日目までの人工妊娠中絶のために、ミフェプリストンと併用して使用される。
ミフェプリストン600 mgをミソプロストール400 **µg** と逐次併用して妊娠49日目までの患者に経口投与した場合の人工妊娠中絶の成功率は約95%である。
ミソプロストールの子宮収縮特性により、子宮頸管が開大し子宮内遺残物の排出が促進される。

5.2　薬物動態特性
吸収
ミソプロストールは経口投与後速やかに吸収され、活性代謝物（ミソプロストール遊離酸）は約30分後に最高血漿中濃度に達する。ミソプロストール酸の血漿中消失半減期は20～40分である。
分布
ミソプロストール遊離酸の血漿蛋白結合率は90%未満である。ミソプロストールは、多臓器における脂肪酸酸化系により代謝される。
消失
^{3}H-ミソプロストールの経口投与後、放射能の約73%が尿中に、15%が糞便中に、主に不活性代謝物として排泄される。総放射能の約56%が8時間以内に尿中に排泄される。
ミソプロストールを食物と一緒に服用しても、ミソプロストール遊離酸のバイオアベイラビリティは変化しないが、吸収速度が遅いため最高血漿中濃度は低下する。

5.3　非臨床安全性データ

非臨床データからは、安全性薬理、反復投与毒性、遺伝毒性、発がん性の可能性に関する従来の試験に基づくと、ヒトに対する明らかに特別な毒性はない。

ミソプロストールはラット及びウサギに高用量を反復投与した後、胎仔毒性及び胚毒性を示した。催奇形性は認められなかった。

イヌ、ラット及びマウスを用いたヒト用量の倍数での単回及び反復投与試験において、毒性学的所見はE型プロスタグランジンの既知の薬理作用と一致していた。主な症状は下痢、嘔吐、散瞳、振戦、高熱であった。

ラットにミソプロストールを子宮内投与（胃内投与でなく）した結果、子宮Clostridium sordellii感染による死亡率が著しく増加し、in vivoでの細菌クリアランスが障害された。

ミソプロストールは、神経‐2α細胞においてカルシウムホメオスタシスを変化させ、in vitroでの異常な細胞機能に寄与することが示されている。カルシウムホメオスタシスの不均衡は、潜在的に初期ニューロン発達を損なう可能性がある。

6.製剤的特性

6.1　添加物一覧

結晶セルロース、ヒプロメロース、デンプンナトリウム（A型）、水添加ヒマシ油。

6.2　配合禁忌

該当せず。

6.3　有効期限

PVC-PCTFE/Alu blister包装：1年

OPA-Alu-PVC/Alu blister包装：2年

6.4　保管上の特別な注意

25℃以下で保管する事。

ブリスターから出した錠剤や、すぐに使用しない錠剤は廃棄すること。

6.5　容器の性質及び内容物

1箱あたり1錠、4錠、16錠または40錠

錠剤は、単位用量ごとにPVC-PCTFE/Alu又はOPA-Alu-PVC/Aluブリスターに充填されている。

すべてのパックサイズが市販されているわけではない

6.6　廃棄上の注意及びその他の取扱い上の注意

特別な要件なし

いかなる未使用製品や廃棄物も、当該地域の規制に従って処分すること

7.製造販売業者

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofd dorp
The Netherlands

8.製造販売承認番号

PL 40621/0034

9.最初の承認日／更新日

最初の承認日：2013年1月18日

承認更新日：2019年4月30日

10.本文書の改訂日

19/06/2019

企業連絡先
Exelgyn

住所
254 Boulevard Saint Germain,
75007 Paris, France

FAX
+44 (0)118 207 9161

医療情報電子メール
nordic@professionalinformatio
n.co.uk

在庫量
quest.orders@mpwpharma.co.uk

電話
+44 (0)118 207 9160

医療情報直通番号
+44 (0) 800 121 8924 Freephone

医療情報FAX
+44 (0)1748 828801

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mifegyne 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Mifepriston.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Hellgelbe, zylindrische, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 11 mm und der Prägung „167 B“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

Zum Abbruch einer Schwangerschaft dürfen das Anti-Progesteron Mifepriston und das Prostaglandinanalogon nur in Übereinstimmung mit den aktuell gültigen Gesetzen und Bestimmungen verschrieben und verabreicht werden, insbesondere nach § 47a Arzneimittelgesetzt, den Regelungen des Schwangerschaftskonfliktgesetzes und des Strafgesetzbuches (§§ 218 ff. StGB).

4.1 Anwendungsgebiete

1-Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft
Bei anschließender Verwendung mit einem Prostaglandinanalogon, bis zum 63. Tag der Amenorrhoe (siehe Abschnitt 4.2)**.**

2-Erweichung und Erweiterung der Cervix uteri vor dem chirurgischen Abbruch einer Schwangerschaft während des ersten Trimesters

3-Vorbereitung für die Wirkung von Prostaglandinanalogon beim Abbruch einer Schwangerschaft aus medizinischen Gründen (*nach dem ersten Trimester*)

4-Einleitung von Wehen bei Tod des Fetus in utero
Bei Patientinnen, bei denen Prostaglandine oder Oxytocin nicht verwendet werden können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1-Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft

Art der Anwendung:

Bis zum 49. Tag der Amenorrhoe:

600 mg Mifepriston (d. h. 3 Tabletten mit je 200 mg) werden als Einzeldosis oral eingenommen, und 36-48 Stunden später folgt die Verabreichung eines Prostaglandinanalogons: 400 µg Misoprostol oral oder Gemeprost 1 mg per vaginam.

Zwischen dem 50. und 63. Tag der Amenorrhoe:

600 mg Mifepriston (d. h. 3 Tabletten mit je 200 mg) werden als Einzeldosis oral eingenommen, und 36-48 Stunden später folgt die Verabreichung eines Prostaglandinanalogons: 1 mg Gemeprost per vaginam.

Alternativ können auch 200 mg Mifepriston (d. h. 1 Tablette mit 200 mg) als Einzeldosis oral verwendet werden, und 36 bis 48 Stunden später folgt die Verabreichung des Prostaglandinanalogons 1 mg Gemeprost per vaginam (siehe Abschnitt 5.1).

Informationen über die Dosierung von Misoprostol oder Gemeprost entnehmen Sie bitte den jeweiligen Produktinformationen.

2-Erweichung und Erweiterung der Cervix uteri vor dem chirurgischen Abbruch einer Schwangerschaft während des ersten Trimesters

200 mg Mifepriston (1 Tablette) wird als Einzeldosis oral eingenommen, und 36 bis 48 Stunden danach (aber nicht später) erfolgt der chirurgische Abbruch der Schwangerschaft.

3-Vorbereitung für die Wirkung von Prostaglandinanalogon beim Abbruch einer Schwangerschaft aus medizinischen Gründen

600 mg Mifepriston (d. h. 3 Tabletten mit je 200 mg) werden als Einzeldosis oral eingenommen, und 36-48 Stunden später folgt die Verabreichung eines Prostaglandinanalogons, die so oft wiederholt wird, wie es indiziert ist.

4-Einleitung von Wehen bei Tod des Fetus in utero

600 mg Mifepriston (d. h. 3 Tabletten mit je 200 mg) werden als tägliche Einzeldosis oral für zwei aufeinanderfolgende Tage eingenommen.

Wenn die Wehen nicht innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Verabreichung von Mifepriston eingesetzt haben, sollten sie durch die sonst üblichen Methoden eingeleitet werden.

Erbrechen innerhalb von 45 Minuten nach der Einnahme kann zu einer verringerten Wirksamkeit von Mifepriston führen. In diesem Fall wird die erneute Einnahme von 600 mg Mifepriston (z.B. 3 Tabletten von je 200 mg) empfohlen.

Kinder und Jugendliche
Für die Anwendung von Mifepriston bei Jugendlichen liegen nur begrenzte Informationen vor.

Art der Anwendung
Mifepriston-Tabletten sind ausschließlich zur oralen Verabreichung gedacht und dürfen nicht auf andere Weise angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Produkt DARF KEINESFALLS in einer der folgenden Situationen verabreicht werden:

Bei allen Indikationen:

- chronisches Nebennierenversagen,
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schweres, nicht therapeutisch kontrolliertes Asthma,
- angeborene Porphyrie.

Bei der Indikation: medikamentöser Abbruch einer frühen Schwangerschaft

- nicht durch Ultraschallscan oder biologische Tests bestätigte Schwangerschaft,
- Schwangerschaft nach dem 63. Tag der Amenorrhoe,
- vermutete extrauterine Schwangerschaft,
- Kontraindikation für das ausgewählte Prostaglandinanalogon.

Bei der Indikation: Erweichung und Erweiterung der Cervix uteri vor dem chirurgischen Abbruch einer Schwangerschaft

- nicht durch Ultraschallscan oder biologische Tests bestätigte Schwangerschaft,
- Schwangerschaft nach dem 84. Tag der Amenorrhoe,
- vermutete extrauterine Schwangerschaft.

Bei der Indikation: Vorbereitung für die Wirkung von Prostaglandinanalogon beim Abbruch einer Schwangerschaft aus medizinischen Gründen *(nach dem ersten Trimester)*

- Kontraindikationen für das ausgewählte Prostaglandinanalogon

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise
Aufgrund seiner abortiven Eigenschaften darf Mifepriston keinesfalls bei Frauen eingesetzt werden, die schwanger sind und das Kind austragen wollen.
Die Schwangerschaftsdauer muss durch Befragung und klinischer Untersuchung der Patientin festgestellt werden. Eine Ultraschalluntersuchung des Uterus wird empfohlen.

Im Zusammenhang mit Mifepriston wurden schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich toxisch epidermaler Nekrolyse und akuter generalisierter exanthematischer Pustulose, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patientinnen mit schweren Hautreaktionen wird eine erneute Behandlung mit Mifepriston nicht empfohlen.

Da spezifische Studien fehlen, wird Mifepriston nicht empfohlen bei Patientinnen mit:
- **Unterernährung**
- **Leberversagen**
- **Nierenversagen**

1-Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft

Diese Methode erfordert eine aktive Mitwirkung der Patientin, die über die entsprechenden Voraussetzungen aufgeklärt werden muss:

- die Notwendigkeit, die Behandlung mit einem Prostaglandinanalogon zu kombinieren, das bei einem zweiten Termin 36 – 48 Stunden nach Einnahme dieses Arzneimittels verabreicht wird,
- die Notwendigkeit einer Nachuntersuchung (3. Termin) innerhalb von 14 – 21 Tagen nach der Einnahme von Mifepriston zur Überprüfung der vollständigen Austreibung,
- das mögliche Versagen des Verfahrens, was zum Abbruch der Schwangerschaft durch eine andere Methode führt.

Falls eine Schwangerschaft bei einem eingesetzten Intrauterinpessar auftritt, muss das Pessar vor der Verabreichung von Mifepriston entfernt werden.

- Mit dem Verfahren verbundene Risiken

Misserfolge

Das nicht vernachlässigbare Risiko eines Misserfolgs besteht in 1,3 bis 7,5 % der Fälle und macht den Kontrolltermin unverzichtbar, um zu überprüfen, ob die Austreibung vollständig erfolgt ist. Im seltenen Fall einer unvollständigen Austreibung kann eine chirurgische Nachbehandlung notwendig sein.
Die Wirksamkeit der Methode nimmt mit der Parität und mit zunehmendem Alter der Frau ab.

Blutungen

Die Patientin muss über das Auftreten längerer und möglicherweise starker vaginaler Blutungen (durchschnittlich etwa 12 Tage oder länger nach der Einnahme von Mifepriston) aufgeklärt werden. Blutungen treten in fast allen Fällen auf und sind nicht immer ein Beweis für eine vollständige Austreibung.
Die Blutungen können sehr schnell nach der Einnahme von Misoprostol auftreten, in einigen Fällen aber auch erst später:
- In 60 % der Fälle tritt die Austreibung innerhalb von 4 Stunden nach Verabreichung von Misoprostol ein.
- Bei den restlichen 40 % der Fälle tritt die Austreibung innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach Verabreichung von Misoprostol ein.

In seltenen Fällen kann die Austreibung schon vor Verabreichung des Prostaglandinanalogons eintreten (etwa 3 % der Fälle). Dies schließt den Kontrolltermin jedoch nicht aus, bei dem die vollständige Austreibung und Leere des Uterus überprüft wird.

Die Patientin sollte angehalten werden, keine weiten Reisen zu unternehmen, solange die vollständige Austreibung nicht nachgewiesen wurde. Sie erhält präzise Anweisungen, wen sie kontaktieren sollte und wohin sie bei Auftreten irgendwelcher Probleme, insbesondere bei sehr starken vaginalen Blutungen, gehen sollte. Dies sind Blutungen, die länger als 12 Tage andauern und/oder stärker als die üblichen Menstruationsblutungen sind.

Innerhalb eines Zeitraums von 14 bis 21 Tagen nach Einnahme von Mifepriston muss ein Kontrolltermin wahrgenommen werden, bei dem mit geeigneten Mitteln (klinische Untersuchung zusammen mit Bestimmung von Beta-hCG oder Ultraschallscan) verifiziert wird, ob die Austreibung abgeschlossen ist und die vaginale Blutung aufgehört hat. Bei einer persistierenden Blutung (selbst in leichter Form), auch nach dem Kontrolltermin, muss deren Stillstand innerhalb einiger Tage überprüft werden.
Wenn eine weiterbestehende Schwangerschaft vermutet wird, kann eine weitere Ultraschalluntersuchung erforderlich sein.

Das Fortbestehen der vaginalen Blutung zu diesem Zeitpunkt könnte einen unvollständigen Abgang oder eine unbemerkte ektopische Schwangerschaft anzeigen, und es muss eine geeignete Therapie erwogen werden.

Da eine starke Blutung, die eine hämostatische Kürettage erfordert, in 0 bis 1,4 % der Fälle während des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs auftritt, muss besonders sorgfältig auf Patientinnen mit Blutgerinnungsstörungen und verminderter Gerinnbarkeit oder mit Anämie geachtet werden. Die Entscheidung zur Anwendung des medikamentösen oder chirurgischen Verfahrens sollte zusammen

mit den behandelnden Fachärzten je nach Typ der Blutgerinnungsstörung und dem Grad der Anämie getroffen werden.

Bei einer nach dem Kontrolltermin diagnostizierten weiterbestehenden Schwangerschaft wird der Patientin der Abbruch durch eine andere Methode vorgeschlagen.
Infektion

Schwere (einschließlich tödlicher) Fälle eines toxischen oder septischen Schocksyndroms infolge einer Infektion mit atypischen Pathogenen Keimen (Clostridium sordellii oder Escherichia coli) wurden nach Schwangerschaftsabbrüchen mit 200 mg Mifepriston gefolgt von einer nicht zugelassenen vaginalen oder bukkalen Applikation von Misoprostol-Tabletten berichtet.
Ärzte sollten sich dieser potenziell tödlichen Komplikation bewusst sein.

2-Erweichung und Erweiterung der Cervix uteri vor dem chirurgischen Abbruch einer Schwangerschaft

Die Anwendung von Mifegyne muss 36 bis spätestens 48 Stunden vor dem chirurgischen Abbruch erfolgen, um den maximalen Effekt zu erzielen.

- Mit dem Verfahren verbundene Risiken

Blutungen
Die Patientin wird über das Risiko einer vaginalen Blutung, die auch stark sein kann, nach der Einnahme von Mifepriston aufgeklärt. Sie sollte über das Risiko eines Aborts vor der Operation aufgeklärt werden (wenngleich dieses minimal ist). Sie wird darüber informiert, wen sie bei einem Notfall oder zur Überprüfung der Vollständigkeit der Austreibung aufsuchen muss.
Da starke Blutungen, die eine Kürettage erfordern, bei etwa 1 % der Patientinnen auftreten, muss besonders sorgfältig auf Patientinnen mit Blutgerinnungsstörungen, Hypokoagulabilität oder ausgeprägter Anämie geachtet werden.

Andere Risiken
Dies sind die Risiken des chirurgischen Eingriffs.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

1-In allen Fällen

Bei einem vermuteten akuten Nebennierenversagen wird die Verabreichung von Dexamethason empfohlen. 1 mg Dexamethason neutralisiert eine Dosis von 400 mg Mifepriston.
Aufgrund der antiglucocorticoiden Wirkung von Mifepriston kann die Wirksamkeit einer Langzeittherapie mit Corticosteroiden, einschließlich inhalierter Corticosteroide bei Asthmapatienten, 3 bis 4 Tage nach der Einnahme von Mifegyne verringert sein. Die Therapie sollte angepasst werden.

Rhesus-Allo-Immunisierung
Bei einem medikamentösen Schwangerschaftsabbruch ist eine Bestimmung des Rhesus-Faktors und gegebenenfalls die Prävention einer Rhesus-Allo-Immunisierung erforderlich, ebenso wie andere allgemeine Maßnahmen, die bei jedem Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden müssen.

Beginn des Einsatzes von Verhütungsmitteln nach einem Schwangerschaftsabbruch
Bei klinischen Studien kam es zu Schwangerschaften zwischen der Austreibung des Embryos und dem Wiedereinsetzen der Monatsblutung. Deswegen sollte nach der Bestätigung eines erfolgreichen medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs sofort wieder mit einer kontrazeptiven Methode begonnen werden.

Anderes

Die für Prostaglandinanaloga geltenden Vorsichtsmaßnahmen müssen ebenfalls befolgt werden.

2-Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft

Es wurden seltene, aber ernste kardiovaskuläre Zwischenfälle (Myokardinfarkt und/oder Krampf der Koronararterien und schwere Hypotonie) nach der intravaginalen und intramuskulären Verabreichung von Prostaglandinanalogon in hohen Dosen berichtet. Oral verabreichtes Misoprostol kann ebenfalls ein potentielles Risiko für akute kardiovaskuläre Ereignisse darstellen. Aus diesem Grund sollten Patientinnen mit Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Alter über 35 Jahre plus Rauchen, Hyperlipidämie, Diabetes) oder bestehender kardiovaskulärer Erkrankung mit erhöhter Vorsicht behandelt werden.

3-Für die sequenzielle Anwendung von Mifegyne - Prostaglandin, unabhängig von der Indikation

Falls zutreffend, sollten die Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit dem verwendeten Prostaglandin befolgt werden.

Verfahren der Prostaglandin-Verabreichung
Während und für drei Stunden nach der Einnahme sollte die Patientin im Behandlungszentrum überwacht werden, damit mögliche akute Wirkungen der Prostaglandinanwendung nicht übersehen werden. Das Behandlungszentrum muss mit angemessener medizinischer Einrichtung ausgestattet sein.

Bei der Entlassung aus dem Behandlungszentrum sollten alle Frauen über die Anzeichen und Symptome möglicher unerwünschter Nebenwirkungen aufgeklärt werden und bei Bedarf die erforderlichen Medikamente erhalten. Jede Patientin muss die Möglichkeit des direkten oder telefonischen Kontakts mit dem Behandlungszentrum haben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Untersuchungen über Wechselwirkungen durchgeführt. Da Mifepriston über das CYP3A4-Enzymsystem der Leber verstoffwechselt wird, ist es möglich, dass Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin und Grapefruitsaft seinen Metabolismus hemmen (erhöhte Serumwerte von Mifepriston). Außerdem können Rifampicin, Dexamethason, Johanniskraut und bestimmte Antikonvulsiva (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) den Mifepriston-Metabolismus anregen (Senkung der Serumwerte von Mifepriston).

Basierend auf Daten zur In-vitro-Hemmung kann die gleichzeitige Verabreichung von Mifepriston zu einem Anstieg der Serumwerte von Medikamenten führen, die Substrate für CYP3A4 sind. Aufgrund der langsamen Eliminierung von Mifepriston aus dem Körper kann eine solche Wechselwirkung für einen längeren Zeitraum nach seiner Verabreichung beobachtet werden. Deshalb sollte man Vorsicht walten lassen, wenn Mifepriston mit anderen Medikamenten verabreicht wird, die CYP3A4-Substrate sind und einen engen therapeutischen Bereich haben. Dazu gehören auch einige Wirkstoffe, die während einer Allgemeinanästhesie verwendet werden.

Eine Verringerung der Wirksamkeit des Verfahrens kann theoretisch durch die antiprostaglandinen Effekte nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR), einschließlich Aspirin (Acetylsalicylsäure), auftreten. Einige Hinweise deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung von NSAR am Tag der Prostaglandin-Gabe die Wirkungen von Mifepriston oder des Prostaglandins auf die Zervixreifung oder Uteruskontraktilität nicht beeinträchtigt und die klinische Wirksamkeit des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs nicht reduziert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit) schließt die abortive Wirkung von Mifepriston die korrekte Beurteilung jeglicher teratogener Effekte des Moleküls aus.
Bei subabortiven Dosen wurden Missbildungen bei Kaninchen, jedoch nicht bei Ratten, Mäusen oder Affen beobachtet.
Es wurden seltene Fälle von Missbildungen der unteren Extremitäten berichtet (darunter Klumpfuß), in Situationen, in denen Mifepriston allein oder in Verbindung mit einem Prostaglandin angewendet wurde. Ein möglicher Mechanismus könnte das Amniotische Band Syndrom sein. Die vorhandenen Daten sind allerdings zu begrenzt, um das Molekül als humanes Teratogen bezeichnen zu können.

Folglich gilt:

- Patientinnen müssen darüber aufgeklärt werden, dass aufgrund der Gefahr eines Misserfolgs des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs und des Risikos für den Fetus der Kontrolltermin zwingend erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4).
- Falls beim Kontrolltermin ein Misserfolg des Verfahrens diagnostiziert wird (lebensfähige weiterbestehende Schwangerschaft) und falls die Patientin weiterhin eine Beendigung der Schwangerschaft wünscht, sollte der Schwangerschaftsabbruch durch ein anderes Verfahren beendet werden.
- Sollte die Patientin ihre Schwangerschaft fortsetzen wollen, muss eine sorgfältige Ultraschallüberwachung der Schwangerschaft mit besonderer Beachtung der Extremitäten in einem dafür spezialisierten Zentrum erfolgen.

Stillzeit
Kleine Mengen Mifepriston gehen in die Muttermilch über. Deshalb sollte die Anwendung von Mifepriston während der Stillzeit vermieden werden.

Fertilität
Mifepriston beeinträchtigt die Fertilität nicht. Die Frau kann sofort wieder schwanger werden, nachdem der Schwangerschaftsabbruch erfolgreich durchgeführt wurde. Es ist wichtig, die Patientin darauf hinzuweisen, dass sie sofort nach Bestätigung des Schwangerschaftsabbruchs wieder mit einer Verhütungsmethode beginnen sollte.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten vor, dass dieses Arzneimittel Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Als Nebenwirkungen des Schwangerschaftsabbruchs kann Schwindel auftreten. Die Patientinnen müssen diese mögliche Nebenwirkung bedenken, wenn sie ein Fahrzeug führen oder eine Maschine bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig:
- Infektionen infolge von Schwangerschaftsabbrüchen. Unklare und bestätigte Infektionen (Endometritis, Beckenentzündungen) wurden bei weniger als 5 % der Frauen berichtet

Sehr selten:
- Sehr seltene Fälle eines schweren oder tödlichen toxischen oder septischen Schocksyndroms (verursacht durch *Clostridium sordellii* oder *Escherichia coli)*, die mit oder ohne Fieber oder anderen offensichtlichen Symptomen einer Infektion auftreten, wurden nach medikamentösen Schwangerschaftsabbrüchen mit nicht zugelassener vaginalen oder bukkalen Applikation von oral anzuwendenden Misoprostol-Tabletten berichtet. Ärzte sollten sich dieser potenziell tödlichen Komplikation bewusst sein (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems
Selten:
- Kopfschmerzen

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich:
- Hypotonie (0,25 %)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig:
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall (diese Auswirkungen auf den Magen- und Darmtrakt stehen in Zusammenhang mit der Prostaglandinanwendung und werden häufig berichtet)

Häufig:
- Leichte bis moderate Krämpfe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich:
- Überempfindlichkeit: Untypische Hautausschläge (0,2 %)

Selten:
- einzelne Fälle von Urtikaria, Rötungen und Schuppung, Erythema nodosum und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden berichtet

Sehr selten:
- Angioödem.

Nicht bekannt:
- Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Sehr häufig:
- Uteruskontraktionen oder Krämpfe (10 bis 45 %) in den Stunden nach der Prostaglandinanwendung

Häufig:
- Starke Blutungen treten in etwa 5 % der Fälle auf und können in bis zu 1,4 % der Fälle eine hämostatische Kürettage erforderlich machen.

Selten:
- Während der Einleitung eines Schwangerschaftsabbruchs im zweiten Trimester oder der Einleitung von Wehen wegen Tod des Fetus in utero im dritten Trimester wurde in seltenen Fällen eine Uterusruptur nach Prostaglandinanwendung berichtet. Diese Berichte ergaben sich insbesondere bei Mehrfachgebärenden oder Patientinnen mit Kaiserschnittnarbe.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Selten:
- Unwohlsein, vagalen Symptomen (Hitzewallungen, Schwindel, Kältegefühl wurden berichtet) und Fieber.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung berichtet.
Im Falle eines unbeabsichtigten, massiven Verschluckens könnten Anzeichen eines Nebennierenversagens auftreten. Anzeichen einer akuten Intoxikation können eine fachärztliche Behandlung einschließlich Verabreichung von Dexamethason erforderlich machen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems – Antigestagene
ATC-Code: GO3 X B01

Mifepriston ist ein synthetisches Steroid mit einer antiprogesteronen Wirkung aufgrund kompetitiver Bindung an den Progesteron-Rezeptoren.

Bei oralen Dosen von 3 bis 10 mg/kg hemmt Mifepriston die Wirkung von endogenem oder exogenem Progesteron bei verschiedenen Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen und Affe). Diese Wirkung manifestiert sich in Form einer Schwangerschaftsunterbrechung bei Nagetieren.

In Dosen von 1 mg/kg oder darüber antagonisiert Mifepriston die endometrialen und myometrialen Wirkungen des Progesterons. Während der Schwangerschaft sensibilisiert Mifepriston das Myometrium für die kontraktionsinduzierende Wirkung von Prostaglandin. Während des ersten Trimesters ermöglicht die Vorbehandlung mit Mifepriston die Dilatation und Öffnung der Cervix uteri. Während klinische Daten gezeigt haben, dass Mifepriston die Dilatation der Cervix erleichtert, sind keine Daten verfügbar, die belegen, dass dies zu einer Verringerung der Rate von frühen oder späten Komplikationen des Dilatationsverfahrens führt.

Im Falle eines frühzeitigen Abbruchs der Schwangerschaft führt die Kombination mit einem Prostaglandinanalogon, das im Anschluss an Mifepriston angewendet wird, zu einer Steigerung der Erfolgsrate auf etwa 95 Prozent und beschleunigt die Austreibung des Schwangerschaftsgewebes.

In klinischen Studien weichen die Ergebnisse je nach verwendetem Prostaglandin und Zeitpunkt der Anwendung leicht voneinander ab.

Die Erfolgsrate beträgt etwa 95 %, wenn 600 mg Mifepriston mit Misoprostol 400 µg oral bis zum 49. Tag der Amenorrhoe kombiniert wird. Bei vaginaler Applikation von Gemeprost werden 98% bis zum 49. Tag und 95 % bis zum 63. Tag der Amenorrhoe erreicht.

Bei der sequenziellen Anwendung von Mifegyne und einem Prostaglandin schwankt die Misserfolgsrate, je nach klinischer Studie und Typ des verwendeten Prostaglandins, zwischen 1,3 und 7,5 % der Fälle, mit folgender Verteilung:
- 0 bis 1,5 % fortbestehende Schwangerschaften,
- 1,3 bis 4,6 % partieller Abort, mit unvollständiger Austreibung
- 0 bis 1,4 % hämostatische Kürettage notwendig

Bei Schwangerschaften bis zum 49. Tag der Amenorrhoe können vergleichende Studiendaten zwischen 200 mg und 600 mg Mifepriston in Kombination mit 400 µg Misoprostol oral ein etwas höheres Risiko fortbestehender Schwangerschaften bei der 200 mg Dosierung nicht ausschließen.

Bei Schwangerschaften bis zum 63. Tag der Amenorrhoe legen vergleichende Studien zwischen 200 mg und 600 mg Mifepriston in Kombination mit 1 mg Gemeprost vaginal nahe, dass 200 mg Mifepriston genauso wirksam ist wie 600 mg Mifepriston.

- Die Raten vollständiger Aborte unter der Anwendung von 200 mg und 600 mg betrugen 93,8 % bzw. 94,3 % bei einem Schwangerschaftsalter < 57 Tagen der Amenorrhoe (n = 777. WHO 1993) und 92,4 % bzw. 91,7 % bei einem Schwangerschaftsalter von 57 bis 63 Tagen der Amenorrhoe (n = 896, WHO 2001).
- Die Raten fortbestehender Schwangerschaften betrugen 0,5 % bei 200 mg bzw. 0,3 % bei 600 mg bei Frauen mit einem Schwangerschaftsalter < 57 Tage der Amenorrhoe und 1,3 % bzw. 1,6 % bei Frauen mit einem Schwangerschaftsalter von 57 bis 63 Tagen der Amenorrhoe.

Kombinationen von Mifepriston mit anderen Prostaglandinanalogon als Misoprostol und Gemeprost wurden nicht untersucht.

Beim Abbruch einer Schwangerschaft aus medizinischen Gründen nach dem ersten Trimester reduziert Mifepriston bei Verabreichung einer Dosis von 600 mg 36 bis 48 Stunden vor der ersten Gabe des Prostaglandins den Zeitraum zwischen Induktion und Abort und senkt außerdem die für die Austreibung erforderlichen Prostaglandin-Dosen.

Bei der Verwendung zur Einleitung von Wehen bei Tod des Fetus in utero induziert Mifepriston allein innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Einnahme die Austreibung bei etwa 60 % der behandelten Frauen. In diesem Fall wäre die Verabreichung eines Prostaglandins oder Oxytocin nicht erforderlich.

Mifepriston bindet sich an den Glucocorticoid-Rezeptor. Bei Tieren und in Dosen von 10 bis 25 mg/kg hemmt es die Wirkung von Dexamethason. Beim Menschen manifestiert sich die antiglucocorticoide Wirkung ab einer Dosis von 4,5 mg/kg durch eine kompensatorische Erhöhung von ACTH und Cortisol. Die Glucocorticoid-Bioaktivität (GBA) kann für einige Tage nach einer einfachen Gabe von 200 mg Mifepriston verringert sein. Die klinischen Folgen dieses Sachverhalts sind unklar; bei anfälligen Patientinnen können jedoch verstärkt Erbrechen und Übelkeit auftreten.

Mifepriston besitzt eine schwache antiandrogene Wirkung, die nur in Tierversuchen während der verlängerten Gabe sehr hoher Dosen zu sehen war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 600 mg wird Mifepriston schnell resorbiert. Die Spitzenkonzentration von 1,98 mg/l wird nach 1,5 Stunden erreicht (Mittelwert aus 10 Probanden). Nach oraler Verabreichung niedriger Dosen von Mifepriston (20 mg) beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 69 %.

Verteilung
Im Plasma ist Mifepriston zu 98 % an Albumin und vor allem an alpha-1-saures Glycoprotein (AAG), an dem die Bindung sättigbar ist, gebunden. Aufgrund dieser spezifischen Bindung verhält sich das Verteilungsvolumen und die Plasma-Clearance von Mifepriston umgekehrt proportional zur Plasmakonzentration von AAG.

Biotransformation
N-Demethylierung und terminale Hydroxylierung der 17-Propynyl-Kette sind die primären Stoffwechselwege des oxidativen Abbaus in der Leber.

Elimination

Es zeigt sich eine nicht-lineare Dosisantwort. Nach einer Verteilungsphase beginnt die Eliminierung zunächst langsam, wobei die Serumkonzentration zwischen etwa 12 und 72 Stunden nach der Einnahme um die Hälfte abnimmt, und verläuft danach schneller, was eine Eliminationshalbwertszeit von 18 Stunden ergibt. Mit Radio-Rezeptor-Assay-Techniken bestimmt, beträgt die terminale Halbwertszeit bis zu 90 Stunden, einschließlich aller Metaboliten von Mifepriston, die in der Lage sind, sich an Progesteron-Rezeptoren zu binden.

Mifepriston wird vor allem über den Faeces ausgeschieden. Nach Verabreichung einer radioaktiv markierten Dosis von 600 mg werden 10 % der gesamten Radioaktivität über den Urin und 90 % über den Faeces eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Studien an Ratten und Affen über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten waren Effekte in Zusammenhang mit der antihormonellen (antiprogesteronen, antiglucocorticoiden und antiandrogenen) Wirkung des Mifepriston zu erkennen.

In Studien zur Reproduktionstoxikologie wirkte Mifepriston als potenter Abortauslöser. Bei Ratten und Mäusen, die eine fetale Exposition von Mifepriston überlebten, wurde kein teratogener Effekt beobachtet. Bei Kaninchen, die eine fetale Exposition überlebten, wurden jedoch fetale Anomalien beobachtet (Schädeldach, Gehirn und Rückenmark). Die Wirkung war dosisabhängig. Bei Affen war die Anzahl der Feten, die die abortauslösende Wirkung von Mifepriston überlebten, nicht ausreichend, um eine abschließende Beurteilung abzugeben zu können. Bei einer Mifepriston-Exposition von Ratten- und Affenembryonen nach der Implantation in vitro wurden keine Anzeichen für teratogene Effekte beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreies Siliziumdioxid (E 551)
Maisstärke
Povidon (E 1201)
Magnesiumstearat (E 572)
mikrokristalline Zellulose (E 460)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierter Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen (PVC/Aluminium) mit 1, 3 x 1, 15 x 1 oder 30 x 1 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Paris
Frankreich

Mitvertrieb:
Nordic Pharma GmbH
Fraunhoferstr. 4
D-85737 Ismaning

8. ZULASSUNGSNUMMER

46038.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. August 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. August 2004

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

MisoOne®

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Misoprostolum

Hilfsstoffe

Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), hydriertes Rizinusöl
1 Tablette MisoOne enthält 0.414mg Natrium

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Tabletten.
Zur oralen Anwendung.
1 Tablette enthält 400 mcg Misoprostol.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft bis zu einer Amenorrhoedauer von 49 Tagen bei Erwachsenen, nach Gabe von Mifepriston.

Für den Schwangerschaftsabbruch dürfen Mifepriston und Misoprostol ausschliesslich in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen verordnet und verabreicht werden, insbesondere Artikel 119 und 120 des Strafgesetzbuches.
Der medikamentöse Abbruch der Schwangerschaft darf nur in Kliniken oder Behandlungszentren erfolgen, welche auch chirurgische Schwangerschaftsabbrüche durchführen und über notfallmedizinische Einrichtungen verfügen. Die Verabreichung der Therapie hat in Anwesenheit des Arztes zu erfolgen.

Dosierung/Anwendung

MisoOne® Tabletten sind nur **zur oralen Einnahme** vorgesehen und dürfen nicht auf andere Weise angewendet werden. Die Tabletten weisen eine Bruchrille auf. Die Tablette darf zur erleichterten Einnahme geteilt werden, jedoch nicht zur Dosierung einer Teildosis.
Misoprostol darf nur in Einrichtungen verabreicht werden, welche über eine geeignete notfallmedizinische Ausstattung verfügen. Während der Prostaglandin-Einnahme sowie drei Stunden danach müssen die Patientinnen in der Klinik oder im Behandlungszentrum überwacht werden.
Eine Einzeldosis von 400 mcg Misoprostol wird 36 bis 48 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 600 mg Mifepriston eingenommen. Informationen zur Dosierung von Mifepriston können dessen Fachinformation entnommen werden.
Vor der Verabreichung von Mifepriston ist eine Sonographie des Uterus durchzuführen. Mifepriston und Misoprostol dürfen nicht verabreicht werden, wenn hinsichtlich Existenz oder Dauer der Schwangerschaft Unsicherheit besteht.
Erbrechen innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Misoprostol führen. In diesem Fall wird die erneute Einnahme einer Tablette MisoOne® empfohlen.

Information für die Patientin

Die Patientin muss darüber aufgeklärt werden, dass diese Methode des Schwangerschaftsabbruchs eine aktive Mitwirkung erfordert. Insbesondere ist sie über folgende Voraussetzungen zu informieren (siehe auch „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“):

- die Notwendigkeit, die Behandlung mit Mifepriston zu kombinieren, welches 36-48 Stunden vor Misoprostol einzunehmen ist,
- die Notwendigkeit einer Kontrolluntersuchung innerhalb von 10 bis 14 Tagen nach Einnahme von Mifepriston und Misoprostol zur Überprüfung der vollständigen Ausstossung,
- die Möglichkeit des Versagens der Methode, was ggf. einen Schwangerschaftsabbruch mittels einer anderen Methode erfordert.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Misoprostol bei Jugendlichen vor. Eine Anwendung in dieser Altersgruppe wird daher nicht empfohlen. Bei Mädchen vor der Menarche besteht keine Indikation.

Ältere Patienten

Nach der Menopause besteht keine Indikation für MisoOne®.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Zur Anwendung von Misoprostol bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor. Eine Anwendung wird daher nicht empfohlen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

MisoOne® wurde bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz nicht untersucht. Eine Anwendung wird daher, nsbesondere bei schwerer Niereninsuffizienz, nicht empfohlen.

Kontraindikationen

- Schwangerschaft, die nicht durch eine Sonographie oder biologische Tests bestätigt worden ist.
- Verdacht auf ektope Schwangerschaft.
- Schwangerschaftsdauer >49 Tage.
- Vorliegen von Kontraindikationen für Mifepriston.
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Auf Grund seiner abortiven Eigenschaften darf Misoprostol niemals bei einer schwangeren Frau angewendet werden, wenn diese die Schwangerschaft austragen möchte.
Das Schwangerschaftsalter muss durch Befragung und eine klinische Untersuchung der Patientin bestimmt werden. Eine Sonographie des Uterus wird in jedem Fall empfohlen.

Die Anwendung von MisoOne® ***darf NUR oral erfolgen sowie***

- ***in einer Dosis von maximal 400 mcg***
- ***nach vorheriger Gabe von 600 mg Mifepriston***
- ***innerhalb eines Intervalls von 36 bis 48 Stunden nach Einnahme von Mifepriston.***

Falls trotz eines Intrauterinpessars eine Schwangerschaft eingetreten ist, muss das Pessar vor der Einnahme von Mifepriston/Misoprostol entfernt werden.

Vor einem medikamentösen Schwangerschaftsabbruch mit Misoprostol und Mifepriston ist eine Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors erforderlich (siehe auch unten).
Aufgrund der möglichen akuten unerwünschten Wirkungen von Misoprostol müssen die Patientinnen hinsichtlich möglicher Symptome umfassend aufgeklärt werden und sollten stets die Möglichkeit einer persönlichen oder telefonischen Kontaktaufnahme mit dem Behandlungszentrum haben.
Die Patientin muss genaue Anweisungen erhalten, an wen sie sich wenden und wohin sie sich begeben muss, falls Probleme, insbesondere sehr starke vaginale Blutungen, auftreten. Dies gilt vor allem für Blutungen, die mehr als 12 Tage anhalten und/oder schwerer sind als eine normale Menstruationsblutung.
Die Ausstossung des Embryos erfolgt in 60% der Fälle innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme von Misoprostol, in den übrigen Fällen üblicherweise innerhalb von 24-72 Stunden nach der Einnahme.
Die Patientin sollte angehalten werden, keine weiten Reisen zu unternehmen, solange die vollständige Ausstossung nicht bestätigt wurde.

Kontrolluntersuchung

Innerhalb eines Zeitraums von 10 bis 14 Tagen nach Verabreichung von Mifepriston muss eine Nachkontrolle stattfinden, um mittels geeigneter Verfahren (klinische Untersuchung, Sonographie des Uterus und Bestimmung von Beta-HCG) zu bestätigen, dass eine vollständige Ausstossung erfolgt ist und die vaginale Blutung sistiert hat (abgesehen von einem leichten Bluten, das innerhalb weniger Tage zum Stillstand kommen sollte). Ein Andauern vaginaler Blutungen zu diesem Zeitpunkt kann ein Hinweis auf einen inkompletten Abort oder eine bis dahin unbemerkte Extrauteringravidität sein. Ggf. sind entsprechende Massnahmen einzuleiten.
Persistiert die Blutung (selbst in leichter Form) zum Zeitpunkt des Kontrolltermins, muss deren Sistieren innerhalb einiger Tage überprüft werden.
In ca. 3% der Fälle kann die Ausstossung bereits vor der Einnahme von Misoprostol stattfinden. Eine Nachuntersuchung zur Kontrolle, dass die Ausstossung vollständig und der Uterus leer ist, ist jedoch trotzdem zwingend erforderlich.

Blutungen

Die Patientin muss darüber informiert werden, dass nach Einnahme von Mifepriston und Misoprostol (durchschnittlich etwa 12 Tage oder länger nach der Einnahme) ein Risiko für vaginale Blutungen besteht, die unter Umständen stark bzw. länger anhaltend sein können. Blutungen treten in fast allen Fällen auf und sind kein Beweis für eine vollständige Ausstossung. Starke Blutungen wurden bei etwa 5% der Patientinnen beobachtet.
Im Durchschnitt dauern die Blutungen zwischen 9 und 16 Tagen. Bei einem geringen Anteil der Frauen können Schmierblutungen bis zur nächsten Menstruation andauern.
In bis zu 1.4% der Fälle können während eines medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs starke Blutungen auftreten, die eine Kürettage erfordern.
Bei Patientinnen mit hämorrhagischer Diathese (einschliesslich Hypokoagulabilität) sowie bei anämischen Patientinnen ist wegen des Risikos starker Blutungen besondere Vorsicht geboten. Die Entscheidung zwischen medikamentösen und chirurgischen Verfahren des Schwangerschaftsabbruchs sollte in solchen Fällen je nach Art der Blutgerinnungsstörung bzw. dem Grad der Anämie zusammen mit den behandelnden Fachärzten getroffen werden.

Nicht erfolgreiche bzw. unvollständige Ausstossung

Die Wirksamkeit der medikamentösen Schwangerschaftsabbruchmethode sinkt
- wenn das zugelassene Dosierungsschema nicht streng eingehalten wird,
- mit der Parität.

Das Risiko einer fortdauernden Schwangerschaft beträgt ca. 1%, wenn der medikamentöse Schwangerschaftsabbruch mit oraler Anwendung innerhalb einer Amenorrhoedauer von 49 Tagen durchgeführt wurde. Dieses Risiko macht eine Nachuntersuchung zur Überprüfung der vollständigen

Ausstossung zwingend erforderlich (siehe oben).
In den seltenen Fällen einer unvollständigen Ausstossung kann eine chirurgische Nachbehandlung erforderlich sein.

Kardiovaskuläre Risiken

Über seltene, jedoch schwerwiegende kardiovaskuläre Zwischenfälle (Myokardinfarkt und/oder Spasmen der Koronararterien sowie schwere Hypotonie) wurde nach intravaginaler und intramuskulärer Verabreichung von hohen Dosen eines Prostaglandinanalogons wie Misoprostol berichtet. Aus diesem Grund sollten Frauen mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Frauen mit Adipositas, Hyperlipidämie oder Diabetes sowie Raucherinnen) mit besonderer Vorsicht behandelt werden. Bei Raucherinnen über 35 Jahren, die mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchen, sollte kein medikamentöser Schwangerschaftsabbruch vorgenommen werden.
In jedem Fall ist bei kombinierter Anwendung von Misoprostol und Mifepriston das kardiovaskuläre Risiko zu berücksichtigen.

Infektionen

Über vermutete oder bestätigte Infektionen wie Endometritis oder Pelvic inflammatory disease wurde bei <5% der Patientinnen nach medikamentöser Interruptio berichtet.
Über schwere (teilweise letale) Fälle von toxischem und septischem Schock nach Infektionen mit atypischen pathogenen Keimen (Clostridium sordellii und perfringens, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Streptococcus Gruppe A) wurde nach medikamentösen Schwangerschaftsabbrüchen berichtet, die mit der nicht zugelassenen vaginalen oder bukkalen Verabreichung von Misoprostol durchgeführt wurden. Die Symptomatik war dabei meist unspezifisch (z.B. Unwohlsein, Bauchschmerzen, Hypotonie, Ödeme, Leukozytose, erhöhter Hämatokrit), und die Patientinnen hatten kein Fieber. Bei einer Patientin mit schweren Allgemeinsymptomen sollte daher auch ohne Fieber das Vorliegen einer Sepsis in Betracht gezogen werden. Gegebenenfalls sollte, insbesondere bei Vorliegen einer Leukozytose, frühzeitig eine geeignete antibiotische Therapie eingeleitet werden.

Uterusruptur

Uterusrupturen wurden nach Prostaglandin-Anwendung zur Einleitung eines Schwangerschaftsabbruches im zweiten Trimester oder zur Weheneinleitung wegen Tod des Fetus während des dritten Trimesters berichtet. Betroffen waren insbesondere Multipara oder Patientinnen nach vorausgegangener Sectio.

Rhesus-Alloimmunisierung

Ein medikamentöser Schwangerschaftsabbruch erfordert gegebenenfalls die Prävention einer Rhesus-Alloimmunisierung sowie sämtliche anderen allgemeinen Massnahmen, welche üblicherweise im Rahmen einer Interruptio vorgenommen werden.

Teratogenität

Falls die Anwendung von Misoprostol und Mifepriston nicht zu einem Abbruch der Schwangerschaft führt, besteht beim Fetus ein Risiko für Missbildungen (siehe „Schwangerschaft/Stillzeit“). Dieses Risiko steigt, wenn andere als das unter „Dosierung/Anwendung“ genannte Behandlungsregime verwendet werden. Eine Exposition des Fetus gegenüber Misoprostol oder Mifepriston erhöht insbesondere das Risiko des Auftretens eines Möbius-Syndroms und/oder eines Amnionbandsyndroms sowie von Anomalien des ZNS (siehe „Schwangerschaft/Stillzeit“). Die Patientinnen müssen daher darüber informiert werden, dass angesichts des Risikos eines Misserfolges des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs und des dabei bestehenden Risikos für den Fetus eine Kontrolluntersuchung zur Bestätigung der vollständigen Ausstossung zwingend erforderlich ist. Falls bei der Kontrolluntersuchung ein Versagen der Methode festgestellt wird (fortbestehende

Schwangerschaft mit lebensfähigem Embryo), sollte der Patientin eine andere Methode vorgeschlagen werden.
Falls die Patientin eine Fortsetzung ihrer Schwangerschaft wünscht, muss sie über das teratogene Risiko aufgeklärt werden. Im Falle der Fortsetzung der Schwangerschaft ist eine engmaschige sonographische Überwachung des Fetus (insbesondere der Extremitäten und des Kopfes) in einer darauf spezialisierten Einrichtung zu veranlassen.

Beginn der Kontrazeption nach einem medikamentösen Schwangerschaftsabbruch

In klinischen Studien traten zwischen der Ausstossung des Embryos und dem Wiedereinsetzen der Menstruation Schwangerschaften ein. Um ungewollte Schwangerschaften zu vermeiden, wird empfohlen, unverzüglich mit der Kontrazeption zu beginnen, sobald der medikamentös durchgeführte Schwangerschaftsabbruch medizinisch bestätigt ist (d.h. bereits im auf die Interruptio folgenden Zyklus).

Sonstige Vorsichtsmassnahmen

Da spezifische Untersuchungen fehlen, wird die sequentielle Einnahme von Mifepriston und Misoprostol nicht empfohlen bei Patientinnen mit:
- Leberinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- Unterernährung

Die in der Fachinformation von Mifepriston beschriebenen Vorsichtsmassnahmen sind ebenfalls zu befolgen.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Interaktionen

Pharmakokinetische Interaktionen

Misoprostol wird hauptsächlich über Fettsäure-oxidierende Systeme metabolisiert und zeigte keinen Einfluss auf das hepatische mikrosomale Cytochrom-(P450) -Enzymsystem.
Antazida können die Bioverfügbarkeit von Misoprostol vermindern.

Pharmakodynamische Interaktionen

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID‘s) können infolge ihrer Prostaglandinsynthese-hemmenden Eigenschaften theoretisch die Wirkung von Misoprostol reduzieren. Die gleichzeitige Gabe von NSAID‘s (einschliesslich Acetylsalicylsäure) ist daher zu vermeiden. Als Analgetika sollten vorzugsweise Nicht-NSAID‘s eingesetzt werden.
Magnesiumhaltige Antazida können eine Misoprostol-bedingte Diarrhoe verstärken.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Bei erfolglosem medikamentösem Schwangerschaftsabbruch, d.h. einer fortbestehenden Schwangerschaft, wurden mit einer Inzidenz von ca. 2% kongenitale Anomalien beobachtet. Dies entsprach einem im Vergleich zur Kontrollgruppe etwa dreifach erhöhten Risiko im Falle einer Exposition gegenüber Misoprostol bzw. einer Kombination aus Mifepriston und Misoprostol. Dabei wurden insbesondere folgende Anomalien beobachtet:
- Möbius-Syndrom (angeborene Gesichtslähmung, welche unter anderem zu Problemen beim Saugen und Schlucken führen kann, mit oder ohne Fehlbildungen der Extremitäten)

- Amnionband-Syndrom (u.a. Gaumenspalten sowie Missbildungen der Extremitäten wie insbesondere Klumpfuss, Acheirie oder Olygodaktylie)
- kraniale und zerebrale Anomalien wie z. B. Neuralrohrdefekte, Hydrozephalus, Cerebellarhypoplasie oder Anenzephalie

Frauen, die einen medikamentösen Schwangerschaftsabbruch in Erwägung ziehen und ggf. ein zweites Verfahren für einen Schwangerschaftsabbruch nicht wünschen, müssen ausführlich über die Risiken für den Fetus im Falle eines Misslingens des Schwangerschaftsabbruches aufgeklärt werden (siehe auch „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“).

Stillzeit

Misoprostol wird rasch zu Misoprostolsäure metabolisiert, welche in die Muttermilch übertritt und biologisch aktiv ist. Nach kombinierter Anwendung von Mifepriston und Misoprostol sollte ggf. das Stillen für 3-4 Tage ausgesetzt und die Milch während dieser Zeit abgepumpt und verworfen werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.
Unter der kombinierten Anwendung von Misoprostol und Mifepriston wurde jedoch über unerwünschte Wirkungen wie vagale Reaktionen und Schwindel berichtet, welche die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

Unerwünschte Wirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen von Misoprostol gehören gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) sowie Unterleibsschmerzen bzw. -krämpfe.
Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen nach Organsystem und Häufigkeit genannt, welche in den klinischen Studien mit Misoprostol oder während der Marktüberwachung beobachtet wurden. Die Häufigkeiten sind dabei wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1'000, <1/100), selten (≥1/10'000, <1/1'000), sehr selten (<1/10'000), nicht bekannt (basierend überwiegend auf Spontanmeldungen aus der Marktüberwachung, genaue Häufigkeit kann nicht abgeschätzt werden).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektionen (z.B. Endometritis, Pelvic inflammatory disease).
Sehr selten: toxischer oder septischer Schock (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Angioödem
Nicht bekannt: Hypersensitivitätsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerzen, Schwindel.

Gefässerkrankungen

Selten: Hitzewallungen, schwere Hypotonie, schwere kardiovaskuläre Zwischenfälle (Myokardinfarkt und/oder Spasmen der Koronararterien (insbesondere bei vaginalem off label use; siehe „Warnhinweise / Vorsichtsmassnahmen“).

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Übelkeit (bis zu 40%), Erbrechen (bis zu 18.3%), Diarrhoe (bis zu 12,4%).
Häufig: leichte bis moderate abdominale Krämpfe, Flatulenz.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: atypische Hautausschläge.
Selten: Erythem, Urtikaria, Erythema nodosum, toxische epidermale Nekrolyse.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Rückenschmerzen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Uteruskontraktionen oder -krämpfe (10 bis 45%) in den ersten Stunden nach Anwendung von Misoprostol.
Häufig: starke Blutungen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“).
Selten: Uterusruptur (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Unwohlsein, Fieber, Schüttelfrost.

Unerwünschte Wirkungen beim (ungeborenen) Kind

Häufigkeit nicht bekannt: kongenitale Anomalien (siehe „Warnhinweise / Vorsichtsmassnahmen“)

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ElViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Symptome, die in Zusammenhang mit einer Misoprostol-Überdosierung auftreten können, sind: Blutungen, Unterleibsschmerzen, Diarrhoe, Hypotonie, Bradykardie, Fieber, Sedierung, Tremor, Konvulsionen, Dyspnoe und Spasmen der Koronararterien. Bei sehr hohen Dosen (12 mg Misoprostol) wurden darüber hinaus schwere uterine Blutungen, gastrointestinale Blutungen, Nierenversagen und akute Rhabdomyolyse berichtet, teilweise mit letalem Ausgang.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Im Falle einer Überdosierung muss die Patientin überwacht werden. Ggf. sind symptomatische Massnahmen einzuleiten, wobei die Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen im Vordergrund steht. Da die Metaboliten von Misoprostol überwiegend mit dem Urin ausgeschieden werden, kann eine forcierte Diurese erwogen werden. Von einer Dialyse ist hingegen kein relevanter Effekt zu erwarten.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

G02AD06

Wirkungsmechanismus

Misoprostol ist ein synthetisches Analogon des Prostaglandin E_1, das in Kombination mit Mifepriston für den Schwangerschaftsabbruch bis zu einer Amenorrhoedauer von 49 Tagen angewendet wird.
In der empfohlenen Dosierung induziert Misoprostol Kontraktionen des Myometriums und eine Relaxation der Cervix uteri. Diese uterotonen Eigenschaften von Misoprostol sollen die Öffnung der Cervix uteri und die Ausstossung des Fetus erleichtern.

Pharmakodynamik

Keine Daten vorhanden

Klinische Wirksamkeit

Die Erfolgsrate liegt bei ca. 95%, wenn 600 mg Mifepriston in Kombination mit 400mcg Misoprostol oral bis zu einer Amenorrhoedauer von 49 Tagen gegeben werden. Gegenüber der alleinigen Anwendung von Mifepriston wird die Ausstossung des Fetus durch zusätzliche Gabe von Misoprostol beschleunigt.

Pharmakokinetik

Absorption

Misoprostol wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten (Mi opro tol äure) nach ca 30 Minuten erreicht werden
Die Einnahme von Misoprostol zusammen mit Nahrung verändert die Bioverfügbarkeit von Misoprostolsäure nicht, sie senkt jedoch aufgrund einer niedrigeren Resorptionsrate die maximale Plasmakonzentration.

Distribution

Die freie Säure von Misoprostol ist zu weniger als 90 % an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

Misoprostol wird durch Fettsäure-oxidierende Systeme, die in mehreren Organen vorkommen, rasch und vollständig zur freien Misoprostolsäure metabolisiert. Misoprostolsäure stellt den hauptsächlichen pharmakologisch aktiven Metaboliten im Blut dar.

Elimination

Die Eliminationshalbwertzeit der Misoprostolsäure beträgt 20-40 Minuten, jene der inaktiven Metaboliten ca. 90 Minuten. Nach oraler Verabreichung von ^{3}H-Misoprostol werden ca. 73% der Radioaktivität, hauptsächlich als inaktive polare Metaboliten, über den Urin und 15% über die Faeces ausgeschieden. Ca. 56% der gesamten Radioaktivität werden innerhalb von 8 Stunden über den Urin ausgeschieden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Misoprostol wurde bei Jugendlichen sowie bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht untersucht.

Präklinische Daten

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei der wiederholten Verabreichung hoher Dosen an Ratten und Kaninchen war Misoprostol feto- und embryotoxisch. Es wurde kein teratogenes Potential beobachtet.
In Studien mit Einmal- und Mehrfachdosen bei Hunden, Ratten und Mäusen mit einem Mehrfachen der für den Menschen bestimmten Dosis stimmten die toxikologischen Befunde mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen von Prostaglandinen vom Typ E überein. Die Hauptsymptome waren Durchfall, Erbrechen, Mydriasis, Tremor und Hyperpyrexie.
Die intrauterine, jedoch nicht die intragastrische Verabreichung von Misoprostol an Ratten führte zu einer deutlich erhöhten Sterblichkeit durch eine uterine Clostridium sordellii-Infektion und zu einer gestörten Bakterien Clearance *in vivo*
Es hat sich gezeigt, dass Misoprostol die Kalziumhomöostase in Neuro-2α-Zellen verändert und zu einer abnormalen Zellfunktion *in vitro* beiträgt. Ungleichgewichte in der Kalziumhomöostase können möglicherweise die frühe neuronale Entwicklung beeinträchtigen.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25°C lagern.
Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

65378 (Swissmedic).

Packungen

MisoOne® 400 mcg, Tabletten (mit Bruchrille): Packungen zu 1 Tablette. [A]

Zulassungsinhaberin

Nordic Pharma GmbH, Zürich

Stand der Information

März 2020

製品特性概要

Mifegyne 製品概要（SmPC）和訳

1. 医薬品の名称

ミフェジン 200 mg 錠

2. 成分・含量

1錠中にミフェプリストンとして200mgを含有する。
添加剤の一覧については、6.1項を参照のこと。

3. 剤形

錠剤
淡黄色の円筒形、両凸形の錠剤で、直径11mm、片面に「167 B」と刻印が付けられている。

4. 臨床的特徴

人工妊娠中絶におけるミフェプリストンやプロスタグランジン誘導体などの抗プロゲステロン薬は、国の法律及び規制（特に医薬品法第47a条、妊娠紛争法§§218ff.StGB）に従うこと。

4.1. 効能又は効果

1- 薬物による人工妊娠中絶。
プロスタグランジン誘導体との逐次併用では、遅くとも妊娠63日目までに投与する（4.2参照）。
2- 妊娠初期の外科的中絶に備えた子宮頸管の軟化及び拡張。
3- 医学的理由による妊娠中絶時（妊娠初期以降）のプロスタグランジン誘導体の作用の準備。
4- 子宮内での胎児死亡時の分娩誘発。
プロスタグランジンやオキシトシンが使用できない場合。

4.2. 用法及び用量

1- 薬物による人工妊娠中絶。
用法及び用量は以下のとおりである：
・ 妊娠49日目まで：
ミフェプリストン600 mg（200 mg錠を3錠）を単回経口投与し、36～48時間後にプロスタグランジン誘導体：ミソプロストール400 µgを経口投与する、又はゲメプロスト1 mgを経腟投与する。
・ 妊娠50～63日目まで：
ミフェプリストン600 mg（200 mg錠を3錠）を単回経口投与し、36～48時間後にプロスタグランジン誘導体：ゲメプロスト1 mgを経腟投与する。
代替として、ミフェプリストン200 mg（200 mg錠を1錠）を単回経口投与し、36～48時間後にプロスタグランジン類似体：ゲメプロスト1 mgを腟内投与する方法もある（5.1参照）。
ミソプロストール又はゲメプロストの投与量に関する詳しい情報については、対応する製品特性概要を参照すること。
2- 妊娠初期の外科的中絶に備えた子宮頸管の軟化及び拡張
ミフェプリストン200 mg（1錠）を単回経口投与し、その36～48時間後（これ以上後にはしない）に外科的に妊娠中絶を行う。
3- 医学的理由による妊娠中絶時のプロスタグランジン誘導体の作用の準備
ミフェプリストン600 mg（200 mg錠を3錠）を単回経口投与し、36～48時間後からプロスタグランジンを指示されたスケジュール通り反復投与する。
4- 子宮内での胎児死亡後の分娩誘発
ミフェプリストン600 mg（200 mg錠を3錠）を1日1回、2日間連続経口投与する。

ミフェプリストンの初回投与後72時間以内に分娩開始がない場合、通常用いられる手技に従って分娩誘発を実施する。
投与45分以内に嘔吐するとミフェプリストンの有効性が低下する可能性がある：この場合、新たにミフェプリストン600 mg（200 mg錠を3錠）を経口投与することが推奨される。

小児集団
思春期の患者にミフェプリストンを使用したデータはほとんど得られていない。

投与方法
ミフェプリストン錠は経口投与のみとし、他の投与経路は用いないこと。

4.3. 禁忌
本製品は、次のような場合には絶対に処方しないこと：

すべての適応症で：
- 慢性副腎不全患者
- 活性物質又は第6.1項に掲げる添加物のいずれかに対する過敏症
- 治療によりコントロールされていない重症喘息患者
- 遺伝性ポルフィリン症

効能・効果：人工妊娠中絶：
- 超音波検査や生物学的検査で妊娠が確認されていない患者
- 妊娠63日を超える場合
- 異所性妊娠の疑いのある患者
- 選択したプロスタグランジン誘導体に禁忌がある患者

効能・効果：外科的中絶に備えた子宮頸管の軟化および拡張：
- 超音波検査や生物学的検査で妊娠が確認されていない患者
- 妊娠84日を超える場合
- 異所性妊娠の疑いのある患者

効能・効果：医学的理由による妊娠中絶時のプロスタグランジン誘導体の作用の準備（妊娠初期以降）
- 選択したプロスタグランジン誘導体に禁忌がある患者

4.4. 特別な警告及び使用上の注意
妊娠中絶の特性があるため、ミフェプリストンは妊娠満期まで妊娠を希望する妊婦には決して使用すべきではない。
妊娠期間は患者の状態及び臨床検査から決定すべきである。子宮の超音波検査が常に推奨される。
ミフェプリストンと因果関係のある中毒性表皮壊死融解症、急性汎発性発疹性膿疱症などの重度の皮膚関連の副作用が報告されている（4.8参照）。重度の皮膚関連の副作用を発現した患者では、ミフェプリストンによる再治療は推奨されない。

特定の背景を有する試験は実施されていないため、以下の患者にミフェプリストンを使用することは推奨されない：
- 栄養失調
- 肝不全
- 腎不全

1- 薬物による人工妊娠中絶

本治療では、女性の積極的な参加が必要である。女性は以下の点について説明を受ける必要がある。

- この薬剤の投与後36～48時間以内に、2回目の診察時にプロスタグランジン誘導体を併用して服用する必要があること。
- 胎嚢排出完了を確認するためミフェプリストン服用後14～21日以内に追跡診察（3回目の来院）を行う必要があること。
- 治療不成功の可能性があり他の方法での人工妊娠中絶を行うことがあること。

子宮内避妊用具を装着した状態で妊娠した場合、ミフェプリストンを投与する前にこの子宮内避妊用具を除去すること。

- 治療法に関連するリスク

- 中絶不成功

1.3～7.5%の症例で発生する本治療不成功によるリスクのため、胎嚢排出完了を確認するための来院が必須となっている。まれに、不完全胎嚢排出の場合に、外科的中絶処置が必要になることがある。
この方法での有効性は出産回数が増えると低下するため、女性の年齢が上がるとともに低下する。

- 子宮出血

ミフェプリストン服用後12日まで、持続する腟からの出血があり、出血量が多い場合があることについて患者に伝えなければならない。出血はほとんどすべての症例で発現するが、胎嚢排出完了を示すものではない。
子宮出血はミソプロストール服用後非常に速やかに起こることがあり、

○ 60%の症例では、胎嚢排出はミソプロストール服用後4時間以内に起こる。
○ 残りの40%の症例では、ミソプロストール服用後24～72時間以内に胎嚢排出が起こる。

まれに、プロスタグランジン誘導体の投与前に胎嚢排出が起こることがある（約3%）。この場合、胎嚢排出完了の確認、及び子宮内腔を確認するために来院すること。
胎嚢排出完了が確認されていない限り、患者は処方施設から遠出しないよう伝えられる。何か緊急の問題が発生した場合、特に多量の腟出血があった場合（12日以上続く、及び／または正常な月経量よりも重い出血の場合）の連絡先及び行先について正確な指示を受けることになる。

ミフェプリストン投与後14～21日以内に経過観察を行い、適切な手段（臨床検査、超音波検査、βhCG測定）により、胎嚢排出が完了し、腟からの出血が止まっていることを確認しなければならない。経過観察の来院以降も出血が（軽いものであっても）持続している場合には、数日以内にその消失を確認すること。
妊娠継続が疑われる場合は、胎児の生存の有無を確認するためにさらに超音波検査が必要になることがある。

この時点で腟出血が持続する場合、不完全な中絶または異所性妊娠を意味する可能性があり、適切な治療を検討する必要がある。
人工妊娠中絶において止血術を要する大出血は、0～1.4%の症例で発現するため、凝固低下を伴う出血性疾患のある患者や貧血のある患者には特別な注意が必要である。内科的方法と外科的方法のどちらを用いるかは、止血障害の種類や貧血の程度に応じて、専門医に相談して決定する。
追跡調査による来院後に妊娠が継続していると診断された場合は、患者に2回目の妊娠中絶処置を提案する。

- 感染症

ミフェプリストン200 mg服用後、経口用ミソプロストール錠の経腟投与（承認外用法）によ

る人工妊娠中絶後に、非定型病原体（例えばClostridium sordellii又はEscherichia coli）による感染後の致死的な中毒性ショック及び敗血症性ショックが報告されている。医師は、この致死的になりうる合併症に注意する必要がある。

2- 妊娠初期の外科的中絶に備えた子宮頸管の軟化及び拡張

最大の治療効果を得るためには、妊娠中絶のための外科的処置を、ミフェジンを服用して36～48時間後より後になることのないように行わなければならない。

・ 治療法に関連するリスク

- 子宮出血

ミフェジン服用後に時に大量出血が起こる可能性があることを患者に伝えなければならない。患者には（わずかではあるが）外科的処置の前に胎嚢排出が起こる可能性について事前に周知すること。患者は、胎嚢排出を確認するために、又は緊急事態が発生した場合の連絡先及び行先について正確な指示を受けることになる。

人工妊娠中絶において止血術を要する大出血は、約1%の症例で発現するため、凝固低下を伴う出血性疾患のある患者や貧血のある患者には特別な注意が必要である。

- その他のリスク

外科的処置には何らかのリスクがあること。

使用上の注意

1- 全般的

急性副腎不全が疑われる場合には、デキサメタゾンの投与が推奨される。1 mgのデキサメタゾンは、400 mgのミフェプリストンに拮抗する。

ミフェプリストンの抗グルココルチコイド作用により、ミフェジン服用後3～4日間は、喘息患者における吸入コルチコステロイドを含む長期コルチコステロイド療法の有効性が低下する可能性がある。治療を調整する必要がある。

Rh感作予防

妊娠を中絶するには、Rh式血液型測定が必要である。通常妊娠中絶に行われるその他の一般的な処置と同様のRh感作予防が必要である。

妊娠中絶後の避妊開始

臨床試験において、胎嚢排出から月経が再開されるまでの間に妊娠が報告された。したがって、医学的に妊娠中絶が確認され次第、できるだけ早い時期に確実な避妊を開始することが望ましい。

その他

プロスタグランジン誘導体に関連する使用上の注意を遵守すること。

2- 薬物による人工妊娠中絶

稀ではあるが重篤な心血管系イベント（心筋梗塞又は冠動脈の攣縮及び重度の低血圧）が報告されている。高用量のプロスタグランジン誘導体の腟内及び筋肉内投与、ミソプロストールの経口投与も急性心血管イベントの潜在的危険因子である可能性がある。このため、心血管疾患の危険因子を持つ女性（例えば、喫煙習慣、高脂血症、糖尿病のある35歳以上）、又は心血管疾患と診断されている女性は、慎重に治療を行う必要がある。

3- 効能・効果にかかわらず、ミフェジンープロスタグランジンの逐次併用投与

使用するプロスタグランジンに関連する使用上の注意を尊重しなければならない。

プロスタグランジンの投与条件

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、服用の間及び服用後3時間は、原則として治療施設内で患者を監視すること。治療施設は適切な医療設備を備えていなければならない。

治療施設退所時には、すべての女性患者は必要に応じて使用する適切な薬剤の処方を受け、

予測される徴候や症状について十分な説明を受け、電話や来院によって治療施設に直接アクセスできるようにすること。

4.5.　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用に関する試験は実施されていない。

本剤がCYP3A4で代謝されることを根拠に、ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、グレープフルーツジュースが本剤の代謝を阻害する可能性がある（ミフェプリストンの血清中濃度が上昇する）。さらに、リファンピシン、デキサメタゾン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）、特定の抗痙攣薬（フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン）がミフェプリストンの代謝を誘導する可能性がある（ミフェプリストンの血清中濃度が低下する）。

In vitroでの阻害作用の情報に基づき、ミフェプリストンとの併用により、CYP3A4基質となる薬物の血清中濃度が上昇する可能性がある。ミフェプリストンは体内からの排泄が遅いため、ミフェプリストン投与後長期間にわたって相互作用が現れる可能性がある。そのため、全身麻酔に使用される薬剤など、CYP3A4基質で治療域が狭い薬剤とミフェプリストンを併用する場合には注意が必要である。

アスピリン（アセチルサリチル酸）を含む非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）は、プロスタグランジンを阻害する特性により、この薬剤の有効性を理論的に低下させる可能性がある。限られたデータではあるが、プロスタグランジン投与日にNSAIDを同時投与してもミフェプリストンやプロスタグランジンが子宮頸部の成熟や子宮の収縮能に及ぼす影響に負の影響を及ぼさず、内科的妊娠中絶の臨床的有効性を低下させないことが示唆されている。

4.6.　生殖能を有する者、妊婦、授乳婦

妊婦

動物（5.3項参照）では、ミフェプリストンの人工妊娠中絶作用により、ミフェプリストンの催奇形性を適切に評価することができない。

中絶作用用量以下で、ウサギにおいて催奇形性が観察された例を認めたが、ラット、マウスまたはサルでは観察されなかった。

ヒトでは、ミフェプリストン単剤投与後又はプロスタグランジンとの関連において、稀に下肢（特に内反足）の四肢の奇形があらわれた例が報告されている。1つの機序として羊膜帯症候群が考えられる。しかし、ミフェプリストンがヒトに対する催奇形性を有するかどうかを評価するにはデータが不十分である。

したがって：

- 患者には、人工妊娠中絶不成功の可能性があること、また胎児へのリスクが不明であることから、定期来院が必須であることを伝えなければならない（4.4項参照）。
- 定期来院時に本治療不成功が認められ（生存可能な妊娠の継続）、患者が同意した場合は、2回目の妊娠中絶処置を実施する必要がある。
- 患者が妊娠の継続を希望した場合、四肢に特に注意を払って妊娠中の超音波検査による慎重なモニタリングを専門のセンターで行うべきである。

授乳婦

ミフェプリストンは少量であるが母乳中に移行する。したがって、授乳中はミフェプリストンの使用を避けること。

生殖能を有する者

ミフェプリストンは生殖能に影響を及ぼさない。妊娠中絶が行われれば、すぐに新たな妊娠を始めることができる。患者には、妊娠中絶が確認され次第、速やかに避妊を開始する必要性を周知すること。

4.7.　自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転や機械操作に対する影響に関する試験は行われていない。この薬剤によって、め

まいなどが生じることがあるため、自動車の運転や機械の使用に際しては、そのような望ましくない副作用が発生する可能性を考慮すること。

4.8. 副作用

副作用の発現頻度は次のとおりである。
非常に頻度が高い（1/10以上）
高頻度（1/100以上1/10未満）
頻度は低い（1/1,000以上 1/100未満）
まれ（1/10,000 以上1/1,000 未満）
非常にまれ（1/10,000未満）
頻度不明（入手可能なデータから推定できない）

感染症および寄生虫症
高頻度：
- 人工妊娠中絶完了後の感染症。感染症（子宮内膜炎、骨盤内炎症性疾患）が疑われる、または確認された女性は5%未満と報告されている。

非常にまれ：
- ごくまれに、経口用ミソプロストール錠の経腟投与（承認外用法）による人工妊娠中絶後に、発熱又は他の明らかな感染症状を伴う又は伴わない（*Clostridium sordellii*又は*Escherichia coli*が原因の）重症又は致死的な中毒性ショック及び敗血症性ショックが報告されている。医師は、この致死的になりうる合併症に注意する必要がある。（4.4-特別な警告及び使用上の注意を参照）。

神経系障害
まれ：
- 頭痛

血管障害
まれ：
- 低血圧（0.25%）

胃腸障害
非常に頻度が高い：
- 悪心、嘔吐、下痢（プロスタグランジンの服用に関連するこれらの胃腸作用が頻繁に報告されている）

高頻度：
- 腹部痙攣、軽度から中等度

皮膚及び皮下組織障害
まれ：
- 過敏症：皮膚発疹（0.2%）

まれ：
- 蕁麻疹、紅皮症、結節性紅斑、中毒性表皮壊死症の単独症例も報告されている。

非常にまれ：
- 血管浮腫

頻度不明：
- 急性汎発性発疹性膿疱症

生殖系および乳房障害
非常に頻度が高い：
- プロスタグランジンの投与後、数時間で子宮の収縮または痙攣が起こる（10～45%）

高頻度：

- 重大な子宮内膜出血は症例の約5%に起こり、最大1.4%の症例で止血のため手術が必要となることがある。

まれ：
- 妊娠第3期に胎児死亡が認められた場合の妊娠中絶又は分娩誘発において、プロスタグランジン系薬剤の投与により、まれに子宮破裂を起こした例が報告されている。これらは、特に経産婦又は帝王切開を受けた女性に発生している。

全身障害および投与局所様態

まれ：
- 倦怠感、迷走神経症状（のぼせ、めまい、悪寒）、発熱

副作用報告

医薬品の承認後の副作用報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的に監視することができる。医療従事者は、全国報告システムを介して、あらゆる疑わしい有害事象を報告する： Pharmacovigilance Department、Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3、D-53175 Bonn、ウェブサイト http://www.bfarm.de

4.9. 過量投与

過量投与の症例報告はない。
大量に摂取した場合は、副腎不全の兆候が現れることがある。急性中毒症状が発現した場合は、デキサメタゾン投与等の専門医による治療を要する。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬物療法のグループ：その他の性ホルモンおよび生殖機能の調節因子／抗プロゲステロン薬、ATCコード: G03XB01
ミフェプリストンは合成ステロイドであり、プロゲステロン受容体においてプロゲステロンと競合することにより、抗プロゲステロン作用を示す。
3～10 mg/kgの用量で経口投与すると、さまざまな動物種（ラット、マウス、ウサギ、サル）において、内因性または外因性のプロゲステロンの作用を阻害する。この作用は、げっ歯類では妊娠終了という形で現れる。
ミフェプリストンは、1 mg/kg以上を服用した患者において、子宮内膜及び子宮筋層のプロゲステロンの作用に拮抗する。妊娠中は、プロスタグランジンの収縮誘発作用に対して子宮筋層を感作する。妊娠初期にミフェプリストンの前投与を行うことで、子宮頸管の拡張と開通が可能になる。ミフェプリストンは子宮頸管の拡張を容易にすることが臨床データで証明されているが、ミフェプリストンの拡張作用が合併症（早期または後期）の発生率を低下させることを示すデータはない。
妊娠初期において人工妊娠中絶する場合、ミフェプリストンの後にプロスタグランジン誘導体を逐次併用することで、95%の成功率で胎嚢排出が促進される。
臨床試験では、使用するプロスタグランジンや投与する時間によって、結果が若干異なる。ミフェプリストン600 mgとミソプロストール400 μgを併用して妊娠49日までの患者に経口投与した場合の成功率は95%に達し、ゲメプロストを経腟投与した場合の成功率は妊娠49日までの患者では98%、妊娠63日までの患者では95%に達する。
臨床試験において不成功となる割合は、使用されるプロスタグランジンの種類によって異なる。ミフェジンとそれに続くプロスタグランジン誘導体の逐次併用投与での不成功は1.3～7.5%前後である：
- 0～1.5%は妊娠が継続していた
- 1.3～4.6%は妊娠の中絶が不完全であった
- 0～1.4%は止血のため外科的処置が必要であった

妊娠49日までの場合、ミソプロストール400 μgを経口投与する前にミフェプリストン200 mgを投与した時と600 mgを投与した時の比較試験では、200 mg投与において妊娠継続のリスクがやや高かった。
妊娠63日までの場合、ゲメプロスト1 mgを経腟投与する前にミフェプリストン200 mgを投与した時と600 mgを投与した時の比較試験の結果、ミフェプリストン200 mgはミフェプリストン600 mgと同程度の有効性を示す可能性が示唆された。

- 妊娠57日未満の女性（n = 777、WHO 1993）における200 mg及び600 mg投与による完全妊娠中絶率はそれぞれ93.8%及び94.3%、妊娠57～63日までの女性（n=896、WHO 2001）ではそれぞれ92.4%及び91.7%であった。
- 200 mg及び600 mgで妊娠が継続した割合は、妊娠57日未満の女性ではそれぞれ0.5%及び0.3%、57～63日の女性ではそれぞれ1.3%及び1.6%であった。

ミフェプリストンとミソプロストール及びゲメプロスト以外のプロスタグランジン誘導体との併用は研究されていない。
医学的理由により妊娠初期を過ぎた人工妊娠中絶時に、ミフェプリストンを600 mg、プロスタグランジンの初回投与の36～48時間前に投与することにより、プロスタグランジンによる誘発から排出までの時間を短縮し、必要なプロスタグランジンの投与量を減らすことが可能になる。
子宮内で胎児が死亡した場合に陣痛を誘発するために用いると、ミフェプリストン単独では薬物の初回投与後72時間以内に約60%の症例に排出を誘発する。この場合、プロスタグランジンや子宮収縮薬の投与は必要ない。
ミフェプリストンは、グルココルチコイド受容体に結合する。動物では10～25 mg/kgの用量でデキサメタゾンの作用を阻害する。ヒトでは4.5 mg/kg以上の用量で抗グルココルチコイド作用が発現し、ACTHとコルチゾールが上昇する。人工妊娠中絶に対してミフェプリストン200 mgを単回投与すると、グルココルチコイドの生理活性（GBA）が数日間低下することがある。このことが臨床的にどのような意味を持つかは不明であるが、影響を受けやすい女性患者では嘔吐や悪心が増加する可能性がある。
ミフェプリストンには弱い抗アンドロゲン作用があるが、動物では非常に高用量で長期間投与した場合にのみ発現する。

5.2. 薬物動態学的特性

吸収

ミフェプリストン600 mgを単回経口投与すると、速やかに吸収される。約1時間30分後に最高濃度1.98 mg/Lに達する（10例の平均値）。
ミフェプリストン低用量（20 mgを経口又は静脈内）投与後、絶対的バイオアベイラビリティは69%である。

分布

血漿中では、ミフェプリストンは血漿蛋白(アルブミン及び主にα-1-酸性糖蛋白(AAG))と98%結合し、結合は飽和性である。この特異的結合のため、ミフェプリストンの分布容積と血漿クリアランスはAAGの血漿濃度に反比例する。

代謝

17-プロピニル鎖のモノ脱メチル化、ジ脱メチル化及び最終的な水酸化化は、肝臓の酸化的代謝の主な代謝経路である。

排泄

ミフェプリストンは非線形の薬物動態を示す。体内に分布された後、消失は初めは緩徐で、半減期は約12～72時間で、その後、血中濃度は速やかに低下し、半減期は18時間となる。放射能レセプターアッセイでは、プロゲステロン受容体に結合できるすべてのミフェプリストンの代謝物を含めて、最終的な半減期は最大90時間であることが示されている。
ミフェプリストン代謝物は主に糞中に排泄される。放射能標識ミフェプリストンを600 mg投与後、尿中に総放射能の10%、糞便中に90%が排出された。

5.3.　非臨床安全性データ

ラット及びサルを用いた6カ月間の毒性試験において、ミフェプリストンは抗ホルモン作用（抗プロゲステロン、抗グルココルチコイド、抗アンドロゲン）に関連した作用を示した。生殖毒性試験において、ミフェプリストンは有効な中絶薬として作用する。妊娠中に曝露したラット及びマウスでは、胎児にミフェプリストンの催奇形性は認められなかった。しかし、妊娠中に曝露したウサギでは、胎児に重度の異常が認められた例があった（頭蓋底、脳、脊髄）。効果は用量依存的であった。サルでは、ミフェプリストンの中絶作用の影響を受けた後に出生した胎児の数は、決定的な評価には不十分であった。ラット及びサルでは、ミフェプリストンにin vitroで曝露した着床後胚に催奇形性の徴候は認められなかった。

6.　製剤学的特性

6.1.　添加剤一覧

無水二酸化ケイ素（E551）
トウモロコシデンプン
ポビドン（E1201）
ステアリン酸マグネシウム（E572）
結晶セルロース（E460）

6.2.　配合禁忌

該当しない

6.3.　有効期間

4 年

6.4.　保管上の特別な注意

遮光のため、本来の包装のまま保管すること。

6.5.　容器の性質及び内容

PVC／アルミニウム製ブリスター、1錠入り、3 x 1錠入り、15 x 1錠入り または30 x 1 錠入り
すべての包装単位が販売されるわけではない。

6.6.　廃棄及びその他の取扱い上の特別な注意

未使用の医薬品や廃棄物は、地域の規定に従って廃棄すること。

7.　製造販売承認者

EXELGYN
216 boulevard Saint-Germain
75007 Paris Frankreich

共同販売：
Nordic Pharma GmbH
Fraunhoferstr. 4
D-85737 Ismaning

8.　製造販売承認番号

・46038.00.00

9.　初回承認日／承認更新日

承認日：1999年8月18日
承認更新日：2004年8月13日

10.　添付文書の改訂日

11. 販売の分類

処方箋薬

MisoOne®

組成
有効成分
Misoprostolum

賦形剤
結晶セルロース、ヒプロメロース、デンプンナトリウム（A型）、ヒマシ油、
1錠中にナトリウム0.414mgを含有する

剤型及び1単位あたりの有効成分の量
錠剤
経口用
1 錠中にミソプロストール400 µg を含有する

効能／効果
妊娠早期49日目までの成人における薬物による人工妊娠中絶。ミフェプリストン投与後に使用。

ミフェプリストン及びミソプロストールは、法的規定、特に犯罪規約の第119条及び第120条に従って、人工妊娠中絶の目的においてのみ処方及び投与することができる。
人工妊娠中絶は、外科的中絶も行い救急医療施設を有する診療所または治療センターでのみ行われることがある。この治療は医師の立会いのもとで行われなければならない。

用法／用量
MisoOne ®錠は経口用の錠剤であり、他の方法で使用してはならない。錠剤には割線がある。錠剤は、投与しやすくするために分割してもよいが、分割投与のために分割してはならない。
ミソプロストールは、適切な救急医療設備を備えた施設でしか投与されない場合がある。プロスタグランジン服用中及び服用後3時間は、患者を診療所又は治療センターで観察しなければならない。
ミフェプリストン600 mgを単回投与し、その36～48時間後にミソプロストール400 µg を単回投与する。
ミフェプリストンの用法・用量に関する情報は、その添付文書の記載を参照すること。
子宮の超音波検査は、ミフェプリストンの投与前に実施すべきである。ミフェプリストン及びミソプロストールは、妊娠の診断又は妊娠週数が不確実な場合には投与すべきではない。
服用後30分以内に嘔吐すると、ミソプロストールの有効性が低下することがある。その場合、別のMisoOne ®錠を服用することが推奨される。

患者への情報提供
患者には、この薬剤による人工妊娠中絶には患者自身が積極的に参加することが必要であると認識させなければならない。特に、以下の要件を周知すること（「警告・注意喚起」及び「注意喚起の方策」も参照）：

- ミフェプリストンと併用する必要があり、ミソプロストールの36～48時間前に服用すること
- 完全に排出したことを確認するために、ミフェプリストンとミソプロストールを服用してから10～14日以内に検査を受ける必要があること
- この方法が失敗する可能性があり、その場合には別の方法で妊娠を中絶する必要があること

特別な集団への投与量
小児及び未成年
未成年におけるミソプロストールの使用に関するデータは限られている。したがって、この年齢層への使用は推奨されない。初潮前の女児への適応はない。

高齢者
閉経後のMisoOne ®の適応はない。

肝障害のある患者
肝機能障害患者におけるミソプロストールの使用に関するデータは得られていない。したがって、使用は推奨されない。

腎障害のある患者
MisoOne®は腎機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。したがって、特に重度の腎不全の場合には、その使用は推奨されない。

禁忌
- 超音波検査や生化学的検査で妊娠が確認されていない患者
- 異所性妊娠の疑いのある患者
- 妊娠49日目を超える患者
- ミフェプリストンに禁忌のある患者
- 成分の活性物質又は賦形剤のいずれかに過敏症のある患者

警告および使用上の注意
ミソプロストールは妊娠中絶の特性があるため、妊娠を満期まで続けようとする妊婦には絶対に使用すべきではない。
患者の妊娠期間は、問診及び臨床検査により決定しなければならない。子宮の超音波検査が常に推奨される。
MisoOne®は経口でのみ使用可能である
- ***最大用量400 µg で***
- ***600 mgのミフェプリストンを事前に投与した後に***
- ***ミフェプリストン服用後36～48時間以内に投与すること***

子宮内避妊器具を装着しているにもかかわらず妊娠した場合には、ミフェプリストン及びミソプロストールを服用する前にその器具を除去しなければならない。
ミソプロストール及びミフェプリストンによる薬剤による人工妊娠中絶の前に、血液型及びRh因子を測定しなければならない（後述参照）。
ミソプロストールによる急性の有害反応が発現する可能性があるため、患者には起こりうる症状を十分に知らせ、いつでも本人が来院するか電話で治療センターに連絡できるような機会を与えなければならない。
患者には、誰にコンタクトするか、問題が生じた場合はどこに行くのか、特に過度の腟出血について、正確な指示を与えなければならない。これは特に、12日以上続く出血及び／又は正常な月経出血よりも重い出血に該当する。
胎嚢の排出はミソプロストール服用後4時間以内に60%の症例で起こり、残りの症例では通常服用後24～72時間以内に起こる。完全な排出が確認されるまでは、遠距離まで移動しないように患者に助言すること。

検査スケジュール
フォローアップのための来院は、ミフェプリストン投与から10～14日以内に実施し、適切な手段（臨床検査、子宮超音波検査及びβ-HCG測定）により、排出が完了し、腟出血が止まっていること（数日以内に止まる見込みの軽い出血を除く）を確認しなければならない。この時点での持続性腟出血は、不完全流産又は事前に気づけなかった異所性妊娠を示している可能性があり、適切な処置が必要な場合がある。検診予約時に（軽度であっても）出血が続いている場合は、数日以内にその出血が止まっ

たことをチェックしなければならない。
約3%の症例では、ミソプロストールを服用する前に胎嚢排出が起こり得る。しかしながら、排出が完了し子宮が空であることを確認するためのフォローアップ来院は依然として必須である。

出血
患者には、ミフェプリストンとミソプロストールを服用した後には、腟出血のリスクがあり、それは重い場合も長引く場合もある（投与後平均約12日以上）ことを知らせなければならない。出血はほとんど全ての症例で起こり、完全な排出の証拠ではない。約5%の患者に大量出血が認められた。
出血は平均9～16日間続く。ごく一部の女性では、血斑が次の月経まで続くことがある。
最大1.4%の症例では、薬剤による人工妊娠中絶の最中に掻爬術を必要とする大量出血が起こり得る。
出血性素因（凝固能低下を含む）を有する患者及び貧血患者では大量出血の危険性があるため、特に注意が必要である。このような場合、血液凝固障害の種類や貧血の程度により、薬剤による人工妊娠中絶にするか外科的人工妊娠中絶にするかの処置の決定は、治療にあたる専門医と一緒に行うべきである。

不成功または不完全な排出
以下の場合に、薬剤による人工妊娠中絶の有効性は低下する
- 承認された用法・用量が厳密に遵守されていない場合
- 出産歴がある場合

経口投与による薬剤による人工妊娠中絶が妊娠49日目以内に行われた場合、妊娠が継続するリスクは約1%である。このリスクのため、詳細を確認するためのフォローアップ検査が実施される。

完全に排出させる必要性（前述参照）
まれに排出が不完全な症例では、外科的処置が必要となることがある。

心血管リスク
まれではあるが重篤な心血管系イベント（心筋梗塞及び／又は冠動脈攣縮及び重度の低血圧）が、ミソプロストールなどのプロスタグランジン誘導体の高用量の腟内及び筋肉内投与後に報告されている。
したがって、既存の心血管疾患又は心血管イベントの危険因子を有する女性（例えば、肥満、高脂血症又は糖尿病の女性及び喫煙者）は特に慎重に治療すべきである。35歳以上の女性で、1日に10本以上のタバコを吸う場合は、薬剤による人工妊娠中絶を行うべきではない。
いずれにせよ、ミソプロストールとミフェプリストンの併用では、心血管リスクを考慮に入れなければならない。

感染症
服薬終了後に子宮内膜炎や骨盤内炎症性疾患などの感染症が疑われる、又は確認された患者は5%未満と報告されている。
ミソプロストールの非承認の腟内投与又はバッカル投与による薬剤による人工妊娠中絶後に、非定型病原体（Clostridium sordellii及びperfringens、Klebsiella pneumoniae、Escherichia coli、Streptococcus group A）による感染後の中毒性及び（時に致死的な）敗血症性ショックの重症例が報告されている。症状はほとんどが非特異的（例えば、倦怠感、腹痛、低血圧、浮腫、白血球増加、ヘマトクリット値の上昇）であり、患者に発熱はみられなかった。したがって、全身症状が重篤な患者では、発熱がなくても敗血症の存在を考慮すべきである。必要であれば、特に白血球増加がみられる場合は、早期に適切な抗生物質療法を開始すべきである。

子宮破裂
妊娠中期の人工妊娠中絶のため、又は妊娠後期の胎児死亡時に分娩を誘発するためにプロスタグランジン製剤を使用した例が、特に多産婦又は帝王切開の既往のある患者で報告されている。

Rh感作予防
薬剤による人工妊娠中絶では、Rh感作の予防と、人工妊娠中絶の一環として通常とられる他の全ての一般的措置が必要となる場合がある。

催奇形性
ミソプロストール及びミフェプリストンの使用により人工妊娠中絶が成功しなかった場合、胎児に先天異常を起こすおそれがある（「妊娠・授乳婦」の項参照）。 このリスクは「用法・用量」で言及した以外の治療法を用いた場合に増大する。
特に、胎児がミソプロストール又はミフェプリストンに曝露されると、メビウス症候群及び／又は羊膜索症候群並びに中枢神経系の異常（「妊娠・授乳婦」の項参照）を起こす危険性が増大するので、患者には、薬剤による人工妊娠中絶に失敗する危険性及びそれに伴う胎児の危険性を考慮し、完全排出を確認するための検査が必須であることを説明すること。検査で人工妊娠中絶の不成功（妊娠の継続）が判明した場合、生存可能な胎嚢があり妊娠している状態の場合、患者に別の方法での人工妊娠中絶を提案すべきである。
患者が妊娠の継続を希望する場合は、催奇形性のリスクを知らせなければならない。妊娠を継続する場合は、胎児（特に四肢及び頭部）の綿密な超音波検査によるモニタリングを専門施設で行わなければならない。

薬剤による人工妊娠中絶後の避妊開始
臨床試験において、胎嚢の排出から次の月経開始までの間に妊娠が認められた。望まない妊娠を避けるためには、人工妊娠中絶が確認されたらすぐに（すなわち人工妊娠中絶後の月経周期のうちに）避妊を開始することが推奨される。

その他の注意
特定の背景を有する試験は実施されていないため、以下の患者にミフェプリストンとミソプロストールを逐次併用投与することは推奨されない：

- 肝不全
- 腎不全
- 栄養失調

ミフェプリストンの添付文書に記載されている注意事項にも従わなければならない。
本剤は、1錠中にナトリウム1 mmol（23mg）未満、すなわち「ナトリウムを含まない」製剤である。

相互作用
薬物動態学的相互作用
ミソプロストールは主に脂肪酸酸化系を介して代謝され、肝ミクロソームチトクローム（P450）系に影響を及ぼさなかった。
制酸剤はミソプロストールの生物学的利用率を低下させることがある。

薬力学的相互作用
非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）は、そのプロスタグランジン合成阻害特性により理論上ミソプロストールの効果を低下させる可能性がある。したがって、NSAID（アセチルサリチル酸を含む）の同時投与は避けるべきである。非NSAIDを鎮痛薬として使用することが望ましい。
マグネシウム含有制酸剤はミソプロストールによる下痢を増加させることがある。

妊娠、授乳
妊娠

人工妊娠中絶の不成功例、すなわち妊娠継続例では、約2%の頻度で先天異常が認められた。これは、ミソプロストール又はミフェプリストンとミソプロストールの併用投与に曝露した場合、対照群と比較してリスクが約3倍増加したことになる。特に以下のような異常が観察された：

- メビウス症候群（先天性顔面神経麻痺で、四肢の変形を伴う場合と伴わない場合があり、吸啜及び嚥下の問題につながることがある）
- 羊膜索症候群（口蓋裂、内反足、無虹彩症、多指症等の四肢の変形を含む）
- 神経管欠損症、水頭症、小脳形成不全又は無脳症などの頭蓋及び脳の異常

薬剤による人工妊娠中絶を考えている女性で、中絶処置として2剤目の薬剤投与を望まない可能性のある女性には、中絶が成功しなかった場合の胎児へのリスクについて、詳細に説明しなければならない（「警告と予防措置」も参照）。

授乳
ミソプロストールは速やかにミソプロストール遊離酸に代謝され、ミソプロストール遊離酸は母乳中に移行し、生物学的な活性がある。ミフェプリストンとミソプロストールを併用した後は、授乳を3～4日間中止し、この間は搾乳して廃棄すること。

自動車運転や機械操作への影響
自動車運転や機械操作に対する影響に関する試験は行われていない。。
しかし、ミソプロストールとミフェプリストンの併用では、自動車運転や機械操作の能力を損なう可能性のある迷走神経反応やめまいなどの有害事象が報告されている。

副作用
ミソプロストールの最も一般的な副作用には、胃腸障害（例えば、悪心、嘔吐、下痢）及び腹痛又は痙攣がある。
ミソプロストールの臨床試験又は市販後調査において認められた副作用を器官別大分類別及び頻度別に以下に示す。頻度は以下のように定義される：非常に多い（≥1/10）、多い（≥1/100, <1/10）、時に（≥1/1000, <1/100）、まれに（≥1/10,000, <1/1000）、非常にまれに（<1/10,000）、不明（主に市場調査からの自発報告に基づくと正確な頻度は推定できない）。

感染症・寄生虫症
*多い：*感染症（子宮内膜炎、骨盤内炎症性疾患など）。
*非常にまれ：*中毒性又は敗血症性ショック（「警告および使用上の注意」の項参照）。

免疫系障害
*非常にまれ：*血管性浮腫
*不明：*過敏反応、アナフィラキシー反応。

神経系障害
*まれに：*頭痛、浮動性めまい。
血管疾患
*まれに：*のぼせ、重度の低血圧、重度の心血管イベント（心筋梗塞及び/又は冠動脈攣縮（特に腟の適応外使用の場合；「警告/使用上の注意」を参照）。

消化管の疾患
*非常に多い：*悪心（最大40%）、嘔吐（最大18.3%）、下痢（最大12.4%）。
*多い：*軽度から中等度の腹部痙攣、鼓腸。
皮膚および皮下組織障害

*まれ：*非定型皮膚発疹。
*まれ：*紅斑、蕁麻疹、結節性紅斑、中毒性表皮壊死症。

筋骨格系および結合組織障害
*不明：*背部痛。

生殖器と乳腺の疾患
*非常に多い：*ミソプロストール投与後数時間以内の子宮収縮又は痙攣（10～45%）。
*多い：*過度の出血（「警告・使用上の注意」の項参照）。
*まれ：*子宮破裂（「警告・使用上の注意」の項参照）

全身障害および投与局所様態
*まれ：*倦怠感、発熱、悪寒。

子供（胎児）への副作用
*頻度不明：*先天異常（「警告・使用上の注意」の項参照）

医薬品の承認後の副作用報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット・リスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者には、オンラインポータルElViS（Electronic Vigilance System）を介して、疑わしい未知の又は重篤な副作用を報告するよう要請する。詳しい情報については、以下を参照すること。
www.swissmedic.ch.

過量投与

徴候・症状
ミソプロストールの過量投与に関連すると考えられる症状は、出血、腹痛、下痢、低血圧、徐脈、発熱、鎮静、振戦、痙攣、呼吸困難および冠動脈攣縮である。さらに、非常に高用量（ミソプロストール12mg）では、重度の子宮出血、消化管出血、腎不全及び急性横紋筋融解症が報告されており、ときに致命的な転帰をたどることがある。

処置
特異的な解毒剤は存在しない。過量投与の場合は、患者の状態を観察しなければならない。必要であれば、生命機能の維持を中心とした対症療法を開始すべきである。ミソプロストールの代謝物のほとんどは尿中に排泄されるため、利尿を促進する処置が考えられる。しかし、透析では関連する効果は期待できない。

性質・効果
ATCコード
G02AD06

作用機序
ミソプロストールは合成プロスタグランジンE_1誘導体であり、妊娠49日目までの人工妊娠中絶のためにミフェプリストンと併用される。
推奨用量では、ミソプロストールは子宮筋層の収縮と子宮頸管の弛緩を誘発する。ミソプロストールのこれらの子宮収縮特性は、子宮頚管の開大と胎児の排出を促進すると考えられている。

薬力学

データが得られていない

臨床効果
ミフェプリストン600 mgをミソプロストール400 µg と逐次併用して妊娠49日目までの患者に経口投与した場合の人工妊娠中絶の成功率は約95%である。ミフェプリストン単独の使用に比べ、ミソプロストールの追加投与により胎児の排出が促進される。

薬物動態
吸収
ミソプロストールは経口投与後速やかに吸収され、活性代謝物（ミソプロストール遊離酸）は約30分後に最高血漿中濃度に達する。
ミソプロストールを食物と一緒に服用しても、ミソプロストール遊離酸のバイオアベイラビリティは変化しないが、吸収速度が遅いために最高血漿中濃度が低下する。

分布
ミソプロストール遊離酸の90%未満が血漿蛋白と結合している。

代謝
ミソプロストールは、多臓器における脂肪酸酸化系により速やかにかつ完全にミソプロストール遊離酸に代謝される。ミソプロストール遊離酸は血液中の主な薬理活性代謝物である。

排泄
ミソプロストール遊離酸の消失半減期は20～40分であり、不活性代謝物の消失半減期は約90分である。^{3}H-ミソプロストールの経口投与後、放射能の約73%が尿中に、15%が糞便中に、主に不活性代謝物として排泄される。総放射能の約56%が8時間以内に尿中に排泄される。

特定の患者集団における薬物動態
ミソプロストールの薬物動態は、未成年者や肝障害又は腎障害のある患者では検討されていない。

非臨床データ
非臨床データからは、安全性薬理、反復投与毒性、遺伝毒性及び発がん性の可能性に関する従来の試験に基づくと、ヒトに対する明らかに特別な毒性はない。
ミソプロストールはラット及びウサギに高用量を反復投与した後、胎仔毒性及び胚毒性を示した。催奇形性は認められなかった。
イヌ、ラット及びマウスを用いたヒト用量の倍数での単回及び反復投与試験において、毒性学的所見はE型プロスタグランジンの既知の薬理作用と一致していた。主な症状は下痢、嘔吐、散瞳、振戦、高熱であった。
ラットにミソプロストールを子宮内投与（胃内投与でなく）した結果、子宮Clostridium sordellii感染による死亡率が著しく増加し、*in vivo*での細菌クリアランスが障害された。
ミソプロストールは、神経‐2α細胞においてカルシウムホメオスタシスを変化させ、*in vitro*での異常な細胞機能に寄与することが示されている。カルシウムホメオスタシスの不均衡は、潜在的に初期ニューロン発達を損なう可能性がある。

その他の注意
有効期限
当該医薬品は、容器に記載された「EXP」の日付までに限り使用することができる。

特別保管指示書

25℃以上で保管しないこと。
乳幼児、小児の手の届かないところに保管すること。

登録番号
65378（Swissmedic社）

パック
MisoOne ®400mcg、錠剤（割線あり）：1錠パック。[A]

販売承認取得者
Nordic Pharma GmbH、チューリッヒ

情報更新日
2020年3月

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 21/02/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIFEGYNE 200 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg de mifépristone.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.
Comprimé jaune pâle, cylindrique, biconvexe, ayant un diamètre de 11 mm et portant la marque « 167 B » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

Dans l'interruption de grossesse, la prescription et l'administration d'un anti-progestérone comme la mifépristone ou d'un analogue de prostaglandine doivent respecter la législation en vigueur.

4.1. Indications thérapeutiques

1- Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive.
En association séquentielle à un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63ème jour d'aménorrhée (voir rubrique 4.2).
2- Ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse du premier trimestre.
3- Préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raisons médicales *(au-delà du premier trimestre)*.
4- Induction du travail lors de mort fœtale *in utero*.
Lorsque les prostaglandines ou l'ocytocine ne peuvent être utilisées.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

1- Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive.
Le mode d'administration est le suivant :

- Jusqu'à 49 jours d'aménorrhée :

La mifépristone est prise en une seule dose de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 400 µg de misoprostol par voie orale, ou 1 mg de géméprost par voie vaginale.

- De 50 à 63 jours d'aménorrhée :

La mifépristone est prise en une seule dose de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 1 mg de géméprost par voie vaginale.
En variante, on peut également utiliser en une seule dose, 200 mg de mifépristone (soit 1 comprimé à 200 mg) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'un analogue de prostaglandine : 1 mg de géméprost par voie vaginale (voir rubrique 5.1).
Pour plus d'informations concernant la posologie du misoprostol ou du géméprost, il convient de se référer aux Résumés des Caractéristiques des Produits correspondants.
2- Ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse du premier trimestre

La mifépristone est prise en une seule dose de 200 mg (1 comprimé) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard (mais pas au-delà) d'une interruption chirurgicale de grossesse.

3- Préparation à l'action des analogues de prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons médicales

La mifépristone est prise en une seule dose de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg) par voie orale, suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration prévue d'une prostaglandine qui pourra être répétée aussi souvent qu'elle sera indiquée.

4- Induction du travail lors de mort fœtale *in utero*

La mifépristone est prise en une seule dose de 600 mg (soit 3 comprimés à 200 mg) par voie orale, par jour, pendant deux jours consécutifs.

En l'absence de début de travail, dans les 72 heures après la première prise de mifépristone, l'induction du travail sera réalisée selon les techniques habituellement utilisées.

Des vomissements moins de 45 minutes après l'administration peuvent entraîner une diminution de l'efficacité de la mifépristone : la prise orale d'une nouvelle dose de 600 mg de mifépristone (par exemple trois comprimés de 200 mg chacun) est recommandée dans ce cas.

Population pédiatrique

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de la mifépristone chez les adolescentes.

Mode d'administration

Les comprimés de mifépristone sont destinés exclusivement à une administration orale et aucune autre voie d'administration ne doit être utilisée.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS être prescrit dans les cas suivants :

Dans toutes les indications :

- Insuffisance surrénale chronique,
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Asthme sévère, non contrôlé par le traitement,
- Porphyrie héréditaire.

Dans l'indication : interruption médicamenteuse de grossesse évolutive :

- Grossesse non confirmée par échographie ou biologiquement,
- Grossesse de plus de 63 jours d'aménorrhée,
- Suspicion de grossesse extra-utérine,
- Contre-indication à l'analogue de prostaglandine utilisé.

Dans l'indication : ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse :

- Grossesse non confirmée par échographie ou biologiquement,
- Grossesse de 84 jours d'aménorrhée et plus,
- Suspicion de grossesse extra-utérine.

Dans l'indication : préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raisons médicales *(au-delà du premier trimestre)* :

- Contre-indication à l'analogue de prostaglandine utilisé.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

En raison de ses propriétés abortives, la mifépristone ne doit jamais être utilisée chez une femme enceinte qui souhaite mener sa grossesse à terme.

L'âge gestationnel doit être déterminé à partir de l'interrogatoire et de l'examen clinique de la patiente. Une échographie de l'utérus est toujours recommandée.

Des effets indésirables cutanés sévères, y compris des cas de nécrolyse épidermique toxique et de pustulose exanthématique aiguë généralisée, ont été rapportés en association avec la mifépristone (voir rubrique 4.8). Chez les patients confrontés à des effets indésirables cutanés sévères, le traitement par la mifépristone doit être immédiatement arrêté. Une reprise du traitement par la mifépristone est déconseillée.

En l'absence d'études spécifiques, l'utilisation de mifépristone est déconseillée chez les patientes souffrant de :

- Malnutrition

- Insuffisance hépatique

- Insuffisance rénale

1- Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive

Cette méthode requiert une participation active de la femme qui doit être informée des contraintes de la méthode :

- Nécessité de la prise associée d'un analogue de prostaglandine lors d'une 2ème consultation dans un délai de 36 à 48 heures après l'administration de ce médicament,

- Nécessité d'une consultation de suivi (3ème consultation) dans un délai de 14 à 21 jours après la prise de mifépristone afin de vérifier que l'expulsion a été complète,

- Possibilité d'un échec de la méthode qui impliquerait une interruption de grossesse par une autre méthode.

Si la grossesse est survenue en présence d'un dispositif intra-utérin *in situ*, ce dispositif doit être retiré avant l'administration de mifépristone.

- Risques inhérents à la méthode

- Échecs

Le risque non négligeable d'échecs, de l'ordre de 1,3 à 7,5 % des cas rend obligatoire la visite de contrôle destinée à vérifier si l'expulsion a été complète.

Dans de rares cas d'expulsion incomplète, une intervention chirurgicale peut être nécessaire.

L'efficacité de la méthode diminue avec la parité et par conséquent avec l'âge de la femme.

- Métrorragies

La patiente doit être informée de la survenue de métrorragies prolongées, parfois abondantes, jusqu'à 12 jours après la prise de mifépristone. Les métrorragies surviennent dans la quasi-totalité des cas et ne sont nullement une preuve d'expulsion complète.

Les métrorragies peuvent avoir lieu très rapidement après la prise de misoprostol, et quelques fois plus tard :

  - Dans 60 % des cas, l'expulsion a lieu dans les 4 heures suivant la prise de misoprostol ;

  - Dans les 40 % de cas restants, l'expulsion a lieu dans les 24 à 72 heures suivant la prise de misoprostol.

Dans de rares cas, l'expulsion peut survenir avant l'administration de l'analogue de prostaglandine (environ 3 %). Cela ne dispense pas la patiente de se présenter à la visite de contrôle pour vérifier l'expulsion complète et la vacuité utérine.

On recommandera à la patiente de ne pas s'éloigner du centre médical prescripteur tant que l'expulsion complète n'aura pas été confirmée. Elle recevra des informations précises concernant qui elle devra contacter et où se rendre en cas de problèmes, notamment en cas de métrorragies très abondantes. C'est le cas de saignements qui durent plus de 12 jours et/ou qui sont plus abondants que le flux menstruel normal.

Une visite de contrôle doit avoir lieu durant la période de 14 à 21 jours faisant suite à la prise de la mifépristone, pour vérifier par un moyen adéquat (examen clinique avec dosage de β-hCG ou échographie) qu'une expulsion complète a eu lieu et que les métrorragies ont cessé. En cas de saignement persistant (même léger) au-delà de la visite de contrôle, il faudra vérifier que celui-ci a cessé après quelques jours.

En cas de doute sur la persistance de la grossesse, une échographie peut s'avérer nécessaire.

La persistance d'un saignement à ce stade peut évoquer un avortement incomplet, ou une grossesse extra-utérine passée non diagnostiquée, et doit conduire à un traitement approprié.

En raison de métrorragies sévères nécessitant un curetage hémostatique dans 0 à 1,4 % des cas lors de l'interruption médicamenteuse de grossesse, la prudence s'impose chez les patientes souffrant de troubles hémostatiques associés à une hypocoagulabilité ou une anémie. La décision de recourir à une interruption de grossesse médicamenteuse ou chirurgicale sera prise en accord avec des spécialistes en fonction du type de trouble de l'hémostase et du degré de l'anémie.

Si une grossesse évolutive est diagnostiquée après la visite de contrôle, une deuxième procédure d'interruption de grossesse sera proposée à la patiente.

- Infection

Des cas graves (incluant des cas fatals) de syndrome de choc toxique et de choc septique faisant suite à des infections par des pathogènes atypiques (comme *Clostridium sordellii* ou *Escherichia coli*) ont été rapportés après l'interruption médicamenteuse de grossesse réalisée avec 200 mg de mifépristone suivie par l'administration vaginale ou buccale non autorisée de comprimés de misoprostol.

Les cliniciens doivent être avertis de cette complication fatale potentielle.

2- Ramollissement et dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse

Afin d'obtenir une efficacité thérapeutique totale, la prise de MIFÉGYNE doit être suivie 36 à 48 heures plus tard, et non au-delà, de la procédure chirurgicale d'une interruption de grossesse.

- Risques inhérents à la méthode

- Métrorragies

La patiente sera informée de la possibilité de métrorragies parfois abondantes, suivant la prise de MIFÉGYNE. Elle sera avertie de la possibilité d'expulsion survenant avant l'acte chirurgical (bien que minime). Elle sera informée du lieu où elle doit se rendre afin de vérifier l'expulsion ou en cas d'urgence.

Dans la mesure où des métrorragies sévères nécessitant un curetage hémostatique surviennent dans environ 1 % des cas, la prudence est de rigueur chez les patientes présentant des troubles hémostatiques, une hypocoagulabilité ou une anémie sévère.

- Autres risques

Ils sont ceux de toute intervention chirurgicale.

Précautions d'emploi

1- Dans tous les cas

En cas de suspicion d'insuffisance surrénale aiguë, l'administration de dexaméthasone est recommandée. 1 mg de dexaméthasone peut neutraliser l'action d'une dose de 400 mg de mifépristone.

En raison de l'activité anti-glucocorticoïde de la mifépristone, l'efficacité d'un traitement chronique par les corticostéroïdes, y compris les corticostéroïdes inhalés dans le traitement de l'asthme, peut être diminuée pendant 3 à 4 jours après la prise de MIFÉGYNE. Un ajustement thérapeutique est recommandé.

Allo-immunisation Rhésus

L'interruption médicamenteuse de grossesse nécessite la détermination du Rhésus, donc la prévention de l'allo-immunisation Rhésus, et d'une façon générale, nécessite les mesures qui sont habituellement prises lors d'une interruption de grossesse.

Initiation de la contraception après l'interruption médicamenteuse de grossesse

Durant les essais cliniques, de nouvelles grossesses ont débuté entre l'expulsion de l'embryon et la reprise des règles. Par conséquent, il est recommandé d'initier immédiatement une méthode de contraception dès que l'interruption médicamenteuse de grossesse a été médicalement confirmée.

Autres

Les précautions d'emploi relatives aux analogues des prostaglandines doivent également être respectées.

1- Interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive

Des accidents cardiovasculaires rares mais graves (infarctus du myocarde et/ou spasme des artères coronaires et hypotension sévère) ont été rapportés après l'administration intra-vaginale et intramusculaire d'une dose élevée d'un analogue de prostaglandines. L'administration de misoprostol par voie orale pourrait également constituer un facteur de risque potentiel d'évènements cardiovasculaires aigus. Pour cette raison, les femmes présentant des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (par exemple âgées de plus de 35 ans avec tabagisme chronique, hyperlipidémie, diabète) ou des affections cardiovasculaires établies doivent être traitées avec précaution.

1- Utilisation séquentielle de MIFÉGYNE - prostaglandine, quelle que soit l'indication

Les précautions d'emploi relatives aux prostaglandines utilisées doivent être respectées.

Conditions d'administration des prostaglandines

Pendant la prise du médicament et pendant les trois heures qui suivent l'administration, la patiente doit en principe être sous surveillance au centre prescripteur afin de déceler les effets éventuellement aigus de l'administration de prostaglandines. Le centre de traitement doit être équipé d'installations médicales appropriées.

Lorsqu'elles quittent le centre de traitement, toutes les femmes doivent disposer de médicaments, si nécessaire, et être complètement informées des signes et symptômes éventuels qu'elles sont susceptibles de présenter et elles doivent avoir un accès direct au centre de traitement par téléphone ou accès local.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Sur la base du métabolisme de ce médicament par le CYP3A4, il est possible que le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine et le jus de pamplemousse inhibent son métabolisme (augmentant les taux sériques de mifépristone). En outre, la rifampicine, la dexaméthasone, le millepertuis et certains anti-convulsivants (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) peuvent induire le métabolisme de la mifépristone (diminuant les taux sériques de la mifépristone).

Sur la base des données d'inhibition *in vitro*, l'administration concomitante de mifépristone peut entraîner une augmentation des taux sériques des médicaments substrats de CYP3A4. Compte tenu de la lente élimination de la mifépristone de l'organisme, cette interaction peut être observée pendant une durée prolongée après son administration. Par conséquent, la prudence est de rigueur lorsque la mifépristone est administrée avec des médicaments qui sont des substrats de CYP3A4 et ont un marge thérapeutique étroite, y compris certains agents utilisés au cours d'une anesthésie générale.

L'efficacité de la méthode peut théoriquement être diminuée par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris l'aspirine (acide acétylsalicylique) du fait des propriétés inhibitrices des prostaglandines.

Des données limitées suggèrent que l'administration concomitante d'AINS le jour de l'administration des prostaglandines n'a pas d'influence négative sur les effets de la mifépristone ou de la prostaglandine sur la maturation cervicale ou sur la contractilité utérine et ne diminue pas l'efficacité clinique de l'interruption médicamenteuse de grossesse.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez l'animal (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique), le pouvoir abortif de la mifépristone ne permet pas d'évaluer convenablement un éventuel effet tératogène de la molécule.

Aux doses subabortives, des malformations ont été observées chez le lapin mais non chez le rat, la souris ou le singe.

En clinique, de rares cas de malformations des extrémités des membres inférieurs (notamment, pied-bot) ont été rapportés suite à l'administration de mifépristone seule ou associée à des prostaglandines. L'un des mécanismes possibles pourrait-être le syndrome des brides amniotiques. Cependant, les données sont insuffisantes pour apprécier un éventuel effet tératogène de cette substance active.

En conséquence :

- Les femmes doivent être informées qu'en raison du risque d'échec de l'interruption médicamenteuse de grossesse et du risque pour le fœtus, la visite de contrôle est obligatoire (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

- Si un échec de la méthode est diagnostiqué à la visite de contrôle (grossesse évolutive viable), et si la patiente est toujours d'accord, une deuxième procédure d'interruption de grossesse sera pratiquée.

- Si la patiente désire poursuivre sa grossesse, un suivi attentif de la grossesse avec échographie portant une attention particulière aux membres, doit être mis en place dans un centre spécialisé.

Allaitement

La mifépristone est éliminée dans le lait maternel en petites quantités. En conséquence, il est recommandé d'éviter la prise de mifépristone pendant l'allaitement.

Fertilité

La mifépristone n'a pas d'effet sur la fécondité. La femme peut débuter une nouvelle grossesse dès que l'interruption de la grossesse a été réalisée. Il est important d'informer la patiente de la nécessité d'initier une méthode de contraception dès que l'interruption de grossesse a été confirmée.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune donnée concernant les effets du médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'est disponible. Un effet indésirable inhérent à la méthode, de type étourdissements peut survenir. Il convient donc de tenir compte de la possibilité de survenue de cet effet indésirable en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences d'apparition des effets indésirables sont classées comme indiqué ci-dessous :

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)

Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)

Très rare (< 1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Infections et infestations

Fréquents :

- Infection consécutive à l'interruption de grossesse. Des infections suspectées ou confirmées (endométrite, affection pelvienne inflammatoire) ont été rapportées chez moins de 5 % des femmes.

Très rares :

- De très rares cas de choc toxique et de choc septique graves ou fatals (causés par *Clostridium sordellii* ou *Escherichia coli*), pouvant être ou non accompagnés d'une fièvre ou d'autres symptômes évidents d'infection, ont été rapportés suite à une administration vaginale ou buccale non autorisée de comprimés de misoprostol destinés à l'utilisation orale. Les cliniciens doivent connaître cette complication potentiellement fatale (voir rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Affections du système nerveux
Rares :

- Céphalées.

Affections vasculaires
Peu fréquents :

- Hypotension (0,25 %).

Affections gastro-intestinales
Très fréquents :

- Nausées, vomissements, diarrhées (ces effets gastro-intestinaux liés à la prise de prostaglandines sont fréquemment rapportés).

Fréquents :

- Crampes abdominales, légères à modérées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Peu fréquents :

- Hypersensibilité : rashs cutanés peu fréquents (0,2 %).

Rares :

- Des cas isolés d'urticaire, d'érythrodermie, d'érythème noueux, de nécrolyse épidermique toxique ont également été rapportés.

Très rares :
- Angioedèmes.

Fréquence indéterminée
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Affections des organes de reproduction et du sein
Très fréquents :

- Contractions utérines ou crampes très fréquentes (10 à 45 %) dans les heures suivant la prise de prostaglandines.

Fréquents :

- Des métrorragies importantes surviennent dans environ 5 % des cas et peuvent nécessiter un curetage hémostatique jusqu'à 1,4 % des cas.

Rares :

- Dans l'interruption de grossesse du 2ème trimestre ou l'induction du travail en cas de mort fœtale au 3ème trimestre, de rares cas de rupture utérine ont été rapportés après la prise de prostaglandines. Celles-ci sont survenues en particulier chez des femmes multipares ou ayant subi une césarienne.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Rares :

- Malaises, manifestations vagales (bouffées de chaleur, vertiges, frissons), fièvre.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

En cas d'absorption massive accidentelle, des signes d'insuffisance surrénale pourraient apparaître. Toute notion d'intoxication aiguë impose donc un traitement approprié avec notamment l'administration de dexaméthasone.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION REPRODUCTRICE/ANTI-PROGESTATIFS, code ATC : G03XB01.

La mifépristone est un stéroïde synthétique à action anti-progestative par compétition avec la progestérone au niveau de ses récepteurs.

À des doses de 3 à 10 mg/kg par voie orale, elle inhibe l'action de la progestérone endogène ou exogène chez différentes espèces animales (rat, souris, lapin et singe). Cette action se manifeste par une interruption de la gestation chez le rongeur.

Chez la femme, à des doses supérieures ou égales à 1 mg/kg, la mifépristone antagonise les effets endométriaux et myométriaux de la progestérone. Pendant la grossesse, elle sensibilise le myomètre aux contractions induites par les prostaglandines. Au cours du premier trimestre, elle permet la dilatation et l'ouverture du col utérin. Des données cliniques ont démontré que la mifépristone facilite la dilatation cervicale mais on ne dispose pas de résultats à long terme indiquant que cet effet permet de réduire le taux de complications observées précocement ou tardivement dans le cadre du processus de dilatation.

Dans l'interruption de grossesse du premier trimestre, l'utilisation séquentielle de la mifépristone et d'un analogue de prostaglandine permet d'obtenir un taux de succès dans 95 % des cas et d'accélérer l'expulsion ovulaire.

Dans les essais cliniques, les résultats varient légèrement en fonction de la prostaglandine utilisée et de la date de l'administration.

Le taux de succès atteint 95 % lorsque l'on administre en combinaison, 600 mg de mifépristone et 400 µg de misoprostol par voie orale, pour les grossesses jusqu'à 49 jours d'aménorrhée et dans le cas de géméprost administré par voie vaginale, ce taux atteint 98 % pour des grossesses jusqu'à 49 jours d'aménorrhée et 95% pour des grossesses jusqu'à 63 jours d'aménorrhée.

Les taux d'échec varient selon les études cliniques et le type de prostaglandines utilisé. La survenue d'échec est de l'ordre de 1,3 à 7,5 % avec l'utilisation séquentielle de MIFÉGYNE suivie par l'analogue de prostaglandine :

- 0 à 1,5 % de grossesses évolutives,
- 1,3 à 4,6 % de grossesses arrêtées, mais incomplètement expulsées,
- 0 à 1,4 % de curetage hémostatique.

Dans le cas de grossesses jusqu'à 49 jours d'aménorrhée, des études comparatives entre 200 mg et 600 mg de mifépristone associée à 400 µg de misoprostol par voie orale n'ont pas pu exclure un risque légèrement supérieur de poursuite des grossesses avec la dose de 200 mg.

Dans le cas de grossesses jusqu'à 63 jours d'aménorrhée, des études comparatives entre 200 mg et 600 mg de mifépristone associée à 1 mg de géméprost par voie vaginale, ont suggéré que 200 mg de mifépristone pouvaient être aussi efficaces que 600 mg de mifépristone.

- Les taux d'interruptions de grossesse complètes avec 200 mg et 600 mg étaient de 93,8 % et de 94,3 %, respectivement, chez les femmes à moins de 57 jours d'aménorrhée (n = 777, OMS 1993) et de 92,4 % et 91,7 %, respectivement, chez les femmes de 57 à 63 jours d'aménorrhée (n = 896, OMS 2001).

- Les taux de poursuite de grossesse avec 200 mg et 600 mg étaient de 0,5 % et 0,3 % respectivement chez les femmes à moins de 57 jours d'aménorrhée, et de 1,3 % et 1,6 %, respectivement, chez les femmes de 57 à 63 jours d'aménorrhée.

L'association de mifépristone à des analogues de prostaglandines autres que misoprostol et géméprost n'a pas fait l'objet d'études.

Au cours des interruptions de grossesse pour raisons médicales *au-delà du premier trimestre*, la mifépristone administrée à une dose de 600 mg, 36 à 48 heures avant la première administration de prostaglandine, permet de réduire le délai entre l'induction par la prostaglandine et l'expulsion, et de diminuer la dose de prostaglandine nécessaire.

Lorsqu'elle est utilisée pour induire le travail dans le cas d'un fœtus mort *in utero*, la mifépristone induit à elle seule l'expulsion dans environ 60 % des cas dans les 72 heures suivant la première prise du médicament. Dans ce cas, l'administration de prostaglandines ou ocytociques n'est pas nécessaire.

La mifépristone se lie au récepteur des glucocorticoïdes. Chez l'animal, à des doses de 10 à 25 mg/kg, elle inhibe l'action de la dexaméthasone. Chez l'être humain, l'action anti-glucocorticoïde se manifeste à une dose supérieure ou égale à 4,5 mg/kg par une élévation compensatoire de l'ACTH et du cortisol. La bioactivité des glucocorticoïdes (GBA) peut être diminuée pendant plusieurs jours après une administration unique de 200 mg de mifépristone dans le cadre de l'interruption de grossesse. Les implications cliniques de cet effet ne sont pas élucidées, toutefois, vomissements et nausées peuvent être accrus chez les femmes sensibles à cet effet.

La mifépristone a une faible action anti-androgène qui n'apparaît chez l'animal que lors d'administration prolongée de doses très élevées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique de 600 mg, la mifépristone est rapidement absorbée. La concentration maximale de 1,98 mg/l est atteinte après environ 1 heure 30 (moyenne de 10 sujets).

Après l'administration de faibles doses de mifépristone (20 mg) par voie orale, la biodisponibilité absolue est de 69 %.

Distribution

Dans le plasma, la mifépristone est liée à 98 % aux protéines plasmatiques : albumine et essentiellement alpha-1-glycoprotéine acide (AAG), la fixation étant saturable. En raison de cette fixation particulière, le volume de distribution et la clairance plasmatique de la mifépristone sont inversement proportionnels à la concentration plasmatique d'AAG.

Biotransformation

La N-déméthylation et l'hydroxylation terminale de la chaîne 17-propynyle sont les voies métaboliques principales du métabolisme hépatique oxydatif.

Élimination

La cinétique est non linéaire. Après une phase de distribution, l'élimination est d'abord lente, la concentration diminuant de moitié entre 12 et 72 heures environ, puis plus rapide, pour aboutir à une demi-vie d'élimination de 18 heures. La technique de mesure par radiorécepteur a permis d'évaluer la demi-vie terminale à 90 heures, incluant tous les métabolites de mifépristone se liant aux récepteurs de la progestérone.

Les métabolites de la mifépristone sont principalement excrétés dans les fèces. Après administration d'une dose radiomarquée de 600 mg, 10 % de la radioactivité totale sont éliminés dans l'urine et 90 % dans les fèces.

5.3. Données de sécurité préclinique

Au cours d'études toxicologiques réalisées chez le rat et le singe pendant une durée maximale de 6 mois, la mifépristone a entraîné les effets liés à son activité anti-hormonale (anti-progestérone, anti-glucocorticoïdes et anti-androgène).

Dans les études de toxicologie de la reproduction, la mifépristone agit comme un abortif puissant. Aucun effet tératogène de la mifépristone n'a été observé chez les rats et souris ayant survécu à l'exposition du produit pendant le développement fœtal. Chez les lapins survivants, des malformations fœtales ont néanmoins été observées (cavité crânienne, cerveau et moelle épinière). L'effet était dépendant de la dose. Chez le singe, l'effet abortif de la mifépristone ne permet pas d'obtenir suffisamment de nouveau-nés pour conclure. Chez le rat et le singe, aucun signe de tératogénicité n'a été observé dans les embryons post-implantés exposés *in vitro* à la mifépristone.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre (E551)

Amidon de maïs

Povidone (E1201)

Stéarate de magnésium (E572)

Cellulose microcristalline (E460)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/aluminium, boîte de 1, 3 x 1, 15 x 1 ou 30 x 1 comprimé(s).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EXELGYN
216 BOULEVARD SAINT-GERMAIN
75007 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 369 125 2 6 : 1 comprimé sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
- 34009 365 134 7 1 : 3 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
- 34009 582 105 5 6 : 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 34009 582 106 1 7 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.
Hors établissements de santé : prescription réservée aux médecins, sages-femmes et centres habilités, conformément à l'article L. 2212-2 du code de la santé publique.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 21/02/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GYMISO 200 microgrammes, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Misoprostol ..... 200 microgrammes
Sous forme d'une dispersion à 1 % de misoprostol dans l'hypromellose ..... 20,2 mg
Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.
Comprimé blanc, rond, plat, avec le code « ML » gravé sur une face et « 200 » sur l'autre face du comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée.
Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.

4.2. Posologie et mode d'administration

ATTENTION
Le GYMISO (misoprostol) comprimé 200µg est destiné à la voie orale uniquement et ne doit pas être administré par toute autre voie d'administration.

- *Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée.*

GYMISO doit être administré 36 à 48 heures après la prise orale de mifépristone.
La posologie de GYMISO est de 400 microgrammes, soit 2 comprimés en une prise par voie orale.

- *Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.*

GYMISO doit être administré 3 à 4 heures avant l'intervention chirurgicale.
La posologie de GYMISO est de 400 microgrammes, soit 2 comprimés en une prise par voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au misoprostol ou à l'un des excipients ;
- Antécédents d'allergie aux prostaglandines ;
- Grossesse non confirmée biologiquement ou par échographie ;
- Suspicion de grossesse extra-utérine (GEU).

Dans l'indication de l'interruption médicale de grossesse, en association à la mifépristone :

- Grossesse de 50 jours d'aménorrhée et plus.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde (générales)

En raison de ses propriétés abortives, GYMISO ne doit en aucun cas être utilisé chez une femme ayant une grossesse en cours et qui souhaite la mener à terme.

Malformations :

L'exposition du fœtus au misoprostol ou à la mifépristone a été associé à une augmentation du risque de syndrome de Moebius et/ou à la maladie des brides amniotiques et/ou à des anomalies du système nerveux central (voir section 4.6). Une deuxième procédure d'interruption de grossesse doit être envisagée. En cas de poursuite de la grossesse, un suivi attentif par échographie doit être mis en place dans des centres spécialisés.

Allo-immunisation Rhésus :

L'interruption de grossesse nécessite la détermination du Rhésus, donc la prévention de l'allo-immunisation Rhésus et d'une façon générale, nécessite les mesures qui sont habituellement prises lors d'une interruption de grossesse.

Populations spécifiques :

En l'absence d'études spécifiques, le misoprostol est déconseillé chez les patientes souffrant de :

- malnutrition,
- insuffisance hépatique,
- insuffisance rénale.

En raison de la présence d'huile de ricin, il existe un risque de sensibilisation.

Précautions d'emploi (générales)

Risque cardiovasculaire :

Des accidents cardiovasculaires graves potentiellement mortels (infarctus du myocarde et/ou spasmes coronariens et/ou accidents vasculaires cérébraux), ont été rapportés avec des prostaglandines, y compris avec le misoprostol, en particulier lors de l'utilisation d'une posologie élevée. Les facteurs de risques cardiovasculaires (et notamment le tabagisme chronique et /ou récent,..) seront pris en considération.

Infections :

Des cas graves (incluant des cas fatals) de syndrome de choc toxique et de choc septique faisant suite à des infections par des pathogènes atypiques (Clostridium sordelii et perfringens, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus groupe A), ont été rapportés après une interruption de grossesse médicamenteuse réalisée avec administration vaginale non autorisée de comprimés de misoprostol destinés à la voie orale. Les cliniciens doivent être avertis de cette complication potentiellement fatale.

- *Interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association à la mifépristone, au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée.*

Les précautions d'emploi liées à l'utilisation de la mifépristone en association à Gymiso seront également à respecter.

L'âge de la grossesse doit être déterminé à partir de l'interrogatoire (date des dernières règles) et de l'examen clinique. En cas de doute sur l'âge de la grossesse, ou de son siège intra-utérin, une échographie utérine est recommandée.

En cas de grossesse sur dispositif intra-utérin, celui-ci sera retiré avant l'utilisation de mifépristone-misoprostol.

La patiente devra être informée de la survenue de métrorragies prolongées (jusqu'à 12 jours après la prise de mifépristone) parfois abondantes. Les métrorragies surviennent dans la quasi-totalité des cas et ne sont donc nullement une preuve d'expulsion complète.

Les saignements peuvent apparaître très rapidement après la prise du misoprostol, et quelquefois plus tard :

- dans 60 % des cas, l'expulsion a lieu dans les 4 heures suivant la prise du misoprostol ;
- dans 40 % des cas, l'expulsion a lieu dans les 24 à 72 heures suivant la prise du misoprostol.

Dans de rares cas, l'expulsion peut se produire avant l'administration du misoprostol (environ 3 % des cas). Cela ne dispense pas la patiente de se présenter à la visite de contrôle pour vérifier l'expulsion complète et la vacuité utérine.

On recommandera à la patiente de ne pas s'éloigner du centre prescripteur tant que l'expulsion complète n'aura pas été constatée. Il lui sera indiqué précisément qui contacter et où se rendre en cas de phénomène anormal, notamment en cas de métrorragies très abondantes.

Un risque non négligeable de grossesse évolutive existe pour 1 % des cas d'interruption médicamenteuse de grossesse réalisée jusqu'au 49^{e} jour d'aménorrhée et après une administration par voie orale. Ce risque rend la visite de contrôle obligatoire, afin de vérifier qu'une expulsion complète a eu lieu. Dans les rares cas d'expulsion incomplète, une intervention par méthode chirurgicale pourra être nécessaire.

Une visite de contrôle doit avoir lieu entre 14 et 21 jours après l'utilisation de mifépristone afin de vérifier cliniquement et/ou à l'aide d'une échographie utérine que l'interruption de la grossesse est complète. Dans le cas où celle-ci serait incomplète, une interruption instrumentale de la grossesse sera réalisée.

La persistance de métrorragies à cette date peut évoquer une rétention ovulaire ou une grossesse extra-utérine passée inaperçue et doit conduire à un traitement approprié.

En cas de grossesse évolutive au-delà de la date prévue de la visite de contrôle, une interruption de la grossesse par une autre technique sera proposée à la patiente.

En raison de métrorragies abondantes nécessitant un curetage hémostatique dans 0 à 14 % des cas lors de l'interruption médicale de grossesse, les patientes porteuses de troubles de la coagulation à type d'hypocoagulabilité ou anémiques doivent être particulièrement surveillées. La décision d'utiliser la méthode médicale ou chirurgicale d'interruption de grossesse, doit être discutée avec des spécialistes en fonction du type de trouble de l'hémostase, et du degré de l'anémie.

La femme peut débuter une nouvelle grossesse dès que l'interruption de grossesse a été réalisée. Il est important d'informer la patiente de la nécessité d'initier une méthode de contraception dès que l'interruption de grossesse a été confirmée.

- *Préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre.*

Les femmes doivent être informées de la possibilité de survenue de métrorragies abondantes après la prise de GYMISO.

Les femmes doivent être également informées du risque d'avortement avant l'intervention chirurgicale, même si ce risque est faible.

En raison de la survenue possible (très rare au 1er trimestre de grossesse) de rupture utérine, GYMISO doit être utilisé avec prudence en cas de fragilité utérine, en particulier en cas de grande multiparité ou d'utérus cicatriciel.

Le traitement par GYMISO doit être systématiquement suivi de l'intervention chirurgicale d'interruption de grossesse.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction cliniquement significative pour l'indication proposée.

Associations à prendre en compte

GYMISO étant une prostaglandine, son action est susceptible d'être diminuée en cas d'utilisation simultanée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens : on leur préférera donc des analgésiques de type paracétamol si nécessaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'échec de l'interruption de grossesse (grossesse évolutive) a été associé à une augmentation par 3 du risque de malformations congénitales dans le cas de grossesses évolutives exposées à la mifépristone et au misoprostol ou au misoprostol seul, comparé au groupe contrôle (environ 2%).

En particulier, l'exposition prénatale au misoprostol a notamment été associée au syndrome de Moebius (paralysie faciale congénitale entraînant une hypomimie, des anomalies de la succion et de la déglutition et des mouvements oculaires, avec ou sans une atteinte des membres), à la maladie des brides amniotiques (difformités/amputations des membres, en particulier pied bot, acheirie, oligodactylie, fente labiopalatine) et à des anomalies du système nerveux central (anomalies cérébrales et crâniennes telles que anencéphalie, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, anomalies du tube neural).

Les femmes qui envisagent une interruption médicamenteuse de grossesse doivent recevoir des informations et conseils précis concernant les risques pour leur fœtus en cas d'échec de l'interruption et si une deuxième procédure d'interruption de grossesse n'est pas souhaitée.

En conséquence :

- Les femmes doivent être informées qu'en raison du risque d'échec de l'interruption médicamenteuse de grossesse et du risque pour le fœtus, la visite de contrôle est obligatoire (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Si un échec de la méthode est diagnostiqué à la visite de contrôle (grossesse évolutive viable) et si la patiente est toujours d'accord, une deuxième procédure d'interruption de grossesse sera pratiquée.
- Si la patiente désire poursuivre sa grossesse, un suivi attentif de la grossesse avec échographie prénatale portant une attention particulière aux membres et à la tête, doit être mise en place dans un centre spécialisé.

Allaitement

En l'absence de données concernant le passage du misoprostol dans le lait maternel, l'utilisation de ce médicament est à éviter au cours de l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'existe pas d'étude sur les capacités individuelles à conduire un véhicule ou à utiliser une machine après prise de GYMISO.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents observés au cours d'un traitement avec le misoprostol sont les suivants :

- troubles gastro-intestinaux : nausées (modérées et transitoires), vomissements, diarrhées, douleurs abdominales,
- symptômes et pathologies gynécologiques: contractions utérines observées très fréquemment dans les heures suivant la prise de misoprostol; saignements vaginaux, parfois abondants et prolongés lorsque le misoprostol est utilisé en association avec la mifépristone dans l'interruption médicamenteuse de grossesse (voir rubrique 4.4); très rares cas de rupture utérine lors de la préparation du col utérin avant l'interruption chirurgicale de grossesse.
- troubles généraux : céphalées, malaise et plus rarement frissons et fièvre. Infection consécutive à l'interruption de grossesse.

Les effets indésirables graves potentiellement mortels fréquents sont les suivants :

- Affections congénitales, familiales et génétiques : malformations fœtales (voir rubriques 4.4 et 4.6)

Les effets indésirables graves potentiellement mortels dont la fréquence est indéterminée sont les suivants :

- Affections cardiovasculaires : spasme coronarien, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral.

Les effets indésirables graves dont la fréquence est indéterminée sont les suivants :

- Affections du système immunitaire : des cas d'hypersensibilité (rash, prurit, gonflement) pouvant aller jusqu'à des cas de réaction anaphylactique ont été rapportés.

De très rares cas de choc toxique et de choc septique graves ou fatals (causés par Clostridium sordellii ou perfringens, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus groupe A), pouvant être ou non accompagnés d'une fièvre ou d'autres symptômes évidents d'infection, ont été rapportés suite à une administration vaginale non autorisée de comprimés de misoprostol destinés à l'utilisation orale.

Les cliniciens doivent connaître cette complication potentiellement fatale (voir rubrique 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions spéciales d'emploi).

En raison de la prise d'huile de ricin, risque de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes liés à un surdosage en misoprostol : fièvre, troubles tensionnels, nausées, crampes abdominales et tremblements.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments gynécologiques - prostaglandines, code ATC : G02AD.

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1.

Aux doses recommandées, le misoprostol entraîne des contractions des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Les propriétés utérotoniques du misoprostol devraient faciliter l'ouverture du col utérin et l'expulsion de débris intra-utérins.

Aux doses recommandées, le misoprostol ne devrait pas entraîner d'effet indésirable cardiaque, hépatique ou rénal.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le misoprostol est absorbé et rapidement métabolisé. Les concentrations plasmatiques du misoprostol acide, son métabolite de dégradation principal atteignent un pic à la 30ème minute environ, avant de diminuer rapidement. De ce fait, la contractilité utérine augmente et atteint un plateau au bout d'une heure environ.

L'ingestion simultanée de nourriture diminue la biodisponibilité du misoprostol.

Le foie est le principal lieu de métabolisme et moins de 1% de misoprostol acide sont excrétés dans les urines.

Le misoprostol n'a pas d'interaction médicamenteuse connue. Aucune induction du système enzymatique hépatique du cytochrome P 450 n'a été observée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Après administration de doses uniques chez les rongeurs et les non-rongeurs, les études de toxicité ont montré une marge de sécurité d'au moins 500 à 1000 fois entre les doses létales chez l'animal et les doses thérapeutiques chez l'homme.

Les études de reproduction chez l'animal ont montré une embryotoxicité à hautes doses.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hypromellose, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, huile de ricin hydrogénée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 comprimés sous plaquette (Papier/PE/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LINEPHARMA
216 BOULEVARD SAINT-GERMAIN
75007 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 362 499 4 3 : 2 comprimés sous plaquette (Papier/PE/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.
Hors établissements de santé : prescription réservée aux médecins, sages-femmes et centres habilités, conformément à l'article L. 2212-2 du code de la santé publique.

製品特性概要

ANSM - 2022年2月21日更新

Mifegyne 製品概要（SmPC）和訳

1. 医薬品の名称

ミフェジン 200 mg 錠

2. 成分・含量

1錠中にミフェプリストンとして200mgを含有する。
添加剤の一覧については、6.1項を参照のこと。

3. 剤形

錠剤
淡黄色の円筒形、両凸形の錠剤で、直径11mm、片面に「167 B」と刻印が付けられている。

4. 臨床的特徴

人工妊娠中絶において、ミフェプリストンやプロスタグランジン誘導体などの抗プロゲステロン薬は、国の法律に従って処方され、投与される。

4.1. 効能又は効果

1- 薬物による人工妊娠中絶。
プロスタグランジン誘導体との逐次併用では、遅くとも妊娠63日目までに投与する（4.2参照）。
2- 妊娠初期の外科的中絶に備えた子宮頸管の軟化及び拡張。
3- 医学的理由による妊娠中絶時（妊娠初期以降）のプロスタグランジン誘導体の作用の準備。
4- 子宮内での胎児死亡時の分娩誘発。
プロスタグランジンやオキシトシンが使用できない場合。

4.2. 用法及び用量

1- 薬物による人工妊娠中絶。
用法及び用量は以下のとおりである：
・ 妊娠49日目まで：
ミフェプリストン600 mg（200 mg錠を3錠）を単回経口投与し、36～48時間後にプロスタグランジン誘導体：ミソプロストール400 µgを経口投与する、又はゲメプロスト1 mgを経腟投与する。
・ 妊娠50～63日目まで：
ミフェプリストン600 mg（200 mg錠を3錠）を単回経口投与し、36～48時間後にプロスタグランジン誘導体：ゲメプロスト1 mgを経腟投与する。
代替として、ミフェプリストン200 mg（200 mg錠を1錠）を単回経口投与し、36～48時間後にプロスタグランジン類似体：ゲメプロスト1 mgを腟内投与する方法もある（5.1参照）。
ミソプロストール又はゲメプロストの投与量に関する詳しい情報については、対応する製品特性概要を参照すること。
2- 妊娠初期の外科的中絶に備えた子宮頸管の軟化及び拡張
ミフェプリストン200 mg（1錠）を単回経口投与し、その36～48時間後（これ以上後にはしない）に外科的に妊娠中絶を行う。
3- 医学的理由による妊娠中絶時のプロスタグランジン誘導体の作用の準備
ミフェプリストン600 mg（200 mg錠を3錠）を単回経口投与し、36～48時間後からプロスタグランジンを指示されたスケジュール通り反復投与する。
4- 子宮内での胎児死亡後の分娩誘発
ミフェプリストン600 mg（200 mg錠を3錠）を1日1回、2日間連続経口投与する。

ミフェプリストンの初回投与後72時間以内に分娩開始がない場合、通常用いられる手技に従って分娩誘発を実施する。
投与45分以内に嘔吐するとミフェプリストンの有効性が低下する可能性がある：この場合、新たにミフェプリストン600 mg（200 mg錠を3錠）を経口投与することが推奨される。

小児集団
思春期の患者にミフェプリストンを使用したデータはほとんど得られていない。

投与方法
ミフェプリストン錠は経口投与のみとし、他の投与経路は用いないこと。

4.3. 禁忌
本製品は、次のような場合には絶対に処方しないこと：

すべての適応症で：
- 慢性副腎不全患者
- 活性物質又は第6.1項に掲げる添加物のいずれかに対する過敏症
- 治療によりコントロールされていない重症喘息患者
- 遺伝性ポルフィリン症

効能・効果：人工妊娠中絶：
- 超音波検査や生物学的検査で妊娠が確認されていない患者
- 妊娠63日を超える場合
- 異所性妊娠の疑いのある患者
- 選択したプロスタグランジン誘導体に禁忌がある患者

効能・効果：外科的中絶に備えた子宮頸管の軟化および拡張：
- 超音波検査や生物学的検査で妊娠が確認されていない患者
- 妊娠84日を超える場合
- 異所性妊娠の疑いのある患者

効能・効果：医学的理由による妊娠中絶時のプロスタグランジン誘導体の作用の準備（妊娠初期以降）
- 選択したプロスタグランジン誘導体に禁忌がある患者

4.4. 特別な警告及び使用上の注意
妊娠中絶の特性があるため、ミフェプリストンは妊娠満期まで妊娠を希望する妊婦には決して使用すべきではない。
妊娠期間は患者の状態および臨床検査から決定すべきである。子宮の超音波検査が常に推奨される。
ミフェプリストンと因果関係のある中毒性表皮壊死融解症、急性汎発性発疹性膿疱症などの重度の皮膚関連の副作用が報告されている（4.8参照）。重度の皮膚関連の副作用を発現した患者では、ミフェプリストンによる再治療は推奨されない。
特定の背景を有する試験は実施されていないため、以下の患者にミフェプリストンを使用することは推奨されない：
- 栄養失調
- 肝不全
- 腎不全

1- 薬物による人工妊娠中絶
本治療では、女性の積極的な参加が必要である。女性は以下の点について説明を受ける必要がある。
- この薬剤の投与後36～48時間以内に、2回目の診察時にプロスタグランジン誘導体を併用して

服用する必要があること。
・ 胎嚢排出完了を確認するためミフェプリストン服用後14～21日以内に追跡診察（3回目の来院）を行う必要があること。
・ 治療不成功の可能性があり他の方法での人工妊娠中絶を行うことがあること。

子宮内避妊用具を装着した状態で妊娠した場合、ミフェプリストンを投与する前にこの子宮内避妊用具を除去すること。

・ 治療法に関連するリスク
- 中絶不成功
1.3～7.5%の症例で発生する本治療不成功によるリスクのため、胎嚢排出完了を確認するための来院が必須となっている。まれに、不完全胎嚢排出の場合に、外科的中絶処置が必要になることがある。
この方法での有効性は出産回数が増えると低下するため、女性の年齢が上がるとともに低下する。

- 子宮出血
ミフェプリストン服用後12日まで、持続する腟からの出血があり、出血量が多い場合があることについて患者に伝えなければならない。出血はほとんどすべての症例で発現するが、胎嚢排出完了を示すものではない。
子宮出血はミソプロストール服用後非常に速やかに起こることがあり、
○ 60%の症例では、胎嚢排出はミソプロストール服用後4時間以内に起こる。
○ 残りの40%の症例では、ミソプロストール服用後24～72時間以内に胎嚢排出が起こる。

まれに、プロスタグランジン誘導体の投与前に胎嚢排出が起こることがある（約3%）。この場合、胎嚢排出完了の確認、及び子宮内腔を確認するために来院すること。
胎嚢排出完了が確認されていない限り、患者は処方施設から遠出しないよう伝えられる。何か緊急の問題が発生した場合、特に多量の腟出血があった場合（12日以上続く、及び／又は正常な月経量よりも重い出血の場合）の連絡先及び行先について正確な指示を受けることになる。
ミフェプリストン投与後14～21日以内に経過観察を行い、適切な手段（臨床検査、超音波検査、βhCG測定）により、胎嚢排出が完了し、腟からの出血が止まっていることを確認しなければならない。経過観察の来院以降も出血が（軽いものであっても）持続している場合には、数日以内にその消失を確認すること。
妊娠継続が疑われる場合は、胎児の生存の有無を確認するためにさらに超音波検査が必要になることがある。
この時点で腟出血が持続する場合、不完全な中絶又は異所性妊娠を意味する可能性があり、適切な治療を検討する必要がある。
人工妊娠中絶において止血術を要する大出血は、0～1.4%の症例で発現するため、凝固低下を伴う出血性疾患のある患者や貧血のある患者には特別な注意が必要である。内科的方法と外科的方法のどちらを用いるかは、止血障害の種類や貧血の程度に応じて、専門医に相談して決定する。
追跡調査による来院後に妊娠が継続していると診断された場合は、患者に2回目の妊娠中絶処置を提案する。

- 感染症
ミフェプリストン200 mg服用後、経口用ミソプロストール錠の膣内投与（承認外用法）による人工妊娠中絶後に、非定型病原体（例えば*Clostridium sordellii*又は*Escherichia coli*）による感染後の致死的な中毒性ショック及び敗血症性ショックが報告されている。医師は、この致死的になりうる合併症に注意する必要がある。

2- 妊娠初期の外科的中絶に備えた子宮頸管の軟化および拡張
最大の治療効果を得るためには、妊娠中絶のための外科的処置を、ミフェジンを服用して36～48

時間後より後になることのないように行わなければならない。

・ 治療法に関連するリスク

- 子宮出血

ミフェジン服用後に時に大量出血が起こる可能性があることを患者に伝えなければならない。患者には（わずかではあるが）外科的処置の前に胎嚢排出が起こる可能性について事前に周知すること。患者は、胎嚢排出を確認するために、又は緊急事態が発生した場合の連絡先及び行先について正確な指示を受けることになる。
人工妊娠中絶において止血術を要する大出血は、約1%の症例で発現するため、凝固低下を伴う出血性疾患のある患者や貧血のある患者には特別な注意が必要である。

- その他のリスク

外科的処置には何らかのリスクがあること。

使用上の注意

1- 全般的

急性副腎不全が疑われる場合には、デキサメタゾンの投与が推奨される。1 mgのデキサメタゾンは400 mgのミフェプリストンに拮抗する。
ミフェプリストンの抗グルココルチコイド作用により、ミフェジン服用後3～4日間は、喘息患者における吸入コルチコステロイドを含む長期コルチコステロイド療法の有効性が低下する可能性がある。治療を調整する必要がある。

Rh感作予防

妊娠を中絶するには、Rh式血液型測定が必要である。通常妊娠中絶に行われるその他の一般的な処置と同様のRh感作予防が必要である。

妊娠中絶後の避妊開始

臨床試験において、胎嚢排出から月経が再開されるまでの間に妊娠が報告された。したがって、医学的に妊娠中絶が確認され次第、できるだけ早い時期に確実な避妊を開始することが望ましい。

その他

プロスタグランジン誘導体に関連する使用上の注意を遵守すること。

1- 薬物による人工妊娠中絶

稀ではあるが重篤な心血管系イベント（心筋梗塞又は冠動脈の攣縮及び重度の低血圧）が報告されている。高用量のプロスタグランジン誘導体の腟内及び筋肉内投与、ミソプロストールの経口投与も急性心血管イベントの潜在的危険因子である可能性がある。このため、心血管疾患の危険因子を持つ女性（例えば、喫煙習慣、高脂血症、糖尿病のある35歳以上）、又は心血管疾患と診断されている女性は、慎重に治療を行う必要があります。

1- 効能・効果にかかわらずミフェジンープロスタグランジンの逐次併用投与

使用するプロスタグランジンに関連する使用上の注意を尊重しなければならない。

プロスタグランジンの投与条件

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、服用の間及び服用後3時間は、原則として治療施設内で患者を監視すること。治療施設は適切な医療設備を備えていなければならない。
治療施設退所時には、すべての女性患者は必要に応じて使用する適切な薬剤の処方を受け、予測される徴候や症状について十分な説明を受け、電話や来院によって治療施設に直接アクセスできるようにすること。

4.5. 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用に関する試験は実施されていない。
本剤がCYP3A4で代謝されることを根拠に、ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン、グレープフルーツジュースが本剤の代謝を阻害する可能性がある（ミフェプリストンの血

清中濃度が上昇する）。さらに、リファンピシン、デキサメタゾン、セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）、特定の抗痙攣薬（フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン）がミフェプリストンの代謝を誘導する可能性がある（ミフェプリストンの血清中濃度が低下する）。
In vitroでの阻害作用の情報に基づき、ミフェプリストンとの併用により、CYP3A4基質となる薬物の血清中濃度が上昇する可能性がある。ミフェプリストンは体内からの排泄が遅いため、ミフェプリストン投与後長期間にわたって相互作用が現れる可能性がある。そのため、全身麻酔に使用される薬剤など、CYP3A4基質で治療域が狭い薬剤とミフェプリストンを併用する場合には注意が必要である。
アスピリン（アセチルサリチル酸）を含む非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）は、プロスタグランジンを阻害する特性により、この薬剤の有効性を理論的に低下させる可能性がある。限られたデータではあるが、プロスタグランジン投与日にNSAIDを同時投与してもミフェプリストンやプロスタグランジンが子宮頸部の成熟や子宮の収縮能に及ぼす影響に負の影響を及ぼさず、内科的妊娠中絶の臨床的有効性を低下させないことが示唆されている。

4.6.　生殖能を有する者、妊婦、授乳婦

妊婦

動物（5.3項参照）では、ミフェプリストンの人工妊娠中絶作用により、ミフェプリストンの催奇形性を適切に評価することができない。
中絶作用用量以下で、ウサギにおいて催奇形性が観察された例を認めたが、ラット、マウスまたはサルでは観察されなかった。
ヒトでは、ミフェプリストン単剤投与後又はプロスタグランジンとの関連において、稀に下肢（特に内反足）の四肢の奇形があらわれた例が報告されている。1つの機序として羊膜帯症候群が考えられる。しかし、ミフェプリストンがヒトに対する催奇形性を有するかどうかを評価するにはデータが不十分である。
したがって：

- 患者には、人工妊娠中絶不成功の可能性があること、また胎児へのリスクが不明であることから、定期来院が必須であることを伝えなければならない（4.4項参照）。
- 定期来院時に本治療不成功が認められ（生存可能な妊娠の継続）、患者が同意した場合は、2回目の妊娠中絶処置を実施する必要がある。
- 患者が妊娠の継続を希望した場合、四肢に特に注意を払って妊娠中の超音波検査による慎重なモニタリングを専門のセンターで行うべきである。

授乳婦

ミフェプリストンは少量であるが母乳中に移行する。したがって、授乳中はミフェプリストンの使用を避けること。

生殖能を有する者

ミフェプリストンは生殖能に影響を及ぼさない。妊娠中絶が行われれば、すぐに新たな妊娠を始めることができます。患者には、妊娠中絶が確認され次第、速やかに避妊を開始する必要性を周知すること。

4.7.　自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転や機械操作に対する影響に関する試験は行われていない。この薬剤によって、めまいなどが生じることがあるため、自動車の運転や機械の使用に際しては、そのような望ましくない副作用が発生する可能性を考慮すること。

4.8.　副作用

副作用の発現頻度は次のとおりである。
非常に頻度が高い（1/10以上）
高頻度（1/100以上1/10未満）

頻度は低い（1/1,000以上 1/100未満）
まれ（1/10,000 以上1/1,000 未満）
非常にまれ（1/10,000未満）
頻度不明（入手可能なデータから推定できない）

感染症および寄生虫症
高頻度：
・ 人工妊娠中絶完了後の感染症。感染症（子宮内膜炎、骨盤内炎症性疾患）が疑われる、または確認された女性は5%未満と報告されている。
非常にまれ：
・ ごくまれに、経口用ミソプロストール錠の経腟投与（承認外用法）による人工妊娠中絶後に、発熱又は他の明らかな感染症状を伴う又は伴わない（*Clostridium sordellii*又は*Escherichia coli*が原因の）重症又は致死的な中毒性ショックおよび敗血症性ショックが報告されている。医師は、この致死的になりうる合併症に注意する必要がある。（4.4-特別な警告及び使用上の注意を参照）。

神経系障害
まれ：
・ 頭痛

血管障害
まれ：
・ 低血圧（0.25%）

胃腸障害
非常に頻度が高い：
・ 悪心、嘔吐、下痢（プロスタグランジンの服用に関連するこれらの胃腸作用が頻繁に報告されている）
高頻度：
・ 腹部痙攣、軽度から中等度

皮膚及び皮下組織障害
まれ：
・ 過敏症：皮膚発疹（0.2%）
まれ：
・ 蕁麻疹、紅皮症、結節性紅斑、中毒性表皮壊死症の単独症例も報告されている。
非常にまれ：
・ 血管浮腫
頻度不明：
・ 急性汎発性発疹性膿疱症

生殖系および乳房障害
非常に頻度が高い：
・ プロスタグランジンの投与後、数時間で子宮の収縮または痙攣が起こる（10～45%）
高頻度：
・ 重大な子宮内膜出血は症例の約5%に起こり、最大1.4%の症例で止血のため掻爬手術が必要となることがある。
まれ：
・ 妊娠第3期に胎児死亡が認められた場合の妊娠中絶又は分娩誘発において、プロスタグランジン系薬剤の投与によりまれに子宮破裂を起こした例が報告されている。これらは、特に経産婦または帝王切開を受けた女性に発生している。

全身障害および投与局所様態
まれ：
・ 倦怠感、迷走神経症状（のぼせ、めまい、悪寒）、発熱

副作用報告
医薬品の承認後の副作用報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的に監視することができる。医療従事者は、全国報告システムを介して、あらゆる疑わしい有害事象を報告する：全国医薬品健康製品安全庁（ANSM）及び地域医薬品安全性センターのネットワーク・ウェブサイト：www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. 過量投与
過量投与の症例報告はない。
大量に摂取した場合は、副腎不全の兆候が現れることがある。急性中毒症状が発現した場合は、デキサメタゾン投与等の専門医による治療を要する。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬物療法のグループ：その他の性ホルモンおよび生殖機能の調節因子／抗プロゲステロン薬、ATCコード: G03XB01
ミフェプリストンは合成ステロイドであり、プロゲステロン受容体においてプロゲステロンと競合することにより、抗プロゲステロン作用を示す。
3～10 mg/kgの用量で経口投与すると、さまざまな動物種（ラット、マウス、ウサギ、サル）において、内因性または外因性のプロゲステロンの作用を阻害する。この作用は、げっ歯類では妊娠終了という形で現れる。
ミフェプリストンは、1 mg/kg以上を服用した患者において、子宮内膜及び子宮筋層のプロゲステロンの作用に拮抗する。妊娠中は、プロスタグランジンの収縮誘発作用に対して子宮筋層を感作する。妊娠初期にミフェプリストンの前投与を行うことで、子宮頸管の拡張と開通が可能になる。ミフェプリストンは子宮頸管の拡張を容易にすることが臨床データで証明されているが、ミフェプリストンの拡張作用が合併症（早期または後期）の発生率を低下させることを示すデータはない。
妊娠初期において人工妊娠中絶する場合、ミフェプリストンの後にプロスタグランジン誘導体を逐次併用することで、95%の成功率で胎嚢排出が促進される。
臨床試験では、使用するプロスタグランジンや投与する時間によって、結果が若干異なる。ミフェプリストン600 mgとミソプロストール400 µgを併用して妊娠49日までの患者に経口投与した場合の成功率は95%に達し、ゲメプロストを膣内投与した場合の成功率は妊娠49日までの患者では98%、妊娠63日までの患者では95%に達する。
臨床試験において失敗する割合は、使用されるプロスタグランジンの種類によって異なる。ミフェジンとそれに続くプロスタグランジン誘導体の逐次併用投与での失敗は1.3～7.5%前後である：
・ 0～1.5%は妊娠が継続していた
・ 1.3～4.6%は妊娠の中絶が不完全であった
・ 0～1.4%は止血のため外科的処置が必要であった

妊娠49日までの場合、ミソプロストール400 µgを経口投与する前にミフェプリストン200 mgを投与した時と600 mgを投与した時の比較試験では、200 mg投与において妊娠継続のリスクがやや高かった。
妊娠63日までの場合、ゲメプロスト1 mgを経腟投与する前にミフェプリストン200 mgを投与した時と600 mgを投与した時の比較試験の結果、ミフェプリストン200 mgはミフェプリストン600 mgと同程度の有効性を示す可能性が示唆された。

- 妊娠57日未満の女性（n = 777、WHO 1993）における200 mg及び600 mg投与による完全妊娠中絶率はそれぞれ93.8%及び94.3%、妊娠57～63日までの女性（n=896、WHO 2001）ではそれぞれ92.4%及び91.7%であった。
- 200 mg及び600 mgで妊娠が継続した割合は、妊娠57日未満の女性ではそれぞれ0.5%及び0.3%、57～63日の女性ではそれぞれ1.3%及び1.6%であった。

ミフェプリストンとミソプロストール及びゲメプロスト以外のプロスタグランジン誘導体との併用は研究されていない。
医学的理由により妊娠初期を過ぎた人工妊娠中絶時に、ミフェプリストンを600 mg、プロスタグランジンの初回投与の36～48時間前に投与することにより、プロスタグランジンによる誘発から排出までの時間を短縮し、必要なプロスタグランジンの投与量を減らすことが可能になる。
子宮内で胎児が死亡した場合に陣痛を誘発するために用いると、ミフェプリストン単独では薬物の初回投与後72時間以内に約60%の症例に排出を誘発する。この場合、プロスタグランジンや子宮収縮薬の投与は必要ない。
ミフェプリストンは、グルココルチコイド受容体に結合する。動物では10～25 mg/kgの用量でデキサメタゾンの作用を阻害する。ヒトでは4.5 mg/kg以上の用量で抗グルココルチコイド作用が発現し、ACTHとコルチゾールが上昇する。人工妊娠中絶に対してミフェプリストン200 mgを単回投与すると、グルココルチコイドの生理活性（GBA）が数日間低下することがある。このことが臨床的にどのような意味を持つかは不明であるが、影響を受けやすい女性患者では嘔吐や悪心が増加する可能性がある。
ミフェプリストンには弱い抗アンドロゲン作用があるが、動物では非常に高用量で長期間投与した場合にのみ発現する。

5.2. 薬物動態学的特性

吸収

ミフェプリストン600 mgを単回経口投与すると、速やかに吸収される。約1時間30分後に最高濃度1.98mg/Lに達する（10例の平均値）。
ミフェプリストン低用量（20 mgを経口又は静脈内）投与後、絶対的バイオアベイラビリティは69%である。

分布

血漿中では、ミフェプリストンは血漿蛋白(アルブミン及び主にα-1-酸性糖蛋白(AAG))と98%結合し、結合は飽和性である。この特異的結合のため、ミフェプリストンの分布容積と血漿クリアランスはAAGの血漿濃度に反比例する。

代謝

17-プロピニル鎖のモノ脱メチル化、ジ脱メチル化及び最終的な水酸化化は、肝臓の酸化的代謝の主な代謝経路である。

排泄

ミフェプリストンは非線形の薬物動態を示す。体内に分布された後、消失は初めは緩徐で、半減期は約12～72時間で、その後、血中濃度は速やかに低下し、半減期は18時間となる。放射能レセプターアッセイでは、プロゲステロン受容体に結合できるすべてのミフェプリストンの代謝物を含めて、最終的な半減期は最大90時間であることが示されている。
ミフェプリストン代謝物は主に糞中に排泄される。放射能標識ミフェプリストンを600 mg投与後、尿中に総放射能の10%、糞便中に90%が排出された。

5.3. 非臨床安全性データ

ラット及びサルを用いた6カ月間の毒性試験において、ミフェプリストンは抗ホルモン作用（抗プロゲステロン、抗グルココルチコイド、抗アンドロゲン）に関連した作用を示した。
生殖毒性試験において、ミフェプリストンは有効な中絶薬として作用する。妊娠中に曝露したラット及びマウスでは、胎児にミフェプリストンの催奇形性は認められなかった。しかし、妊娠中に曝露したウサギでは、胎児に重度の異常が認められた例があった（頭蓋底、脳、脊髄）。効果

は用量依存的であった。サルでは、ミフェプリストンの中絶作用の影響を受けた後に出生した胎児の数は、決定的な評価には不十分であった。ラットおよびサルでは、ミフェプリストンにin vitroで曝露した着床後胚に催奇形性の徴候は認められなかった。

6. 製剤学的特性

6.1. 添加剤一覧
無水二酸化ケイ素（E551）
トウモロコシデンプン
ポビドン（E1201）
ステアリン酸マグネシウム（E572）
結晶セルロース（E460）

6.2. 配合禁忌
該当しない

6.3. 有効期間
4 年

6.4. 保管上の特別な注意
遮光のため、本来の包装のまま保管すること。

6.5. 容器の性質及び内容
PVC／アルミニウム製ブリスター、1錠入り、3 x 1錠入り、15 x 1錠入り または30 x 1 錠入り
すべての包装単位が販売されるわけではない。

6.6. 廃棄及びその他の取扱い上の特別な注意
未使用の医薬品や廃棄物は、地域の規定に従って廃棄すること。

7. 製造販売承認者
EXELGYN
216 BOULEVARD SAINT-GERMAIN
75007 PARIS

8. 製造販売承認番号
- 34009 369 125 2 6：1 錠（PVC／アルミニウム）
- 34009 365 134 7 1：ブリスターパック3 錠（PVC／アルミニウム）
- 34009 582 105 5 6：ブリスターパック15 錠（PVC／アルミニウム）
- 34009 582 106 1 7：ブリスターパック30 錠（PVC／アルミニウム）

9. 初回承認日／承認更新日
[後に製造販売承認者で記入]

10. 添付文書の改訂日
[後に製造販売承認者で記入]

11. 線量測定
該当せず。

12. 放射性医薬品の調剤に関する指示
該当せず。

処方及び調剤条件

リストI.
外部の保健施設：公衆衛生規約のL. 2212-2条に従い、医師、助産師および公認センターのために予約された処方箋。

製品特性概要

ANSM - 2022年2月21日更新

Gymiso 製品概要（SmPC）和訳

1. 医薬品の名称

ギミソ 200 µg 錠

2. 成分・含量

ミソプロストール 200 µg

ヒプロメロース中の1%ミソプロストール分散体として20.2 mg

錠剤の場合

添加剤の一覧については、6.1項を参照のこと。

3. 剤形

錠剤

白色、円形、平らな錠剤で、コード「ML」を片側に、「200」を反対側に刻印したもの。

4. 臨床的特徴

4.1. 効能又は効果

薬物による人工妊娠中絶、ミフェプリストンとの併用、妊娠49日目まで。

妊娠初期における外科的妊娠中絶前の子宮頸部の準備。

4. 2. 用法及び用量

警告
「ギミソ（ミソプロストール）200µg錠」は経口用のみであり、他の投与経路では使用できません。

- *薬物による人工妊娠中絶、ミフェプリストンとの併用、妊娠49日目まで。*

ミフェプリストンの経口摂取から36～48時間後にギミソを投与すること

本剤の400µg、または2錠を1回経口投与する。

- *妊娠初期における外科的妊娠中絶前の子宮頸部の準備。*

ギミソは手術の3～4時間前に投与すること。

本剤の400µg、または2錠を1回経口投与する。

4.3. 禁忌

- ミソプロストールまたは添加物のいずれかに対する過敏症
- プロスタグランジンに対するアレルギー歴
- 超音波検査や生物学的検査で妊娠が確認されていない患者
- 異所性妊娠（EUG）の疑いのある患者

人工妊娠中絶の効能・効果において、ミフェプリストンと併用する場合：

- 妊娠50日以上。

4.4. 特別な警告および使用上の注意（一般的）

妊娠中絶の特性があるため、妊娠満期まで妊娠を希望する妊婦には決してギミソを使用してはならない。

先天異常：

ミソプロストール又はミフェプリストンへの胎児の曝露は、メビウス症候群及び／又は羊膜索疾患及び／又は中枢神経系異常のリスク増加と関連している（4.6項参照）。

人工妊娠中絶が不成功だった場合には2回目の妊娠中絶処置を実施する必要がある。

患者が妊娠の継続を希望した場合、妊娠中の超音波検査による慎重なモニタリングを専門のセンターで行うべきである。

Rh感作予防

妊娠を中絶するにあたっては、Rh式血液型測定が必要である。通常妊娠中絶に行われる一般的な処置と同様のRh感作予防が必要である。

特定の集団：

特定の背景を有する試験は実施されていないため、以下の患者にミフェプリストンを使用することは推奨されない：

- 栄養失調
- 肝不全
- 腎不全

ヒマシ油の存在により、感作の危険性がある。

使用上の注意（一般）

心血管リスク：

高用量のミソプロストールを含むプロスタグランジン系薬剤では、生命を脅かす重篤な心血管イベント（心筋梗塞及び／又は冠攣縮及び／又は脳卒中）が報告されている。心血管危険因子（特に慢性及び／又は喫煙習慣など）を考慮に入れ治療を行う必要がある。

感染症：

経口用ミソプロストール錠の経腟投与（承認外用法）による人工妊娠中絶後に、非定型病原体（Clostridium sordelii及びperfringens、Klebsiella pneumoniae、Streptococcus group A）による感染後の（死亡例を含む）重篤な中毒性ショック及び敗血症性ショックが報告されている。医師は、この致死的になりうる合併症の可能性に注意する必要がある。

- *薬物による人工妊娠中絶、ミフェプリストンとの併用、妊娠49日目まで。*

ミフェプリストンとギミソの併用に伴う使用上の注意も遵守しなければならない。

妊娠期間は問診（最終月経日）と診察から決定すべきである。子宮内での胎嚢の位置に疑いがある場合は子宮の超音波検査が推奨される。

子宮内避妊用具を装着した状態で妊娠した場合、ミフェプリストン・ミソプロストールを投与する前にこの子宮内避妊用具を除去すること。

長期にわたり（ミフェプリストン服用後12日まで）子宮出血が発生することがあり、出血量が多い場合があることについて、患者に伝えなければならない。子宮出血はほぼ全ての症例で起こるが、胎嚢排出完了を示すものではない。

子宮出血はミソプロストールの服用後非常に速やかに起こることがあり、ときには後になって発現することもある。

- 60%の症例では、胎嚢排出はミソプロストール服用後4時間以内に起こる。
- 40%の症例では、ミソプロストール服用後24～72時間以内に胎嚢排出が起こる。

まれに、ミソプロストールの投与前に胎嚢排出が起こることがある（約3%）。この場合も、胎嚢排出完了を確認、及び子宮内腔を確認するために来院すること。

胎嚢排出完了が確認されるまでは、患者は処方施設から離れないように患者に助言する。異常な症状が発生した場合、特に非常に大量の子宮出血が起きた場合に、誰に連絡し、どこに行くかを正確に伝えておくこと。

妊娠49日目までの経口投与後による人工妊娠中絶を行った症例の1%に、妊娠が継続しているリスクがある。このため、胎嚢排出完了を確認するための来院が必須となっている。まれに、不完全胎嚢排出の場合に、外科的中絶処置が必要になることがある。

臨床検査及び／又は子宮超音波検査により妊娠中絶が完了したことを確認するため、ミフェプリストン投与後14～21日以内に来院して経過観察を行わなければならない。中絶が不完全であった場合は、外科的方法による妊娠中絶処置を実施する。

この時点で子宮出血が持続する場合、不完全な中絶又は異所性妊娠を意味する可能性があり、適切な治療を検討する必要がある。
追跡調査による来院後に妊娠が継続していると診断された場合は、患者に別の手法による妊娠中絶処置を提案する。人工妊娠中絶において止血術を要する大出血は、0～1.4%の症例で発現するため、凝固低下を伴う出血性疾患のある患者や貧血のある患者には特別な注意が必要である。内科的方法と外科的方法のどちらを用いるかは、止血障害の種類や貧血の程度に応じて、専門医に相談して決定する。妊娠中絶が行われれば、すぐに新たな妊娠を始めることができます。患者に、妊娠中絶が確認され次第、速やかに避妊を開始する必要性を周知することが重要である。

- *妊娠初期における外科的妊娠中絶前の子宮頸部の準備。*

ギミソ服用後に大量出血が起こる可能性があることを患者に説明すること。
また、たとえリスクが低くても、術前に妊娠中絶のリスクを女性に知らせるべきである。
子宮破裂が発生する可能性（妊娠第1三半期では非常にまれ）があるため、ギミソは、子宮脆弱の場合、特に、大分娩または瘢痕化した子宮の場合、慎重に使用すべきである。
人工妊娠中絶のためには、ギミソによる治療に続いて外科的手術を施行しなければならない。

4.5. 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

申請効能・効果において、臨床的に問題となる相互作用は認められなかった。

考慮すべき関連情報

ギミソはプロスタグランジンであるため、非ステロイド性消炎鎮痛剤を併用する場合には作用が減弱する可能性が高い：したがって、必要であればパラセタモール系鎮痛剤が望ましい。

4.6. 生殖能を有する者、妊婦、授乳婦

妊婦

妊娠中にミフェプリストンとミソプロストール又はミソプロストールのみに曝露した場合、人工妊娠中絶の失敗（妊娠の継続）により先天性奇形のリスクが対照群（約2%）の3倍に上昇することが報告されている。
特に、ミソプロストールの出生前曝露は、メビウス症候群（四肢病変の有無にかかわらず、低血症、吸啜及び嚥下の異常並びに眼球運動の異常をもたらす先天性顔面麻痺）、羊膜索疾患（四肢の変形/切断、特に内反足、無虹彩症、乏指症、口唇口蓋裂）及び中枢神経系異常（無脳症、水頭症、小脳低形成、神経管欠損などの脳及び脳の異常）と顕著に関連している。
人工妊娠中絶を検討している女性は、中絶に失敗し、2回目の中絶処置を望まない場合、その胎児へのリスクに関する具体的な情報及び助言を受けるべきである。
したがって：

- 患者には、人工妊娠中絶不成功の可能性があること、また胎児へのリスクが不明であることから、定期来院が必須であることを伝えなければならない（4.4項特別な警告及び使用上の注意参照）。
- 定期来院時に本治療不成功が認められ（生存可能な妊娠の継続）、患者が同意した場合は、2回目の妊娠中絶処置を実施する必要がある。
- 患者が妊娠の継続を希望した場合、四肢に特に注意を払って妊娠中の超音波検査による慎重なモニ

タリングを専門のセンターで行うべきである。

<u>授乳婦</u>

ミソプロストールの母乳中への移行に関するデータがないので、授乳中の投与は避けること。

4.7. 自動車運転及び機械操作に対する影響

ギミソを投与した後の自動車運転や機械操作に対する影響に関する試験は行われていない。

4.8. 副作用

ミソプロストールによる治療中に観察される最も一般的な副作用は以下のとおりである：

- 胃腸障害：悪心（中等度及び一過性）、嘔吐、下痢、腹痛、
- 婦人科的症状と病態：ミソプロストールの投与後数時間に非常に頻繁に観察される子宮収縮；ミソプロストールを妊娠中絶のためにミフェプリストンと併用した場合、時に大量かつ長期にわたる腟出血（4.4節参照）；妊娠の外科的妊娠中絶前の子宮頸部の準備中の非常にまれな子宮破裂。
- 全身障害：頭痛、倦怠感、さらにまれに悪寒と発熱。人工妊娠中絶後の感染症。

一般的な重篤な生命を脅かす副作用には、以下のものがある：

- 先天性、家族性及び遺伝性疾患：胎児奇形（4.4及び4.6項参照）

頻度が不明な重篤で生命を脅かす副作用：

- 心血管障害：冠攣縮、心筋梗塞、脳卒中。

頻度が分からない重篤な副作用：

- 免疫系障害：過敏症（発疹、そう痒、腫脹）が現れ、アナフィラキシー反応を起こすことがあるとの報告がある。

ごくまれに、経口用ミソプロストール錠の経腟投与（承認外用法）による人工妊娠中絶後に、発熱又は他の明らかな感染症状を伴う又は伴わない（Clostridium sordellii又はperfringens、Klebsiella pneumoniae、Streptococcus group Aによる）重症又は致死的な中毒性ショック及び敗血症性ショックが報告されている。医師は、この致死的になりうる合併症に注意する必要がある。（4.4-特別な警告及び使用上の注意を参照）。

ひまし油の摂取により、消化器障害（悪心、嘔吐、腹痛）のリスク。

<u>副作用報告</u>

医薬品の承認後の副作用報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的に監視することができる。医療従事者は、全国報告システムを介して、あらゆる疑わしい有害事象を報告する：全国医薬品健康製品安全庁（ANSM）及び地域医薬品安全性センターのネットワーク・ウェブサイト：www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. 過量投与

ミソプロストールの過量投与に関連する症状：発熱、血圧障害、吐き気、腹部痙攣及び振戦。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬物治療群：その他の婦人科用薬-プロスタグランジン、ATCコード: G02AD。

ミソプロストールはプロスタグランジンE1の誘導体である。

推奨用量では、ミソプロストールは子宮筋層の平滑筋線維の収縮及び子宮頸部の弛緩を引き起こす。

ミソプロストールの子宮収縮特性は、子宮頸管の開大と子宮内破片の排出を促進する。
推奨用量では、ミソプロストールは有害な心臓、肝臓又は腎臓への影響を引き起こさない。

5.2. 薬物動態学的特性

経口投与後、ミソプロストールは吸収され、速やかに代謝される。主な分解代謝物であるミソプロストール酸の血漿中濃度は、約30分でピークに達した後、急速に低下する。その結果、子宮収縮力は増大し、約1時間後にプラトーに達する。

食物を同時に摂取すると、ミソプロストールのバイオアベイラビリティが低下する。

肝臓が主な代謝部位であり、尿中に排泄されるミソプロストール酸は1%未満である。

ミソプロストールには既知の薬物相互作用はない。肝チトクロームP 450酵素系の誘導は認められなかった。

5.3. 非臨床安全性データ

げっ歯類及び非げっ歯類における単回投与後の毒性試験では、動物における致死量とヒトにおける治療量との安全域は少なくとも500～1000倍であることが示されている。

動物の生殖試験では、高用量で胚毒性が示されている。

6. 製剤学的特性

6.1. 添加剤一覧

ヒプロメロース、微結晶セルロース、カルボキシメチルデンプンナトリウム、水添ヒマシ油

6.2. 配合禁忌

該当しない

6.3. 有効期間

2 年

6.4. 保管上の特別な注意

25℃以下で保存すること。

6.5. 容器の性質及び内容

紙／PE／アルミニウム製のブリスター、2錠入り

6.6. 廃棄及びその他の取扱い上の特別な注意

特別な要件はない。

7. 製造販売承認者

LINEPHARMA

216 BOULEVARD SAINT-GERMAIN

75007 PARIS

8. 製造販売承認番号

- 34009 362 499 4 3： ブリスターパック 2 錠（紙／PE／アルミニウム）

9. 初回承認日／承認更新日

[後に製造販売承認者で記入]

10. 添付文書の改訂日

[後に製造販売承認者で記入]

11. 線量測定

該当せず。

12. 放射性医薬品の調剤に関する指示

該当せず。

処方および調剤条件

リストI

外部の保健施設：公衆衛生規約のL. 2212-2条に従い、医師、助産師及び公認センターのために予約された処方箋。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use MIFEPREX safely and effectively. See full prescribing information for MIFEPREX.

MIFEPREX® (mifepristone) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2000

WARNING: SERIOUS AND SOMETIMES FATAL INFECTIONS OR BLEEDING

See full prescribing information for complete boxed warning.

Serious and sometimes fatal infections and bleeding occur very rarely following spontaneous, surgical, and medical abortions, including following MIFEPREX use.

- **Atypical Presentation of Infection. Patients with serious bacterial infections and sepsis can present without fever, bacteremia or significant findings on pelvic examination. A high index of suspicion is needed to rule out serious infection and sepsis. (5.1)**
- **Bleeding. Prolonged heavy bleeding may be a sign of incomplete abortion or other complications and prompt medical or surgical intervention may be needed. (5.2)**

MIFEPREX is only available through a restricted program called the mifepristone REMS Program (5.3).

Before prescribing MIFEPREX, inform the patient about these risks. Ensure the patient knows whom to call and what to do if she experiences sustained fever, severe abdominal pain, prolonged heavy bleeding, or syncope, or if she experiences abdominal pain or discomfort or general malaise for more than 24 hours after taking misoprostol.

Advise the patient to take the MEDICATION GUIDE with her if she visits an emergency room or another healthcare provider who did not prescribe MIFEPREX, so that provider knows that she is undergoing a medical abortion. (5.1, 5.2)

----------INDICATIONS AND USAGE----------

MIFEPREX is a progestin antagonist indicated, in a regimen with misoprostol, for the medical termination of intrauterine pregnancy through 70 days gestation. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- 200 mg MIFEPREX on Day 1, followed 24-48 hours after MIFEPREX dosing by 800 mcg buccal misoprostol. (2.1)
- Instruct the patient what to do if significant adverse reactions occur. (2.2)
- Follow-up is needed to confirm complete termination of pregnancy. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets containing 200 mg of mifepristone each, supplied as 1 tablet on one blister card (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- Confirmed/suspected ectopic pregnancy or undiagnosed adnexal mass (4)
- Chronic adrenal failure (4)
- Concurrent long-term corticosteroid therapy (4)
- History of allergy to mifepristone, misoprostol, or other prostaglandins (4)
- Hemorrhagic disorders or concurrent anticoagulant therapy (4)
- Inherited porphyria (4)
- Intrauterine device (IUD) in place (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Ectopic pregnancy: Exclude before treatment. (5.4)
- Rhesus immunization: Prevention needed as for surgical abortion. (5.5)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (>15%) are nausea, weakness, fever/chills, vomiting, headache, diarrhea, and dizziness. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Danco Laboratories, LLC at 1-877-432-7596 or medicaldirector@earlyoptionpill.com or www.earlyoptionpill.com or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- CYP3A4 inducers can lower mifepristone concentrations. (7.1)
- CYP3A4 inhibitors can increase mifepristone concentrations. Use with caution. (7.2)
- CYP3A4 substrate concentrations can be increased. Caution with coadministration of substrates with narrow therapeutic margin. (7.3)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Pregnancy: Risk of fetal malformations in ongoing pregnancy if not terminated is unknown. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION, Medication Guide.

Revised: XX/XXXX

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SERIOUS AND SOMETIMES FATAL INFECTIONS OR BLEEDING
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosing Regimen
2.2 Patient Management Following Misoprostol Administration
2.3 Post-treatment Assessment: Day 7 to 14
2.4 Contact for Consultation
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infections and Sepsis
5.2 Uterine Bleeding
5.3 Mifepristone REMS Program
5.4 Ectopic Pregnancy
5.5 Rhesus Immunization
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Drugs that May Reduce MIFEPREX Exposure (Effect of CYP 3A4 Inducers on MIFEPREX)
7.2 Drugs that May Increase Exposure (Effect of CYP 3A4 Inhibitors on MIFEPREX)
7.3 Effects of MIFEPREX on Other Drugs (Effect of MIFEPREX on CYP 3A4 Substrates)
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SERIOUS AND SOMETIMES FATAL INFECTIONS OR BLEEDING

Serious and sometimes fatal infections and bleeding occur very rarely following spontaneous, surgical, and medical abortions, including following MIFEPREX use. No causal relationship between the use of MIFEPREX and misoprostol and these events has been established.

- **Atypical Presentation of Infection. Patients with serious bacterial infections (e.g., *Clostridium sordellii*) and sepsis can present without fever, bacteremia, or significant findings on pelvic examination following an abortion. Very rarely, deaths have been reported in patients who presented without fever, with or without abdominal pain, but with leukocytosis with a marked left shift, tachycardia, hemoconcentration, and general malaise. A high index of suspicion is needed to rule out serious infection and sepsis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.**
- **Bleeding. Prolonged heavy bleeding may be a sign of incomplete abortion or other complications and prompt medical or surgical intervention may be needed. Advise patients to seek immediate medical attention if they experience prolonged heavy vaginal bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.**

Because of the risks of serious complications described above, MIFEPREX is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called the mifepristone REMS Program *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Before prescribing MIFEPREX, inform the patient about the risk of these serious events. Ensure that the patient knows whom to call and what to do, including going to an Emergency Room if none of the provided contacts are reachable, if she experiences sustained fever, severe abdominal pain, prolonged heavy bleeding, or syncope, or if she experiences abdominal pain or discomfort, or general malaise (including weakness, nausea, vomiting, or diarrhea) for more than 24 hours after taking misoprostol.

Advise the patient to take the Medication Guide with her if she visits an emergency room or a healthcare provider who did not prescribe MIFEPREX, so that the provider knows that she is undergoing a medical abortion.

1 INDICATIONS AND USAGE

MIFEPREX is indicated, in a regimen with misoprostol, for the medical termination of intrauterine pregnancy through 70 days gestation.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Regimen

For purposes of this treatment, pregnancy is dated from the first day of the last menstrual period. The duration of pregnancy may be determined from menstrual history and clinical examination. Assess the pregnancy by ultrasonographic scan if the duration of pregnancy is uncertain or if ectopic pregnancy is suspected.

Remove any intrauterine device (“IUD”) before treatment with MIFEPREX begins [*see Contraindications (4)*].

The dosing regimen for MIFEPREX and misoprostol is:

- MIFEPREX 200 mg orally + misoprostol 800 mcg buccally
  - *Day One:* MIFEPREX Administration
    One 200 mg tablet of MIFEPREX is taken in a single oral dose.
  - *Day Two or Three:* Misoprostol Administration (minimum 24-hour interval between MIFEPREX and misoprostol)
    Four 200 mcg tablets (total dose 800 mcg) of misoprostol are taken by the buccal route.

    Tell the patient to place two 200 mcg misoprostol tablets in each cheek pouch (the area between the cheek and gums) for 30 minutes and then swallow any remnants with water or another liquid (see Figure 1).

    Figure 1

    2 pills between cheek and gum on left side + 2 pills between cheek and gum on right side

Patients taking MIFEPREX must take misoprostol within 24 to 48 hours after taking MIFEPREX. The effectiveness of the regimen may be lower if misoprostol is administered less than 24 hours or more than 48 hours after mifepristone administration.

Because most women will expel the pregnancy within 2 to 24 hours of taking misoprostol *[see Clinical Studies (14)]*, discuss with the patient an appropriate location for her to be when she takes the misoprostol, taking into account that expulsion could begin within 2 hours of administration.

2.2 Patient Management Following Misoprostol Administration

During the period immediately following the administration of misoprostol, the patient may need medication for cramps or gastrointestinal symptoms *[see Adverse Reactions (6)].*

Give the patient:

- Instructions on what to do if significant discomfort, excessive vaginal bleeding or other adverse reactions occur
- A phone number to call if she has questions following the administration of the misoprostol

- The name and phone number of the healthcare provider who will be handling emergencies.

2.3 Post-treatment Assessment: Day 7 to 14

Patients should follow-up with their healthcare provider approximately 7 to 14 days after the administration of MIFEPREX. This assessment is very important to confirm that complete termination of pregnancy has occurred and to evaluate the degree of bleeding. Termination can be confirmed by medical history, clinical examination, human Chorionic Gonadotropin (hCG) testing, or ultrasonographic scan. Lack of bleeding following treatment usually indicates failure; however, prolonged or heavy bleeding is not proof of a complete abortion.

The existence of debris in the uterus (e.g., if seen on ultrasonography) following the treatment procedure will not necessarily require surgery for its removal.

Women should expect to experience vaginal bleeding or spotting for an average of 9 to 16 days. Women report experiencing heavy bleeding for a median duration of 2 days. Up to 8% of women may experience some type of bleeding for more than 30 days. Persistence of heavy or moderate vaginal bleeding at the time of follow-up, however, could indicate an incomplete abortion.

If complete expulsion has not occurred, but the pregnancy is not ongoing, women may be treated with another dose of misoprostol 800 mcg buccally. There have been rare reports of uterine rupture in women who took MIFEPREX and misoprostol, including women with prior uterine rupture or uterine scar and women who received multiple doses of misoprostol within 24 hours. Women who choose to use a repeat dose of misoprostol should have a follow-up visit with their healthcare provider in approximately 7 days to assess for complete termination.

Surgical evacuation is recommended to manage ongoing pregnancies after medical abortion *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Advise the patient whether you will provide such care or will refer her to another provider as part of counseling prior to prescribing MIFEPREX.

2.4 Contact for Consultation

For consultation 24 hours a day, 7 days a week with an expert in mifepristone, call Danco Laboratories at 1-877-4 Early Option (1-877-432-7596).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets containing 200 mg of mifepristone each, supplied as 1 tablet on one blister card. MIFEPREX tablets are light yellow, cylindrical, and bi-convex tablets, approximately 11 mm in diameter and imprinted on one side with “MF.”

4 CONTRAINDICATIONS

- Administration of MIFEPREX and misoprostol for the termination of pregnancy (the “treatment procedure”) is contraindicated in patients with any of the following conditions:
  - Confirmed or suspected ectopic pregnancy or undiagnosed adnexal mass (the treatment procedure will not be effective to terminate an ectopic pregnancy) *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
  - Chronic adrenal failure (risk of acute renal insufficiency)
  - Concurrent long-term corticosteroid therapy (risk of acute renal insufficiency)

- History of allergy to mifepristone, misoprostol, or other prostaglandins (allergic reactions including anaphylaxis, angioedema, rash, hives, and itching have been reported *[see Adverse Reactions (6.2)]*)
- Hemorrhagic disorders or concurrent anticoagulant therapy (risk of heavy bleeding)
- Inherited porphyrias (risk of worsening or of precipitation of attacks)

- Use of MIFEPREX and misoprostol for termination of intrauterine pregnancy is contraindicated in patients with an intrauterine device ("IUD") in place (the IUD might interfere with pregnancy termination). If the IUD is removed, MIFEPREX may be used.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infection and Sepsis

As with other types of abortion, cases of serious bacterial infection, including very rare cases of fatal septic shock, have been reported following the use of MIFEPREX *[see Boxed Warning]*. Healthcare providers evaluating a patient who is undergoing a medical abortion should be alert to the possibility of this rare event. A sustained (> 4 hours) fever of 100.4°F or higher, severe abdominal pain, or pelvic tenderness in the days after a medical abortion may be an indication of infection.

A high index of suspicion is needed to rule out sepsis (e.g., from *Clostridium sordellii*) if a patient reports abdominal pain or discomfort or general malaise (including weakness, nausea, vomiting, or diarrhea) more than 24 hours after taking misoprostol. Very rarely, deaths have been reported in patients who presented without fever, with or without abdominal pain, but with leukocytosis with a marked left shift, tachycardia, hemoconcentration, and general malaise. No causal relationship between MIFEPREX and misoprostol use and an increased risk of infection or death has been established. *Clostridium sordellii* infections have also been reported very rarely following childbirth (vaginal delivery and caesarian section), and in other gynecologic and non-gynecologic conditions.

5.2 Uterine Bleeding

Uterine bleeding occurs in almost all patients during a medical abortion. Prolonged heavy bleeding (soaking through two thick full-size sanitary pads per hour for two consecutive hours) may be a sign of incomplete abortion or other complications, and prompt medical or surgical intervention may be needed to prevent the development of hypovolemic shock. Counsel patients to seek immediate medical attention if they experience prolonged heavy vaginal bleeding following a medical abortion *[see Boxed Warning]*.

Women should expect to experience vaginal bleeding or spotting for an average of 9 to 16 days. Women report experiencing heavy bleeding for a median duration of 2 days. Up to 8% of all subjects may experience some type of bleeding for 30 days or more. In general, the duration of bleeding and spotting increased as the duration of the pregnancy increased.

Decreases in hemoglobin concentration, hematocrit, and red blood cell count may occur in women who bleed heavily.

Excessive uterine bleeding usually requires treatment by uterotonics, vasoconstrictor drugs, surgical uterine evacuation, administration of saline infusions, and/or blood transfusions. Based on data from several large clinical trials, vasoconstrictor drugs were used in 4.3% of all subjects, there was a decrease in hemoglobin of more than 2 g/dL in 5.5% of subjects, and blood transfusions were administered to ≤ 0.1% of subjects. Because heavy bleeding requiring

surgical uterine evacuation occurs in about 1% of patients, special care should be given to patients with hemostatic disorders, hypocoagulability, or severe anemia.

5.3 Mifepristone REMS Program

MIFEPREX is available only through a restricted program under a REMS called the mifepristone REMS Program, because of the risks of serious complications *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

Notable requirements of the mifepristone REMS Program include the following:

- Prescribers must be certified with the program by completing the Prescriber Agreement Form.
- Patients must sign a Patient Agreement Form.
- MIFEPREX must be dispensed to patients only in certain healthcare settings, specifically clinics, medical offices and hospitals by or under the supervision of a certified prescriber.

Further information is available at 1-877-4 Early Option (1-877-432-7596).

5.4 Ectopic Pregnancy

MIFEPREX is contraindicated in patients with a confirmed or suspected ectopic pregnancy because MIFEPREX is not effective for terminating ectopic pregnancies *[see Contraindications (4)].* Healthcare providers should remain alert to the possibility that a patient who is undergoing a medical abortion could have an undiagnosed ectopic pregnancy because some of the expected symptoms experienced with a medical abortion (abdominal pain, uterine bleeding) may be similar to those of a ruptured ectopic pregnancy. The presence of an ectopic pregnancy may have been missed even if the patient underwent ultrasonography prior to being prescribed MIFEPREX.

Women who became pregnant with an IUD in place should be assessed for ectopic pregnancy.

5.5 Rhesus Immunization

The use of MIFEPREX is assumed to require the same preventive measures as those taken prior to and during surgical abortion to prevent rhesus immunization.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described in greater detail in other sections:

- Infection and sepsis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Uterine bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Information presented on common adverse reactions relies solely on data from U.S. studies, because rates reported in non-U.S. studies were markedly lower and are not likely generalizable to the U.S. population. In three U.S. clinical studies totaling 1,248 women through 70 days gestation who used mifepristone 200 mg orally followed 24-48 hours later by misoprostol 800 mcg buccally, women reported adverse reactions in diaries and in interviews at the follow-up visit. These studies enrolled generally healthy women of reproductive age without contraindications to mifepristone or misoprostol use according to the MIFEPREX product label.

Gestational age was assessed prior to study enrollment using the date of the woman's last menstrual period, clinical evaluation, and/or ultrasound examination.

About 85% of patients report at least one adverse reaction following administration of MIFEPREX and misoprostol, and many can be expected to report more than one such reaction. The most commonly reported adverse reactions (>15%) were nausea, weakness, fever/chills, vomiting, headache, diarrhea, and dizziness (see Table 1). The frequency of adverse reactions varies between studies and may be dependent on many factors, including the patient population and gestational age.

Abdominal pain/cramping is expected in all medical abortion patients and its incidence is not reported in clinical studies. Treatment with MIFEPREX and misoprostol is designed to induce uterine bleeding and cramping to cause termination of an intrauterine pregnancy. Uterine bleeding and cramping are expected consequences of the action of MIFEPREX and misoprostol as used in the treatment procedure. Most women can expect bleeding more heavily than they do during a heavy menstrual period *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Table 1 lists the adverse reactions reported in U.S. clinical studies with incidence >15% of women.

Table 1
Adverse Reactions Reported in Women Following Administration of Mifepristone (oral) and Misoprostol (buccal) in U.S. Clinical Studies

Adverse Reaction	# U.S. studies	Number of Evaluable Women	Range of frequency (%)	Upper Gestational Age of Studies Reporting Outcome
Nausea	3	1,248	51-75%	70 days
Weakness	2	630	55-58%	63 days
Fever/chills	1	414	48%	63 days
Vomiting	3	1,248	37-48%	70 days
Headache	2	630	41-44%	63 days
Diarrhea	3	1,248	18-43%	70 days
Dizziness	2	630	39-41%	63 days

One study provided gestational-age stratified adverse reaction rates for women who were 57-63 and 64-70 days; there was little difference in frequency of the reported common adverse reactions by gestational age.

Information on serious adverse reactions was reported in six U.S. and four non-U.S. clinical studies, totaling 30,966 women through 70 days gestation who used mifepristone 200 mg orally followed 24-48 hours later by misoprostol 800 mcg buccally. Serious adverse reaction rates were similar between U.S. and non-U.S. studies, so rates from both U.S. and non-U.S. studies are presented. In the U.S. studies, one studied women through 56 days gestation, four through 63 days gestation, and one through 70 days gestation, while in the non-U.S. studies, two studied women through 63 days gestation, and two through 70 days gestation. Serious adverse reactions were reported in <0.5% of women. Information from the U.S. and non-U.S. studies is presented in Table 2.

Table 2
Serious Adverse Reactions Reported in Women Following Administration of Mifepristone (oral) and Misoprostol (buccal) in U.S. and Non-U.S. Clinical Studies

Adverse Reaction	U.S.			Non-U.S.		
	# of studies	Number of Evaluable Women	Range of frequency (%)	# of studies	Number of Evaluable Women	Range of frequency (%)
Transfusion	4	17,774	0.03-0.5%	3	12,134	0-0.1%
Sepsis	1	629	0.2%	1	11,155	<0.01%*
ER visit	2	1,043	2.9-4.6%	1	95	0
Hospitalization Related to Medical Abortion	3	14,339	0.04-0.6%	3	1,286	0-0.7%
Infection without sepsis	1	216	0	1	11,155	0.2%
Hemorrhage	NR	NR	NR	1	11,155	0.1%

NR= Not reported
* This outcome represents a single patient who experienced death related to sepsis.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of MIFEPREX and misoprostol. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Infections and infestations: post-abortal infection (including endometritis, endomyometritis, parametritis, pelvic infection, pelvic inflammatory disease, salpingitis)
Blood and the lymphatic system disorders: anemia
Immune system disorders: allergic reaction (including anaphylaxis, angioedema, hives, rash, itching)
Psychiatric disorders: anxiety
Cardiac disorders: tachycardia (including racing pulse, heart palpitations, heart pounding)
Vascular disorders: syncope, fainting, loss of consciousness, hypotension (including orthostatic), light-headedness
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: shortness of breath
Gastrointestinal disorders: dyspepsia
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders: back pain, leg pain
Reproductive system and breast disorders: uterine rupture, ruptured ectopic pregnancy, hematometra, leukorrhea
General disorders and administration site conditions: pain

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs that May Reduce MIFEPREX Exposure (Effect of CYP 3A4 Inducers on MIFEPREX)

CYP450 3A4 is primarily responsible for the metabolism of mifepristone. CYP3A4 inducers such as rifampin, dexamethasone, St. John's Wort, and certain anticonvulsants (such as phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) may induce mifepristone metabolism (lowering serum concentrations of mifepristone). Whether this action has an impact on the efficacy of the dose

regimen is unknown. Refer to the follow-up assessment *[see Dosage and Administration (2.3)]* to verify that treatment has been successful.

7.2 Drugs that May Increase MIFEPREX Exposure (Effect of CYP 3A4 Inhibitors on MIFEPREX)

Although specific drug or food interactions with mifepristone have not been studied, on the basis of this drug's metabolism by CYP 3A4, it is possible that ketoconazole, itraconazole, erythromycin, and grapefruit juice may inhibit its metabolism (increasing serum concentrations of mifepristone). MIFEPREX should be used with caution in patients currently or recently treated with CYP 3A4 inhibitors.

7.3 Effects of MIFEPREX on Other Drugs (Effect of MIFEPREX on CYP 3A4 Substrates)

Based on *in vitro* inhibition information, coadministration of mifepristone may lead to an increase in serum concentrations of drugs that are CYP 3A4 substrates. Due to the slow elimination of mifepristone from the body, such interaction may be observed for a prolonged period after its administration. Therefore, caution should be exercised when mifepristone is administered with drugs that are CYP 3A4 substrates and have narrow therapeutic range.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Mifepristone is indicated, in a regimen with misoprostol, for the medical termination of intrauterine pregnancy through 70 days gestation. Risks to pregnant women are discussed throughout the labeling.

Refer to misoprostol labeling for risks to pregnant women with the use of misoprostol.

The risk of adverse developmental outcomes with a continued pregnancy after a failed pregnancy termination with MIFEPREX in a regimen with misoprostol is unknown; however, the process of a failed pregnancy termination could disrupt normal embryo-fetal development and result in adverse developmental effects. Birth defects have been reported with a continued pregnancy after a failed pregnancy termination with MIFEPREX in a regimen with misoprostol. In animal reproduction studies, increased fetal losses were observed in mice, rats, and rabbits and skull deformities were observed in rabbits with administration of mifepristone at doses lower than the human exposure level based on body surface area.

Data

Animal Data

In teratology studies in mice, rats and rabbits at doses of 0.25 to 4.0 mg/kg (less than 1/100 to approximately 1/3 the human exposure based on body surface area), because of the antiprogestational activity of mifepristone,fetal losses were much higher than in control animals. Skull deformities were detected in rabbit studies at approximately 1/6 the human exposure, although no teratogenic effects of mifepristone have been observed to date in rats or mice. These deformities were most likely due to the mechanical effects of uterine contractions resulting from inhibition of progesterone action.

8.2 Lactation

MIFEPREX is present in human milk. Limited data demonstrate undetectable to low levels of the drug in human milk with the relative (weight-adjusted) infant dose 0.5% or less as compared to maternal dosing. There is no information on the effects of MIFEPREX in a regimen with

misoprostol in a breastfed infant or on milk production. Refer to misoprostol labeling for lactation information with the use of misoprostol. The developmental and health benefits of breast-feeding should be considered along with any potential adverse effects on the breast-fed child from MIFEPREX in a regimen with misoprostol.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of MIFEPREX have been established in pregnant females. Data from a clinical study of MIFEPREX that included a subset of 322 females under age 17 demonstrated a safety and efficacy profile similar to that observed in adults.

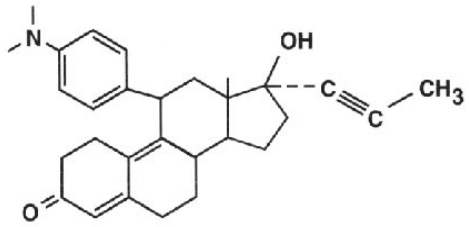
10 OVERDOSAGE

No serious adverse reactions were reported in tolerance studies in healthy non-pregnant female and healthy male subjects where mifepristone was administered in single doses greater than 1800 mg (ninefold the recommended dose for medical abortion). If a patient ingests a massive overdose, she should be observed closely for signs of adrenal failure.

11 DESCRIPTION

MIFEPREX tablets each contain 200 mg of mifepristone, a synthetic steroid with antiprogestational effects. The tablets are light yellow in color, cylindrical, and bi-convex, and are intended for oral administration only. The tablets include the inactive ingredients colloidal silica anhydrous, corn starch, povidone, microcrystalline cellulose, and magnesium stearate.

Mifepristone is a substituted 19-nor steroid compound chemically designated as 11ß-[*p*-(Dimethylamino)phenyl]-17ß-hydroxy-17-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-one. Its empirical formula is $C_{29}H_{35}NO_2$. Its structural formula is:



The compound is a yellow powder with a molecular weight of 429.6 and a melting point of 192-196°C. It is very soluble in methanol, chloroform and acetone and poorly soluble in water, hexane and isopropyl ether.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The anti-progestational activity of mifepristone results from competitive interaction with progesterone at progesterone-receptor sites. Based on studies with various oral doses in several animal species (mouse, rat, rabbit, and monkey), the compound inhibits the activity of endogenous or exogenous progesterone, resulting in effects on the uterus and cervix that, when combined with misoprostol, result in termination of an intrauterine pregnancy.

During pregnancy, the compound sensitizes the myometrium to the contraction-inducing activity of prostaglandins.

12.2 Pharmacodynamics

Use of MIFEPREX in a regimen with misoprostol disrupts pregnancy by causing decidual necrosis, myometrial contractions, and cervical softening, leading to the expulsion of the products of conception.

Doses of 1 mg/kg or greater of mifepristone have been shown to antagonize the endometrial and myometrial effects of progesterone in women.

Antiglucocorticoid and antiandrogenic activity: Mifepristone also exhibits antiglucocorticoid and weak antiandrogenic activity. The activity of the glucocorticoid dexamethasone in rats was inhibited following doses of 10 to 25 mg/kg of mifepristone. Doses of 4.5 mg/kg or greater in human beings resulted in a compensatory elevation of adrenocorticotropic hormone (ACTH) and cortisol. Antiandrogenic activity was observed in rats following repeated administration of doses from 10 to 100 mg/kg.

12.3 Pharmacokinetics

Mifepristone is rapidly absorbed after oral ingestion with non-linear pharmacokinetics for Cmax after single oral doses of 200 mg and 600 mg in healthy subjects.

Absorption

The absolute bioavailability of a 20 mg mifepristone oral dose in women of childbearing age is 69%. Following oral administration of a single dose of 600 mg, mifepristone is rapidly absorbed, with a peak plasma concentration of 1.98 ± 1.0 mg/L occurring approximately 90 minutes after ingestion.

Following oral administration of a single dose of 200 mg in healthy men (n=8), mean Cmax was 1.77 ± 0.7 mg/L occurring approximately 45 minutes after ingestion. Mean $AUC_{0-\infty}$ was 25.8 ± 6.2 mg*hr/L.

Distribution

Mifepristone is 98% bound to plasma proteins, albumin, and α_1-acid glycoprotein. Binding to the latter protein is saturable, and the drug displays nonlinear kinetics with respect to plasma concentration and clearance.

Elimination

Following a distribution phase, elimination of mifepristone is slow at first (50% eliminated between 12 and 72 hours) and then becomes more rapid with a terminal elimination half-life of 18 hours.

Metabolism

Metabolism of mifepristone is primarily via pathways involving N-demethylation and terminal hydroxylation of the 17-propynyl chain. *In vitro* studies have shown that CYP450 3A4 is primarily responsible for the metabolism. The three major metabolites identified in humans are: (1) RU 42 633, the most widely found in plasma, is the N-monodemethylated metabolite; (2) RU 42 848, which results from the loss of two methyl groups from the 4-dimethylaminophenyl in position 11ß; and (3) RU 42 698, which results from terminal hydroxylation of the 17-propynyl chain.

Excretion

By 11 days after a 600 mg dose of tritiated compound, 83% of the drug has been accounted for by the feces and 9% by the urine. Serum concentrations are undetectable by 11 days.

Specific Populations

The effects of age, hepatic disease and renal disease on the safety, efficacy and pharmacokinetics of mifepristone have not been investigated.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

No long-term studies to evaluate the carcinogenic potential of mifepristone have been performed.

Mutagenesis

Results from studies conducted *in vitro* and in animals have revealed no genotoxic potential for mifepristone. Among the tests carried out were: Ames test with and without metabolic activation; gene conversion test in *Saccharomyces cerevisiae* D4 cells; forward mutation in *Schizosaccharomyces pompe* P1 cells; induction of unscheduled DNA synthesis in cultured HeLa cells; induction of chromosome aberrations in CHO cells; *in vitro* test for gene mutation in V79 Chinese hamster lung cells; and micronucleus test in mice.

Impairment of Fertility

In rats, administration of 0.3 mg/kg mifepristone per day caused severe disruption of the estrus cycles for the three weeks of the treatment period. Following resumption of the estrus cycle, animals were mated and no effects on reproductive performance were observed.

14 CLINICAL STUDIES

Safety and efficacy data from clinical studies of mifepristone 200 mg orally followed 24-48 hours later by misoprostol 800 mcg buccally through 70 days gestation are reported below. Success was defined as the complete expulsion of the products of conception without the need for surgical intervention. The overall rates of success and failure, shown by reason for failure based on 22 worldwide clinical studies (including 7 U.S. studies) appear in Table 3.

The demographics of women who participated in the U.S. clinical studies varied depending on study location and represent the racial and ethnic variety of American females. Females of all reproductive ages were represented, including females less than 18 and more than 40 years of age; most were 27 years or younger.

Table 3
Outcome Following Treatment with Mifepristone (oral) and Misoprostol (buccal) Through 70 Days Gestation

	U.S. Trials	Non-U.S. Trials
N	16,794	18,425
Complete Medical Abortion	97.4%	96.2%
Surgical Intervention*	2.6%	3.8%
Ongoing Pregnancy**	0.7%	0.9%

* Reasons for surgical intervention include ongoing pregnancy, medical necessity, persistent or heavy bleeding after treatment, patient request, or incomplete expulsion.
** Ongoing pregnancy is a subcategory of surgical intervention, indicating the percent of women who have surgical intervention due to an ongoing pregnancy.

The results for clinical studies that reported outcomes, including failure rates for ongoing pregnancy, by gestational age are presented in Table 4.

Table 4
Outcome by Gestational Age Following Treatment with Mifepristone and Misoprostol (buccal) for U.S. and Non-U.S. Clinical Studies

	≤49 days			50-56 days			57-63 days			64-70 days		
	N	**%**	**Number of Evaluable Studies**	**N**	**%**	**Number of Evaluable Studies**	**N**	**%**	**Number of Evaluable Studies**	**N**	**%**	**Number of Evaluable Studies**
Complete medical abortion	12,046	98.1	10	3,941	96.8	7	2,294	94.7	9	479	92.7	4
Surgical intervention for ongoing pregnancy	10,272	0.3	6	3,788	0.8	6	2,211	2	8	453	3.1	3

One clinical study asked subjects through 70 days gestation to estimate when they expelled the pregnancy, with 70% providing data. Of these, 23-38% reported expulsion within 3 hours and over 90% within 24 hours of using misoprostol.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

MIFEPREX is only available through a restricted program called themifepristone REMS Program *[see Warnings and Precautions (5.3)].*

MIFEPREX is supplied as light yellow, cylindrical, and bi-convex tablets imprinted on one side with “MF.” Each tablet contains 200 mg of mifepristone. One tablet is individually blistered on one blister card that is packaged in an individual package (National Drug Code 64875-001-01).

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15 to 30°C (59 to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide), included with each package of MIFEPREX. Additional copies of the Medication Guide are available by contacting Danco Laboratories at 1-877-4 Early Option (1-877-432-7596) or from www.earlyoptionpill.com.

Serious Infections and Bleeding

- Inform the patient that uterine bleeding and uterine cramping will occur [*see Warnings and Precautions (5.2)*].
- Advise the patient that serious and sometimes fatal infections and bleeding can occur very rarely [*see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)*].
- MIFEPREX is only available through a restricted program called the mifepristone REMS Program [*see Warnings and Precautions (5.3)*]. Under the mifepristone REMS Program:
    - Patients must sign a Patient Agreement Form.
    - MIFEPREX is only available in clinics, medical offices and hospitals and not through retail pharmacies.

Provider Contacts and Actions in Case of Complications

- Ensure that the patient knows whom to call and what to do, including going to an Emergency Room if none of the provided contacts are reachable, or if she experiences complications including prolonged heavy bleeding, severe abdominal pain, or sustained fever *[see Boxed Warning]*.
- Advise the patient to take the Medication Guide with her if she visits an emergency room or another healthcare provider who did not prescribe MIFEPREX, so that provider will be aware that the patient is undergoing a medical abortion with MIFEPREX.

Compliance with Treatment Schedule and Follow-up Assessment

- Advise the patient that it is necessary to complete the treatment schedule, including a follow-up assessment approximately 7 to14 days after taking MIFEPREX *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
- Explain that
    - prolonged heavy vaginal bleeding is not proof of a complete abortion,
    - if the treatment fails and the pregnancy continues, the risk of fetal malformation is unknown,
    - it is recommended that ongoing pregnancy be managed by surgical termination *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Advise the patient whether you will provide such care or will refer her to another provider.

Subsequent Fertility

- Inform the patient that another pregnancy can occur following medical abortion and before resumption of normal menses.
- Inform the patient that contraception can be initiated as soon as pregnancy expulsion has been confirmed, or before she resumes sexual intercourse.

MIFEPREX is a registered trademark of Danco Laboratories, LLC.

Manufactured for:
Danco Laboratories, LLC
P.O. Box 4816
New York, NY 10185
1-877-4 Early Option (1-877-432-7596)
www.earlyoptionpill.com

XX/XXXX

添付文書のハイライト
このハイライトにはMIFEPREXを安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。
MIFEPREXの詳細な添付文書を参照すること。

MIFEPREX®（ミフェプリストン）錠、経口用
初回米国承認時：2000年

警告:重篤でときに致命的な感染症又は出血
完全な枠付き警告については、詳細な添付文書を参照のこと。
MIFEPREXの使用後を含む、自然流産、外科的人工妊娠中絶、薬剤による人工妊娠中絶後に、非常にまれに重篤でときに致死的な感染症や出血が起こることがある。
- **感染症の非定型症状。重篤な細菌感染症及び敗血症が、発熱、細菌検査、又は明らかな感染症状を伴わずに発現することがある。重篤な感染症や敗血症を防ぐには、注意深く診断する必要がある。(5.1)**
- **出血。長引く大量出血は、不完全人工妊娠中絶又はその他の合併症の徴候である可能性があり、迅速な内科的または外科的介入が必要となることがある。(5.2)**

MIFEPREXは、mifepristone REMS Programと呼ばれる制限付きプログラムを通してのみ購入可能。(5.3)
MIFEPREXを処方する前に、以下のリスクについて患者に伝えること。持続的な発熱、重度の腹痛、長引く大量出血、又は失神が起こった場合、又はミソプロストール服用後24時間以上にわたって腹痛又は不快感又は全身倦怠感がある場合に、患者は誰に電話をかけるか、何をすべきかを確実に知らせておくこと。
MIFEPREXを処方しなかった救急外来又は他の病院を受診した場合に、医療従事者が薬剤による人工妊娠中絶を行っている患者であることを認識できるように、患者に「投薬ガイド（MEDICATION GUIDE）」を持っているよう助言する。(5.1, 5.2)

----------適応及び使用法----------
ミフェプレックスはプロゲスチン拮抗薬であり、妊娠70日目までの薬剤による人工妊娠中絶のためにミソプロストールと併用される。(1)

----------用法・用量----------
- 1日目にMIFEPREX 200 mg、その後MIFEPREX投与から24～48時間後にミソプロストール800 mcgをバッカル投与。(2.1)
- 重大な副作用が起こった場合にどうするか患者に指示すること。(2.2)
- 完全な妊娠中絶を確認するためにフォローアップが必要である。(2.3)

----------剤形・含量----------
ブリスターシート1つに1錠。ミフェプリストン200mgを含有する錠剤 (3)

----------禁忌----------
- 異所性妊娠の診断／疑い又は付属器腫瘤の疑い(4)
- 慢性副腎不全(4)
- 長期コルチコステロイド療法の同時併用(4)
- ミフェプリストン、ミソプロストール、その他のプロスタグランジンに対するアレルギー歴(4)
- 出血性疾患または抗凝固薬の同時併用(4)
- 遺伝性ポルフィリン症(4)
- 子宮内避妊用具（IUD）が留置されている患者(4)

----------警告及び使用上の注意----------
- 異所性妊娠：使用を避けること。(5.4)
- Rh感作予防：外科的人工妊娠中絶と同様の予防が必要。(5.5)

----------副作用----------
主な副作用（>15%）は、悪心、脱力感、発熱／悪寒、嘔吐、頭痛、下痢、浮動性めまいである。(6)

副作用の疑いを報告するには、Danco Laboratories, LLC at 1-877-432-7596またはmedicaldirector@earlyoptionpill.com又はwww.earlyoptionpill.com、又はFDA at 1-800-FDA-1088又はwww fda.gov/medwatchまで。

----------薬物相互作用----------
- CYP3A4誘導剤はミフェプリストン濃度を低下させることがある。(7.1)
- CYP3A4阻害薬はミフェプリストン濃度を上昇させることがある。慎重に使用すること。(7.2)
- CYP3A4の基質となる薬剤の濃度を上昇させることがある。治療域が狭い基質となる薬剤との併用に注意すること。(7.3)

----------特定の集団における使用----------
- 妊婦：中絶に失敗し、妊娠が継続した場合の胎児奇形のリスクは不明である。(8.1)

患者へのカウンセリング情報、投薬ガイドについては17項を参照。

改訂：XXX/XXX

添付文書：目次*

警告：重篤でときに致命的な感染症又は出血
1 効能・効果・使用法
2 用法・用量
2.1 投与方法
2.2 ミソプロストール投与後の患者マネジメント
2.3 投与後の評価： Day 7～Day 14
2.4 相談窓口
3 剤型・含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 感染症と敗血症
5.2 子宮出血
5.3 ミフェプリストンREMSプログラム
5.4 異所性妊娠
5.5 Rh感作予防
6 副作用
6.1 臨床試験成績
6.2 市販後の使用経験
7 薬物相互作用
7.1 MIFEPREXの曝露量を低下させる可能性のある薬剤（MIFEPREXに対するCYP 3A4誘導剤の影響）
7.2 曝露量を増加させる可能性のある薬剤（MIFEPREXに対するCYP 3A4阻害剤の影響）
7.3 他の医薬品とMIFEPREXとの相互作用（CYP 3A4の基質となる薬剤とMIFEPREXとの相互作用）
8 特定の集団における使用
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児等への投与
10 過量投与
11 製剤情報
12 臨床薬理
12.1作用機序
12.2薬力学
12.3薬物動態
13 非臨床毒性
13.1がん原性、遺伝毒性、生殖能への影響
14 臨床成績
16 供給／保管及び取扱い方法
17 患者カウンセリング情報

*詳細な添付文書から省略されたセクションまたはサブセクションは挙げていない。

添付文書の全文

警告：重篤でときに致命的な感染症又は出血

MIFEPREXの使用後を含む、自然流産、外科的人工妊娠中絶、薬剤による人工妊娠中絶後に、非常にまれに重篤でときに致死的な感染症や出血が起こることがある。MIFEPREX及びミソプロストールの使用とこれらの有害事象との因果関係は確立されていない。

- 感染症の非定型症状。重篤な細菌感染症（例えば、*Clostridium sordellii*）及び敗血症が、発熱、細菌検査、又は人工妊娠中絶後の内診で明らかな感染症状を伴わずに発現することがある。感染症の非定型像。ごくまれに、発熱がなく、腹痛を伴う又は伴わず、著明な左方移動を伴う白血球増加、頻脈、血液濃縮、及び全身倦怠を呈した患者において、死亡例が報告されている。重篤な感染症や敗血症を防ぐには、注意深く診断する必要がある「警告及び使用上の注意(5.1)参照」。

- 出血。長引く大量出血は、不完全人工妊娠中絶又はその他の合併症の徴候である可能性があり、迅速な内科的または外科的介入が必要となることがある。腟からの大量出血が長引く場合は、直ちに医師の診察を受けるよう患者に助言する「警告・使用上の注意(5.2)参照」。

上記のような重篤な合併症のリスクがあるため、MIFEPREXはmifepristone REMS Programと呼ばれるRisk Evaluation and Mitigation Strategy （REMS）の下で、制限付きプログラムを通してのみ購入可能「警告と使用上の注意(5.3)参照」。

MIFEPREXを処方する前に、これらの重篤な事象のリスクについて患者に伝えること。患者は、持続的な発熱、重度の腹痛、長引く大量出血、又は失神が起こった場合、又はミソプロストール服用後24時間以上にわたって腹痛又は不快感又は全身倦怠感（脱力感、悪心、嘔吐、下痢を含む）がある場合に、指定の連絡先に繋がらない場合は誰に電話をかけるか、救急治療室に行くことも含め、何をすべきかを確実に知らせておくこと。

MIFEPREXを処方しなかった救急外来又は他の病院を受診した場合に、医療従事者が薬剤による人工妊娠中絶を行なっている患者であることを認識できるように、「服薬ガイド（MEDICATION GUIDE）」を持っているよう患者に助言すること。

1 効能・効果と使用法

MIFEPREXは、ミソプロストールと併用する治療法で、妊娠70日目までの薬剤による人工妊娠中絶を効能・効果とする。

2 用法・用量

2.1 投与方法

この治療のため妊娠期間の特定は最終月経の最初の日から日付を数える。月経歴及び臨床検査から決定することもある。妊娠期間が不確実な場合、又は異所性妊娠が疑われる場合は、超音波検査により妊娠を評価する。

子宮内避妊用具（「IUD」）はMIFEPREXによる治療を開始する前に除去すること（「禁忌(4)」の項参照）。

MIFEPREXとミソプロストールの投与法は：

- MIFEPREX 200 mgを経口投与 + ミソプロストール 800 mcgをバッカル投与
  - *1日目*： MIFEPREX投与
    MIFEPREX 200 mg 錠1錠を単回経口投与する。
  - *2日目又は3日目：*ミソプロストール投与（MIFEPREXとミソプロストールの投与間隔は最低24時間は空ける）
    ミソプロストール200 mcg 錠4錠（総投与量800 mcg）をバッカル経路で投与する。

    患者にミソプロストール錠200 mcgを2錠ずつ、それぞれの頬袋（頬と歯茎の間の部分）に30分間入れた後、残留物があれば水又は別の液体で飲み込むように伝える（図1参照）。

図1



左側の頬と歯茎の間に2錠 + 右側の頬と歯茎の間に2錠

MIFEPREXを服用する患者は、MIFEPREXを服用してから24～48時間以内にミソプロストールを服用しなければならない。ミフェプリストン投与後24時間未満又は48時間以上経過してからミソプロストールを投与した場合、この治療法の有効性が低下することがある。

ほとんどの女性でミソプロストール服用後2～24時間以内に妊娠中絶が起こるため（臨床成績(14)を参照）、服用後2時間以内に胎嚢排出が始まる可能性があることを考慮して、ミソプロストールを服用する適切な場所について患者と話し合うこと。

2.2 ミソプロストール投与後の患者マネジメント

ミソプロストール投与直後の期間は、腹痛や消化器症状に対して投薬が必要となることがある（副作用(6)の項参照）。

以下を患者に伝えること：

- 著しい不快感、過度の腟出血、その他の副作用があらわれた場合にどうするか指導する
- ミソプロストール投与後に質問がある場合の電話番号

- 緊急事態に対処する医療従事者の名前と電話番号。

2.3 投与後の評価：7日目～14日目

患者は、MIFEPREXの投与から約7～14日後に、主治医とフォローアップを行うべきである。人工妊娠中絶が完全に行われたことを確認し、出血の程度を評価するために、この評価が非常に重要である。人工妊娠中絶は、病歴、臨床検査、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）検査、又は超音波検査によって確認できる。治療後に出血がみられない場合は通常は人工妊娠中絶の失敗を示しているが、出血が長引いたり多量であっても人工妊娠中絶が完了した証拠にはならない。

治療後に子宮内における遺残が認められた場合（例えば、超音波検査で認められた場合）、遺残を除去するために必ずしも手術が必要ではない。

患者は平均9～16日間、膣からの出血や血斑が生じることがある。また、中央値で2日間の大量出血を経験するという報告がある。最大8%の患者が30日以上何らかの出血を経験することがある。しかしながら、フォローアップ評価時に重度又は中等度の膣出血が持続していれば、不完全流産である可能性がある。

妊娠は継続していないが完全な排出が起こっていない場合は、別の用量のミソプロストール800 mcgをバッカル投与してもよい。子宮破裂又は子宮瘢痕の既往がある患者及びミソプロストールを24時間以内に複数回投与した患者を含み、MIFEPREXとミソプロストールを服用した患者において、子宮破裂の報告はまれである。ミソプロストールの反復投与を選択した患者は、人工妊娠中絶が完了したことを評価するために、約7日をめどに医療従事者とフォローアップするための来院を行うこと。

薬剤による人工妊娠中絶を行っても妊娠が継続している場合は、外科的処置が推奨される（特定の集団における使用(8.1)参照）。MIFEPREXを処方する前に、カウンセリングの一環として、その場合あなたが外科的人工妊娠中絶を行うのか、他の医療従事者に紹介するのか、患者に伝えておくこと。

2.4 相談窓口

1日24時間、週7日、ミフェプリストンの専門家に相談できる電話は、Danco Laboratories at 1-877-4 Early Option （1-877-432-7596）。

3 剤型・含量

ミフェプリストン200 mgを含有する錠剤であり、1つのブリスターシートに1錠が充填されている。MIFEPREX錠は、直径約11 mmの淡黄色、円筒形、双凸形の錠剤で、片面に「MF」の表示がある。

4 禁忌

- 以下のいずれかの患者には、人工妊娠中絶のためのMIFEPREX及びミソプロストールの投与（「治療手技」）は禁忌である：
  - 異所性妊娠の診断／疑い又は付属器腫瘤の疑い（この人工妊娠中絶の治療が有効ではない）（「警告」及び「使用上の注意(5.4)」参照）
  - 慢性副腎不全（急性腎不全のリスクがある）
  - 長期コルチコステロイド療法の同時併用（急性腎不全のリスクがある）

- ミフェプリストン、ミソプロストール又は他のプロスタグランジン系薬剤によるアレルギーの既往歴（アナフィラキシー、血管浮腫、発疹、蕁麻疹、そう痒感等のアレルギー反応が報告されている（副作用(6.2)の項参照）。
- 出血性疾患又は抗凝固薬の同時併用（大量出血のリスクがある）
- 遺伝性ポルフィリン症（発作の悪化または増悪のリスクがある）

- 子宮内避妊用具（「IUD」）が留置されている患者では、人工妊娠中絶のためのMIFEPREX及びミソプロストールの使用は禁忌である（IUDが妊娠中絶を妨げる可能性がある）。IUDを除去した場合、MIFEPREXを使用してもよい。

5 警告及び使用上の注意

5.1 感染症と敗血症

他の方法による人工妊娠中絶と同様に、MIFEPREXの使用後に、非常にまれな致死的な敗血症性ショックの症例を含む重篤な細菌感染の症例が報告されている（「枠付き警告」を参照）。
薬剤による人工妊娠中絶を受けた患者を評価する医療従事者は、このまれな有害事象の可能性に注意すべきである。薬剤による人工妊娠中絶後の数日間のうちに、持続（>4時間）する100.4°F以上の発熱、重度の腹痛、又は骨盤部圧痛がある場合は、感染症の徴候である可能性がある。

ミソプロストール服用後24時間以上経過してから患者が腹痛又は不快感又は全身倦怠感（脱力、悪心、嘔吐、又は下痢を含む）を訴えた場合は、敗血症（例えば、*Clostridium sordellii*由来の）を防ぐために注意深く診断する必要がある。ごくまれに、発熱がなく、腹痛を伴う又は伴わないが、著明な左方移動を伴う白血球増加、頻脈、血液濃縮、及び全身倦怠を呈した患者において、死亡例が報告されている。MIFEPREX及びミソプロストールの使用と、感染症又は死亡のリスク増加との因果関係は確立されていない。
*Clostridium sordellii*感染症は、出産後（経腟分娩及び帝王切開）及びその他の婦人科領域及び非婦人科領域の疾患でも非常にまれに報告されている。

5.2 子宮出血

子宮出血は、薬剤による人工妊娠中絶においてほぼ全ての患者に起こる。長時間の大量出血（厚いフルサイズの衛生パッドが1時間に2枚いっぱいになる状態が2時間連続すること）は、不完全な人工妊娠中絶又はその他の合併症の徴候である可能性があり、循環血量の減少性ショックが起こるのを防ぐために迅速な内科的または外科的介入が必要となることがある。薬剤による人工妊娠中絶後に重度の腟出血が長期間続いた場合は、直ちに医師の診察を受けるよう患者に伝えること（「枠付き警告」を参照）。

患者は平均9～16日間、腟からの出血や血斑が生じると予想される。中央値で2日間の大量出血の報告がある。全ての患者のうち最大8%が、何らかの出血を30日以上経験する可能性がある。一般的に、妊娠期間が長くなるにつれて出血及び血斑の持続時間は長くなる。

大量出血した患者では、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の減少が起こることがある。

過度の子宮出血は通常、子宮収縮薬、血管収縮薬、外科的な子宮内容物除去、生理食塩水の点滴、及び／又は輸血などの治療が必要となる。いくつかの大規模臨床試験のデータに基づくと、血管収縮薬が全被験者の4.3%に使用され、5.5%の被験者で2 g/dLを超えるヘモグロビンの減少が認められ、被験者の0.1%以下に輸血が行われた。患者の約1%に外科的な子宮内容物の除去術が必要な多量の出血が起こるため、止血障害、凝固能低下、又は重度の貧血のある患者には特別な注意を払うこと。

5.3 ミフェプリストン REMS プログラム

MIFEPREXはmifepristone REMS Programと呼ばれるREMSの下で、限定されたプログラムを通してのみ購入が可能。これは重篤な合併症のリスクのためである（「警告及び使用上の注意」(5.1、5.2)を参照）。

特記すべきmifepristone REMS Programの要件には、以下のものがある：

- 処方者は「処方者合意書」に記入してプログラムの認証を受けなければならない。
- 患者は「患者合意書」に署名しなければならない。
- MIFEPREXは、特定の医療施設、特に診療所、医務室及び病院において、認定された処方者によって、またはその監督の下でのみ、患者に処方されなければならない。

さらに詳しい情報は、 1-877-4 Early Option（1-877-432-7596）で入手可能。

5.4 異所性妊娠

MIFEPREXは異所性妊娠の患者の人工妊娠中絶に有効ではないため、異所性妊娠と診断されたかその疑いのある患者には禁忌である（「禁忌(4)」の項参照）。薬剤による人工妊娠中絶で起こる可能性のある症状の一部（腹痛、子宮出血）は異所性妊娠による破裂と類似することがあるため、医療従事者は、薬剤による人工妊娠中絶を行う患者が未診断の異所性妊娠である可能性があることについて、注意を怠らないこと。MIFEPREXを処方される前に患者が超音波検査を受けていても、異所性妊娠が見逃されていた可能性がある。

IUDを装着した状態で妊娠した女性は、異所性妊娠の有無を評価すべきである。

5.5 Rh感作予防

Rh感作予防のため、MIFEPREXを使用する際にも外科的人工妊娠中絶を行う前及びその際にとるのと同じ予防措置が必要であると想定される。

6 副作用

以下の副作用については、他のセクションでより詳細に記述されている:

- 感染症及び敗血症（「警告・使用上の注意(5.1)」の項参照）
- 子宮出血（「警告・使用上の注意(5.2)」の項参照）

6.1 臨床試験成績

臨床試験はきわめて多様な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で認められた副作用発現率を別の医薬品の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、実際に認められる発現率を反映していない可能性がある。

米国以外の臨床試験で報告された発現率は著しく低く、米国の患者集団に一般化できる可能性は低いため、一般的な副作用について提示された情報は米国の臨床試験からの資料のみに依存している。妊娠70日目までの計1,248例の女性を対象とした米国の3件の臨床試験では、ミフェプリストン200 mgを経口投与し、その24～48時間後にミソプロストール800 mcgをバッカル投与した後、患者日誌及びフォローアップ来院時の問診で副作用が報告された。これらの臨床試験には、MIFEPREXの添付文書でミフェプリストン又はミソプロストールに対する禁忌のない、一般的に健康な生殖可能年齢の女性が登録された。

妊娠期間は、試験登録前に、女性の最終月経日、臨床評価及び／又は超音波検査を用いて評価した。

患者の約85%がMIFEPREX及びミソプロストールの投与後に少なくとも1つの副作用を報告し、多くの患者はそれら副作用を複数報告したと考えられる。主な副作用（>15%）は、悪心、脱力感、発熱・悪寒、嘔吐、頭痛、下痢、浮動性めまいであった（表1参照）。副作用の頻度は試験間で異なり、患者集団や妊娠期間を含む多くの因子に依存すると考えられる。

薬剤による人工妊娠中絶を受けた全ての患者に腹痛／腹部痙攣が起こると考えられ、その発現率は臨床試験では報告されていない。MIFEPREX及びミソプロストールによる治療は、人工妊娠中絶を引き起こすために子宮出血及び腹部痙攣を誘発するようデザインされる。子宮出血及び腹部痙攣は、治療手順で使用されるMIFEPREX及びミソプロストールの作用から予想される結果である。ほとんどの女性において月経の激しい時期より重い出血が起こると考えられる（「警告」と「使用上の注意(5.2)」を参照）。

米国の臨床試験において発現率>15%の患者に報告された副作用の一覧を表1に示す。

表1
米国の臨床試験におけるミフェプリストン（経口）及びミソプロストール（バッカル）投与後の女性で報告された副作用

副作用	米国試験の数	評価可能な症例数	発現率の範囲（%）	報告した臨床試験の妊娠期間の上限
悪心	3	1,248	51-75%	70 days
脱力感	2	630	55-58%	63 days
発熱/悪寒	1	414	48%	63 days
嘔吐	3	1,248	37-48%	70 days
頭痛	2	630	41-44%	63 days
下痢	3	1,248	18-43%	70 days
浮動性めまい	2	630	39-41%	63 days

1件の臨床試験において、妊娠期間57～63日目及び64～70日目の女性について層別化した副作用発現率が提供されたが、報告された主な副作用に、妊娠期間による頻度の差はほとんどなかった。

重篤な副作用に関する情報が、計30,966例の妊娠70日目までの女性にミフェプリストン200 mgを経口投与し、その24～48時間後にミソプロストール800 mcgをバッカル投与した、米国の6試験及び米国以外の4試験の臨床試験で報告された。重篤な副作用の発現率は、米国の試験と米国以外の試験で同程度であったため、米国の試験と米国以外の試験の双方から得られた発現率を提示する。米国の試験では、1試験は妊娠56日目まで、4試験は63日目まで、1試験は妊娠70日目までの女性を対象としていたが、米国以外の研究では、2試験は妊娠63日目まで、2試験は妊娠70日目までの女性を対象としていた。重篤な副作用は0.5%未満の女性で報告された。米国及び米国以外の試験から得られた情報を表2に示す。

表2
米国及び米国以外の臨床試験におけるミフェプリストン（経口）及びミソプロストール（バッカル）投与後の女性で報告された重篤な副作用

副作用	米国			米国以外		
	試験数	評価可能な症例数	発現率の範囲（%）	試験数	評価可能な症例数	発現率の範囲（%）
輸血	4	17,774	0.03-0.5%	3	12,134	0-0.1%
敗血症	1	629	0.2%	1	11,155	<0.01%*
救急受診	2	1,043	2.9-4.6%	1	95	0
人工妊娠中絶に関連した入院	3	14,339	0.04-0.6%	3	1,286	0-0.7%
敗血症を伴わない感染症	1	216	0	1	11,155	0.2%
出血	NR	NR	NR	1	11,155	0.1%

NR=報告なし
* この報告は敗血症に関連した死亡の1例の患者を表している。

6.2 市販後の使用経験

MIFEPREX及びミソプロストールの承認後の使用において、以下の副作用が確認されている。これらの副作用は規模が不明な集団から自発的に報告されるため、その発現率を確実に推定したり、薬剤の曝露との因果関係を確立したりすることが不可能である。

*感染症及び寄生虫症：*流産後感染症（子宮内膜炎、子宮筋層炎、子宮傍組織炎、骨盤感染症、骨盤内炎症性疾患、卵管炎を含む）
*血液及びリンパ系障害：*貧血
*免疫系障害：*アレルギー反応（アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹、発疹、そう痒感を含む）
*精神障害：*不安
*心臓障害：*頻脈（競走脈、心悸亢進、心拍動）
*血管障害：*失神、失神、意識消失、低血圧（起立性を含む）、ふらつき
*呼吸器、胸郭及び縦隔障害：*息切れ
*胃腸障害：*消化不良
*筋骨格系、結合組織及び骨障害：*背部痛、下肢痛
*生殖器系及び乳房障害：*子宮破裂、異所性妊娠破裂、子宮血腫、白帯下
*全身障害及び投与局所様態：*痛み

7 薬物相互作用

7.1 MIFEPREXの曝露量を低下させる可能性のある薬剤（MIFEPREXに対するCYP 3A4誘導剤の影響）

ミフェプリストンの代謝には主にCYP450 3A4が関与している。リファンピン、デキサメタゾン、セントジョンズワートなどのCYP3A4誘導薬、及びフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンなどの特定の抗痙攣薬は、ミフェプリストンの代謝（ミフェプリストンの血清中濃度を低下させる）を誘導する可能性がある。このことが本剤の用量における有効性に影響を及ぼすかどうかは不明である。
治療が成功したことを確認するには、フォローアップ時の評価を参照すること（用法・用量(2.3)参照）。

7.2 MIFEPREXの曝露量を増加させる可能性のある薬剤（MIFEPREXに対するCYP 3A4阻害剤の影響）

特異的な薬物相互作用又は食物との相互作用は検討されていないが、本剤がCYP 3A4により代謝されることから、ケトコナゾール、イトラコナゾール、エリスロマイシン及びグレープフルーツジュースがミフェプリストンの代謝を阻害する可能性がある（ミフェプリストンの血清中濃度を上昇させる）。現在又は最近CYP 3A4阻害剤による治療を受けている患者には、MIFEPREXを慎重に使用すべきである。

7.3 他の医薬品とMIFEPREXとの相互作用（CYP 3A4の基質となる薬剤とMIFEPREXとの相互作用）

*In vitro*での阻害作用の情報に基づくと、ミフェプリストンの同時投与はCYP 3A4の基質となる医薬品の血清中濃度の上昇につながる可能性がある。ミフェプリストンは体内からの消失が遅いため、そのような相互作用が投与後長期間にわたり起こる可能性がある。したがって、ミフェプリストンをCYP 3A4の基質となり治療域が狭い薬剤とともに投与する場合には注意が必要である。

8 特定の集団における使用

8.1 妊婦

リスクの要約

ミフェプリストンは、ミソプロストールと併用する治療法で、妊娠70日目までの薬剤による人工妊娠中絶の効能・効果がある。妊婦へのリスクについては添付文書の全般にわたって記載されている。

ミソプロストールの使用による妊婦へのリスクについては、ミソプロストールの添付文書を参照のこと。

ミソプロストールと逐次併用する用法・用量で、MIFEPREXによる人工妊娠中絶の失敗後に妊娠を継続した場合の胎児の発育転帰における有害事象リスクは不明である；しかし、人工妊娠中絶が失敗した過程において正常な胚 - 胎児発育は妨害され、発育転帰に有害な影響を生じる可能性がある。MIFEPREXとミソプロストールとの併用により人工妊娠中絶に失敗し、妊娠を継続した症例で、先天異常が報告されている。動物での生殖発生毒性試験では、マウス、ラット及びウサギで胎児喪失の増加、体表面積換算でヒト曝露量より低い用量のミフェプリストンを投与したウサギで頭蓋骨変形が認められている。

データ

動物データ

マウス、ラット及びウサギに0.25～4.0 mg/kg （体表面積換算でヒト曝露量の1/100～約1/3未満）を投与した催奇形性試験では、ミフェプリストンの抗黄体ホルモン活性が認められたことから、胎児死亡率は対照群よりもはるかに高かった。ウサギを用いた試験では、ヒトの曝露量の約1/6で頭蓋骨の変形が検出されたが、これまでにラットやマウスではミフェプリストンの催奇形性作用は観察されていない。
これらの変形は、プロゲステロン作用の阻害によりメカニズム的に子宮が収縮したことに起因する可能性が最も高かった。

8.2 授乳婦

MIFEPREXはヒトの乳汁中に認められる。限られたデータから、母体への投与量と比較して相対的（体重補正）にヒト乳汁中の本剤濃度は0.5%以下と低濃度で検出不能であることを示している。MIFEPREXとミソプロストールとの逐次併用投与において母乳栄養児又は乳汁産生に対するMIFEPREXの影響に関する情報はない。ミソプロストールの使用に伴う授乳の情報については、ミソプロストールの添付文書を参照のこと。MIFEPREXとミソプロストールを逐次併用する治療法においては、母乳栄養児への有害事象の可能性とともに、母乳栄養での発育及び健康への利益を考慮すべきである。

8.4 小児への投与

MIFEPREXの安全性及び有効性は、妊娠中の女性において確立されている。17歳未満の女性322人のサブセットを含むMIFEPREXの臨床試験のデータでは、成人で観察されたものと同様の安全性及び有効性プロファイルが証明された。

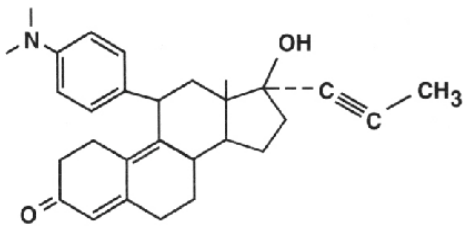
10 過量投与

健康な非妊娠女性及び健康な男性被験者を対象に、ミフェプリストンを1800 mg （薬剤による人工妊娠中絶の推奨用量の9倍）を超える用量で単回投与した忍容性試験において、重篤な副作用は報告されなかった。患者が過量投与した場合は、副腎不全の徴候がないか注意深く観察すべきである。

11 製剤情報

MIFEPREX錠は、抗プロゲステロン作用を有する合成ステロイドであるミフェプリストン200 mgを含有する。錠剤は淡黄色、円筒形、双凸形であり、経口投与のみを目的としている。錠剤には、非活性成分であるコロイド状シリカ無水物、トウモロコシデンプン、ポビドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムが含まれる。

ミフェプリストンは11ß-[p(Dimethylamino)phenyl]-17ß-hydroxy-17-(1-propynyl)estra-4,9-dien-3-oneと化学的に指定された置換19‐nor‐ステロイド化合物である。その化学式は$C_{29}H_{35}NO_2$である。その構造式は：



本化合物は黄色の粉末で、分子量は429.6、融点は192～196℃である。本品はメタノール、クロロホルム又はアセトンに極めて溶けやすく、水、ヘキサン又はイソプロピルエーテルに溶けにくい。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ミフェプリストンの抗プロゲステロン活性は、プロゲステロン受容体部位でのプロゲステロンとの競合的作用に起因する。数種の動物（マウス、ラット、ウサギ、サル）を用いた種々の経口投与による試験に基づくと、本化合物は内因性または外因性のプロゲステロンの活性を阻害し、子宮及び子宮頸部への影響をもたらし、ミソプロストールと併用すると人工妊娠中絶をもたらす。妊娠中、この化合物は子宮筋層においてプロスタグランジンの収縮誘導活性に対する感受性を上げる。

12.2 薬力学

MIFEPREXをミソプロストールと逐次併用する治療法で使用すると、脱落膜壊死、子宮筋収縮、及び子宮頸部の軟化を引き起こすことにより妊娠が中断され、受胎産物の排出につながる。

1 mg/kg以上の用量のミフェプリストンは、女性におけるプロゲステロンの子宮内膜及び子宮筋層への作用に拮抗することが示されている。

抗グルココルチコイド及び抗アンドロゲン活性：ミフェプリストンは抗グルココルチコイド及び弱い抗アンドロゲン活性をも示す。ラットにおけるグルココルチコイド、デキサメタゾンの活性は、ミフェプリストンの10～25 mg/kgの投与後に阻害された。ヒトにおける4.5 mg/kg以上の用量は、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）とコルチゾールの代償性の上昇をもたらした。ラットに10～100 mg/kgの用量を反復投与したとき、抗アンドロゲン活性が認められた。

12.3 薬物動態

ミフェプリストンは経口摂取後速やかに吸収され、健康被験者に200 mg及び600 mgを単回経口投与したときのC_{max}は非線形の薬物動態を示す。

吸収

妊娠可能年齢の女性におけるミフェプリストン20 mg経口投与の絶対的バイオアベイラビリティは69%である。600 mgを単回経口投与した場合、ミフェプリストンは速やかに吸収され、摂取後約90分で最高血漿中濃度1.98±1.0 mg/Lを示す。

健康男性（8例）に200 mgを単回経口投与したときの平均C_{max}は、摂取後約45分で1.77±0.7 mg/Lであった。平均AUC0-∞は25.8±6.2 mg*hr/Lであった。

分布

ミフェプリストンは98%が血漿蛋白、アルブミン、α_1-酸性糖蛋白と結合している。後者の蛋白との結合は飽和性であり、本剤は血漿中濃度及びクリアランスに関して非線形の動態を示す。

消失

分布相の後、ミフェプリストンの排泄は最初は遅く（12～72時間で50%が排泄される）、その後、最終相消失半減期18時間と、より速やかになる。

代謝

ミフェプリストンの代謝は、主にN-脱メチル化及び17-プロピニル鎖の末端ヒドロキシル化が関与する経路を介して行われる。*In vitro*試験では、主にCYP450 3A4が代謝に関与していることが示されている。ヒトで同定された3つの主要代謝物は以下のとおりである。(1)血漿中で最も広く認められるRU 42633はN-モノ脱メチル化代謝物；(2)11ß位の4-ジメチルアミノフェニルから2つのメチル基が失われることにより生じるRU 42848（N-ジ脱メチル化代謝物）；(3)17-プロピニル鎖の末端ヒドロキシル化により生じるRU 42698。

排泄

トリチウム化合物600 mgの投与後11日までに、本薬の83%が糞中に、9%が尿中に排泄された。血清中濃度は11日までに検出できなくなる。

特定の集団

ミフェプリストンの安全性、有効性及び薬物動態に及ぼす、年齢、肝疾患及び腎疾患の影響は検討されていない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性、生殖能への影響

がん原性

ミフェプリストンのがん原性を評価するための長期試験は実施されていない。

遺伝毒性

*In vitro*試験及び動物試験の結果からは、ミフェプリストンの遺伝毒性の可能性は示されていない。実施した試験は：代謝活性化の有無によるAmes試験；*Saccharomyces cerevisiae* D4細胞における遺伝子変換試験；*Schizosaccharomyces pompe* P1細胞における遺伝子突然変異試験；培養HeLa細胞における不定期DNA合成試験；CHO細胞における染色体異常試験；V79チャイニーズハムスター肺細胞における遺伝子突然変異の*in vitro*試験；マウスにおける小核試験であった。

生殖能への影響

ラットでは、1日当たり0.3 mg/kgのミフェプリストンの投与は、治療期間の3週間にわたり、発情周期に重度の妨害を引き起こした。発情周期の再開後に動物を交配させたが、繁殖能への影響は認められなかった。

14 臨床成績

妊娠70日目までの患者にミフェプリストン200 mgを経口投与し、その24～48時間後にミソプロストール800 mcgをバッカル投与した臨床試験の安全性及び有効性データを以下に報告する。外科的介入を必要とせずに受胎産物が完全に排出された場合に中絶成功と定義した。22件の世界規模の臨床試験（米国の7件の試験を含む）における、中絶失敗の理由別に示された全体的な成功率及び不成功率を、表3に示す。

米国の臨床試験に参加した女性の人口統計学的特性は、試験の実施場所によって異なり、米国人女性の人種及び民族的多様性を表している。試験には18歳未満及び40歳以上の女性を含め、全ての生殖可能年齢の女性が含まれている；大部分は27歳以下であった。

表3
妊娠70日目までの患者におけるミフェプリストン（経口）及びミソプロストール（バッカル）投与後の結果

	米国の試験	米国以外の試験
N	16,794	18,425
完全な人工妊娠中絶	97.4%	96.2%
外科的介入*	2.6%	3.8%
妊娠の継続**	0.7%	0.9%

* 外科的介入の理由には、妊娠の継続、医学的必要性、治療後の持続的又は大量の出血、患者の希望、又は不完全な排出などがある。
** 妊娠の継続は外科的介入のサブカテゴリーであり、妊娠の継続により外科的介入を受けた女性の割合を示している。

妊娠の継続による不成功率を含む、妊娠期間別の臨床試験の結果を表4に示す。

表4
米国及び米国以外の臨床試験におけるミフェプリストン及びミソプロストール（バッカル）投与後の妊娠期間別の結果

	≤49 日			50-56 日			57-63 日			64-70 日		
	N	%	評価可能試験数	N	%	評価可能試験数	N	%	評価可能試験数	N	%	評価可能試験数
完全な人工妊娠中絶	12,046	98.1	10	3,941	96.8	7	2,294	94.7	9	479	92.7	4
妊娠の継続に対する外科的介入	10,272	0.3	6	3,788	0.8	6	2,211	2	8	453	3.1	3

1件の臨床試験では、妊娠70日目までの患者に受胎産物が排出された時期の推定を依頼し、70%がデータを提供した。それらの報告では、23～38%の患者がミソプロストールを使用してから3時間以内に排出し、24時間以内に90%以上の患者が受胎産物を排出した。

16 供給／保管及び取扱い方法

MIFEPREXは mifepristone REMS Programと呼ばれる制限付きプログラムを通してのみ購入が可能である（「警告」及び「使用上の注意」(5.3)を参照）。

MIFEPREXは、片面に「MF」と表示された淡黄色、円筒形、双凸形の錠剤で、1錠中にミフェプリストン200 mgを含有する。1つのブリスターシートに1錠ずつ個別にブリスター包装された、個別包装である（全国医薬品コード64875-001-01）。

25°C（77°F）で保存すること；許容範囲15～30°C（59～86°F）まで（USP Controlled Room Temperatureを参照）。

17 患者カウンセリング情報

MIFEPREXの各個装箱に含まれる、FDAが承認した服薬ガイド（Medication Guide）を読むよう患者に助言すること。服薬ガイドの追加コピーは、Danco Laboratories社の1-877-4 Early Option （1-877-432-7596）又はwww.earlyoptionpill.comから入手可能である。

重篤な感染症と出血

- 子宮出血、子宮痙攣が起こることを患者に知らせること（「警告・使用上の注意(5.2)」の項参照）。
- 重篤でときに致命的な感染症や出血が非常にまれに起こりうることを患者に助言すること（「警告・使用上の注意」(5.1、5.2)参照）。
- MIFEPREXはmifepristone REMS Programと呼ばれる制限付きプログラムを通してのみ購入可能（「警告」及び「使用上の注意(5.3)」を参照）。
  ミフェプリストンREMSプログラムの下で：
  - 患者は「患者合意書」に署名しなければならない。
  - MIFEPREXは、診療所、医院、病院でのみ利用でき、小売薬局を介さない。

医療従事者との連絡と合併症発生時の対応

- 指定の連絡先に繋がらない場合や、長期にわたる大量出血、重度の腹痛、又は持続的な発熱などの合併症を経験した場合は、誰に電話をかけるか、救急治療室に行くことも含め、何をすべきかを患者に確実に知らせておくこと。（枠付き警告を参照）。
- 患者がMIFEPREXを処方しなかった救急外来又は他の病院を受診した場合に、医療従事者がMIFEPREXを用いて人工妊娠中絶を行っている患者であることを認識できるように、「服薬ガイド（MEDICATION GUIDE）」を持っているよう患者に助言すること。

治療スケジュール及びフォローアップ評価の遵守

- MIFEPREXを服用してから約7～14日後のフォローアップ評価を含め、治療スケジュールを完了する必要があることを患者に助言すること（用法・用量(2.3)参照）。
- 以下を説明する
  - 長引く腟からの大量出血があっても、それが人工妊娠中絶の完了の証拠ではない。
  - 治療が失敗し妊娠が継続している場合は、先天異常のリスクは不明である
  - 妊娠が継続している場合は外科的処置により中絶することが推奨される（用法・用量(2.3)参照）。その場合あなたが外科的人工妊娠中絶を行なうのか、他の医療従事者に紹介するのか、患者に伝えておくこと。

中絶後の受胎能

- 薬剤による人工妊娠中絶後、正常月経の再開前に次の妊娠が起こりうることを患者に知らせる。
- 受胎産物の排出が確認され次第、又は性交を再開する前に、避妊を開始できることを患者に知らせる。

MIFEPREXはDanco Laboratories, LLCの登録商標である。

製造者：
Danco Laboratories, LLC
P.O. Box 4816
New York, NY 10185
1-877-4 Early Option (1-877-432-7596)
www.earlyoptionpill.com

XX/XXXX

Company Core Safety Information

Mifepristone Linepharma, 200 mg tablet



2～14ページ目は新薬承認情報提供時に削除した

Company Core Safety Information

Gymiso (misoprostol)



2～12ページ目は新薬承認情報提供時に削除した

ミフェプリストン／ミソプロストール
<メフィーゴ®パック>

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

ラインファーマ株式会社

目次

頁
1.7 同種同効品一覧表.....3

1.7　同種同効品一覧表

本項では、「妊娠中期における治療的流産」の効能又は効果で承認されているプレグランディン腟坐剤 1 mg（一般名：ゲメプロスト）を同種同効品とした。なお、本申請品目の効能又は効果は「子宮内妊娠が確認された妊娠 63 日（妊娠 9 週 0 日）以下の者に対する人工妊娠中絶」であり、同様の効能又は効果を有する薬剤は日本にない。

同種同効品について表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	メフィーゴ®パック	プレグランディン腟坐剤 1 mg
一般的名称	ミフェプリストン（Mifepristone） ミソプロストール（Misoprostol）	ゲメプロスト（Gemeprost）
会社名	ラインファーマ株式会社	小野薬品工業株式会社
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	妊娠中期における治療的流産
添付文書改定日	-	2019 年 12 月改訂（第 1 版）

2019年12月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号 872499

貯　　法：冷所（5℃以下）保存
有効期間：2年

プロスタグランジンE1誘導体製剤
ゲメプロスト腟坐剤

承認番号	22000AMX02176
販売開始	1984年8月

劇薬、処方箋医薬品[注)]

プレグランティン®腟坐剤1mg

PREGLANDIN® Vaginal Suppositories

注意：処方箋医薬品；注意－医師等の処方箋により使用すること
本剤は母体保護法指定医師のみが使用すること

1. 警告
子宮破裂、子宮頸管裂傷が発現することがあるので、用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。［8.4、8.5、9.1.3、9.1.4、11.1.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 前置胎盤、子宮外妊娠等で操作により出血の危険性のある患者［経腟分娩ができず、大量出血のおそれがある。］
2.2 骨盤内感染による発熱のある患者［炎症、感染を増悪させるおそれがある。］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

有効成分	1個中ゲメプロスト1mg
添加剤	ハードファット（基剤）、無水エタノール

3.2 製剤の性状

剤　形	腟坐剤
外　形	 （紡すい形の腟坐剤）
長径(mm)	26
最大胴径(mm)	7.5
質量(mg)	約800
色　調	白色～帯黄白色
識別コード	ONO 802 （コンテナー）

4. 効能又は効果
妊娠中期における治療的流産

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は生児を出産する際の分娩誘発には使用しないこと。

6. 用法及び用量
1. 通常1回ゲメプロストとして1mg（1個）を3時間毎に後腟円蓋部へ挿入する。
なお、1日最大投与量は5mg（5個）までとする。
2. 1日総量ゲメプロストとして5mg（5個）を投与し、効果の認められない場合は本剤の投与を中止し、翌日あるいは以降に投与を再開するか、あるいは他の方法に切り替える。
3. 本剤の投与開始後、有効陣痛が発来し、子宮内容物の排出が認められたとき、本剤の投与を中止する。
4. 症状及び経過に応じて適宜増減。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤は母体保護法指定医師が投与すること。
8.2 本剤の投与（挿入）は、入院のうえ救急処置のとれる準備を行い、厳重な監視のもとで行うこと。
8.3 本剤投与により子宮内容物の排出が認められた後、器械的子宮内容清掃術を必要とする場合があることに留意すること。
8.4 中期中絶時に併発しやすい諸異常（子宮破裂、頸管裂傷、異常出血等）を予測し、本剤挿入のたびに子宮収縮の状態と子宮頸部の軟化度、頸管の開大度、血性分泌物の量、子宮内容物の排出の程度を注意深く観察すること。また、場合によってはラミナリア杆等を挿入し、頸管を開大させた後、本剤を投与すること。［1.、11.1.2参照］
8.5 子宮内容物排出後は慎重に内診を行い、子宮破裂、頸管裂傷のないことを確認すること。［1.、11.1.2参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 緑内障、眼圧亢進のある患者
類似化合物のプロスタグランジンE1で眼圧を上昇させる作用が報告されている。[1)]
9.1.2 頸管炎、腟炎のある患者
炎症、感染を増悪させるおそれがある。
9.1.3 帝王切開又は子宮切開等の既往歴のある患者
子宮が脆弱になっていることがあり、過度の子宮収縮による破裂の危険がある。［1.、11.1.2参照］
9.1.4 多胎妊娠、経産婦の患者
子宮が脆弱になっていることがあり、過度の子宮収縮による破裂の危険がある。［1.、11.1.2参照］

10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン ジノプロスト ($PGF_{2\alpha}$)	子宮収縮が異常に強くなる可能性があるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を使用することにより作用を増強する。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 ショック（頻度不明）
血圧低下、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11.1.2 子宮破裂（頻度不明）、**子宮頸管裂傷**（0.1%未満）、**子宮出血**（頻度不明）
［1.、8.4、8.5、9.1.3、9.1.4参照］
11.1.3 心筋梗塞（頻度不明）
外国で本剤により心筋梗塞があらわれたとの報告がある。

11. 2 その他の副作用

	5～15%未満	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		血圧上昇、血圧降下、心悸亢進	
過敏症		発疹、かゆみ等	
消化器	嘔吐、下痢、悪心		
その他	発熱	頭痛、下腹部痛、腰痛、めまい、顔面潮紅、悪寒	のぼせ感

注）発現頻度は使用成績調査を含む。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

妊婦に本剤（ゲメプロスト1mg含有）を3時間間隔で連続投与すると、初回投与後の血中濃度は投与1時間後6ng/mLで最高を示し、3時間後では約1/3に減少する。2回投与後も、ほぼ同様の推移を示す。[2)]

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 国内第Ⅲ相比較試験

妊娠中期における治療的流産を目的として、本剤（ゲメプロスト1mg含有）を3時間毎に5回まで後腟円蓋部に挿入する二重盲検比較試験を行い、本剤の有用性が認められている。[3)]

17. 1. 2 国内臨床試験

二重盲検比較試験を含む臨床試験において、240例中215例（89.6%）に流産効果が報告されている。[4)]

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ゲメプロストは腟坐剤として後腟円蓋部に挿入することにより、子宮収縮作用と子宮頸管開大作用を示し、妊娠中期において治療的流産効果をあらわす。

18. 2 薬理作用

18. 2. 1 子宮平滑筋に対する作用

(1) ゲメプロストは子宮収縮作用を有し、妊娠20日目のラットにおける作用閾値量は腟内投与で10μg/kg、静脈内投与で0.2μg/kgである。また腟内投与における子宮収縮は徐々に発現し、その後規則的な収縮に移行する。[5)]

(2) ゲメプロストは妊娠50～120日目のニホンザルに対して、腟内に20μg/kg、静脈内に0.1～0.2μg/kg投与したとき子宮収縮作用を示す。[6)]

(3) ゲメプロストの子宮収縮作用（1μg/kg静脈内投与：ラット）はindomethacin、atropine、phentolamine、methysergideの前処置によって影響を受けず、papaverine、dibutyryl cyclicAMP、salbutamol及びverapamilにより抑制される。[5)]

18. 2. 2 流産作用

(1) ウサギの妊娠初期（8及び9日目）にゲメプロスト0.5～1.0mg/kg、中期（15及び16日目）又は後期（24及び25日目）に0.05～1.0mg/kgを1日2回腹腔内投与したとき流産作用を示す。[7)]

(2) 妊娠90～130日目のニホンザルにゲメプロスト1.0mgを坐剤として3時間間隔で2～6回腟内投与したとき流産作用を示す。[8)]

18. 2. 3 子宮頸管開大作用

妊娠90～145日目のニホンザルにゲメプロスト1.0mgを坐剤として、また20μg/kgを溶液として3時間間隔で2～6回腟内投与したとき顕著な子宮頸管開大作用を示す。[8)]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ゲメプロスト（Gemeprost）

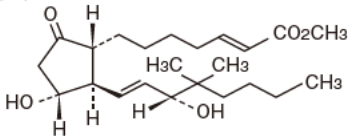
化学名：Methyl(*E*)-7-{(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(*E*)-(*R*)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-1-octenyl]-5-oxocyclopentyl}-2-heptenoate

分子式：$C_{23}H_{38}O_5$

分子量：394.54

性　状：本品は無色～微黄色の粘稠性のある液で、アセトニトリル、メタノール、エタノール（99.5）又はジエチルエーテルと混和し、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

アルミ袋開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

22. 包装

1シート5個［プラスチック製コンテナー、乾燥剤入り］

23. 主要文献

1）Chiang T.S.et al.：Arch Ophthal. 1972；88：418-420
2）稲川寿夫ほか：ヒト（妊婦）血中濃度推移（社内資料）
3）坂元正一ほか：産科と婦人科. 1981；48：1681-1688
4）小野薬品工業：〈治療的流産〉臨床成績集計（社内資料）
5）松本公一郎ほか：日薬理誌. 1981；78：231-238
6）大島　清ほか：Prostaglandins. 1978；15：473-483
7）松本公一郎ほか：日薬理誌. 1982；79：15-22
8）大島　清ほか：日産婦誌. 1980；32：1038-1044

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

ミフェプリストン／ミソプロストール
<メフィーゴ®パック>

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

ラインファーマ株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容	
AUC_{0-t}	Area Under Plasma Concentration-Time Curve from Zero to Time T	薬剤投与から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
CI	Confidence Interval	信頼区間
C_{max}	Maximum Plasma Concentration	最高血漿中濃度
IUD	Intra Uterine Device	子宮内避妊用具
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Term	基本語
WHO	World Health Organisation	世界保健機関

目次

頁
略号一覧表 2
1.8 添付文書（案） 5
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 5
1.8.1.1 効能又は効果（案） 5
1.8.1.2 設定根拠 5
1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意（案） 6
1.8.1.4 設定根拠 6
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 7
1.8.2.1 用法及び用量（案） 7
1.8.2.2 設定根拠 7
1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意（案） 8
1.8.2.4 設定根拠 9
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 10
1.8.3.1 警告 10
1.8.3.1.1 警告（案） 10
1.8.3.1.2 警告（案）の設定根拠 10
1.8.3.2 禁忌（次の患者には投与しないこと） 10
1.8.3.2.1 禁忌（次の患者には投与しないこと）（案） 10
1.8.3.2.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）の設定根拠 11
1.8.3.3 重要な基本的注意 12
1.8.3.3.1 重要な基本的注意（案） 12
1.8.3.3.2 重要な基本的注意（案）の設定根拠 13
1.8.3.4 特定の背景を有する患者に関する注意 15
1.8.3.4.1 合併症・既往歴等のある患者（案） 15
1.8.3.4.2 合併症・既往歴等のある患者（案）の設定根拠 15
1.8.3.4.3 肝機能障害患者（案） 15
1.8.3.4.4 肝機能障害患者（案）の設定根拠 15
1.8.3.4.5 妊婦（案） 15
1.8.3.4.6 妊婦（案）の設定根拠 15
1.8.3.4.7 授乳婦（案） 16
1.8.3.4.8 授乳婦（案）の設定根拠 16
1.8.3.5 相互作用 16
1.8.3.5.1 相互作用（案） 16
1.8.3.5.2 相互作用（案）の設定根拠 18
1.8.3.6 副作用 18
1.8.3.6.1 重大な副作用（案） 18
1.8.3.6.2 重大な副作用（案）の設定根拠 19
1.8.3.6.3 その他の副作用（案） 19
1.8.3.6.4 その他の副作用（案）の設定根拠 20

1.8.3.7 適用上の注意 20
1.8.3.7.1 薬剤交付時の注意（案） 20
1.8.3.7.2 薬剤交付時の注意（案）の設定根拠 20
1.8.4 添付文書案 21

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）は、以下のとおり設定した。

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

1.8.1.2 設定根拠

メフィーゴ®パックは、1 剤目（ミフェプリストン錠 1 錠（ミフェプリストンとして 200 mg））を経口投与し、その 36～48 時間後の状態に応じて 2 剤目（ミソプロストールバッカル錠 4 錠（ミソプロストールとして計 800 μg））をバッカル投与するよう、2 剤を同梱した「子宮内妊娠が確認された妊娠 63 日（妊娠 9 週 0 日）以下の者に対する人工妊娠中絶」を効能又は効果とするパック製剤である。

ミフェプリストンとミソプロストールの逐次併用投与による人工妊娠中絶法は、世界保健機関（WHO）が作成した「安全な中絶−医療保険システムにおける技術及び政策の手引き−（Safety Abortion: Technical and Policy Guidance of Health Systems, Second Edition）」（第 2 版）の中で、薬剤による妊娠初期における人工妊娠中絶の場合に推奨される方法（Box 2）として記載されているように、WHO から推奨されている人工妊娠中絶法の一つである。海外では、その有効性及び安全性が確認され、広く使用されている人工妊娠中絶法である。

国内で実施した「LPI 001 と LPI 002 の妊娠初期の人工妊娠中絶における有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検第 III 相試験（LP010 試験）」において、ミフェプリストン投与の来院時に妊娠 63 日以下の正常な子宮内妊娠が確認された女性を対象とした。本試験の主な選択基準は、スクリーニング来院時に 18～45 歳である女性（20 歳未満の女性については親（又は代諾者）の同意が必要）とし、ミフェプリストン投与の来院時に妊娠 63 日以下の正常な子宮内妊娠が確認された女性とした。

ミフェプリストン投与からミソプロストール逐次併用投与後 24 時間以内の人工妊娠中絶成功率（Clopper-Pearson の正確法）を表 1.8-1 に示す。本試験では、ミソプロストール投与後 24 時間以内の経腟超音波検査による胎嚢排出確認を人工妊娠中絶成功と定義した。

FAS 120 例において、人工妊娠中絶成功が成功した被験者は 112 例であり、主要評価項目のミフェプリストン投与からミソプロストール投与後 24 時間以内の人工妊娠中絶成功率は 93.3%（95%CI: 87.3-97.1%）であった（主解析、Clopper-Pearson の正確法）。当該人工妊娠中絶率は、閾値有効率 50%を上回り、人工妊娠中絶に対するミフェプリストンとミソプロストールの逐次併用投与の有効性が確認された。

また、Wald 法を用いた感度分析において人工妊娠中絶成功率及びその 95%CI は 93.3%（95%CI: 88.9-97.8%）であり、主解析と同様の結果が得られ、主要評価項目の人工妊娠中絶成功率における主解析の頑健性が示された。

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

また、ミフェプリストン投与からミソプロストール逐次併用投与後 24 時間以内に人工妊娠中

絶成功に至った被験者 112 例のうち 2 例は、ミフェプリストン投与後ミソプロストール投与前に人工妊娠中絶成功が認められており、それぞれミフェプリストン投与後 39.40 時間、ミフェプリストン投与後 45.10 時間に人工妊娠中絶成功に至った。ミフェプリストンの投与のみで人工妊娠中絶に至る被験者の割合は、海外でも報告されている被験者の割合と、特筆すべき違いは認められなかった。また、当該 2 例と他の被験者に特筆すべき人口統計学的特性及びその他の基準値の違いは認められなかった。

表 1.8-1　ミフェプリストン投与からミソプロストール逐次併用投与後 24 時間以内の人工妊娠中絶成功率：LP010 試験（FAS）

	N	n	割合	95% CI (正確法)
ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後 24 時間以内の人工妊娠中絶成功率	120	112	93.3	87.3, 97.1

N：被験者数（FAS）、n：人工妊娠中絶成功の被験者数
95%CI：Clopper-Pearson 正確信頼区間

以上のことから、類薬を参考に効能又は効果を「子宮内妊娠が確認された妊娠 63 日（妊娠 9 週 0 日）以下の者に対する人工妊娠中絶」とした。

1.8.1.3　効能又は効果に関連する注意（案）

効能又は効果（案）は、以下のとおり設定した。

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤投与前に経腟超音波検査を行い妊娠日数を確認し、ミフェプリストンの投与日が妊娠 63 日（9 週 0 日）を超えないよう投与すること。

5.2 異所性妊娠には、本剤投与により、有効性は期待できず、腹腔内出血等のおそれがあることから、本剤投与前の経腟超音波検査で子宮内妊娠を確認してから投与すること。また、子宮内妊娠を確認した場合であっても、稀に正所異所同時妊娠の場合があることから、本剤投与後は、正所異所同時妊娠の可能性も念頭に置いた管理（本剤の投与を受けた者への指導等）を行うこと。

1.8.1.4　設定根拠

効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠は、以下のとおりである。

5.1　国内で実施した「LPI 001 と LPI 002 の妊娠初期の人工妊娠中絶における有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検第 III 相試験（LP010 試験）」において、妊娠 63 日以下（ミフェプリストン投与日 Day 1 の時点で 63 日以下）の女性に対するミフェプリストン 200 mg 経口投与後、ミソプロストール 800 μg をバッカル投与する逐次併用投与の人工妊娠中絶の有効性及び安全性について検討した結果、高い人工妊娠中絶成功率が得られ、忍容性も良好であること確認された。

また、WHO が発行している「安全な中絶 － 医療保険システムのための技術及び政策の手引き（Safe abortion: technical and policy guidance for health systems」第 2 版（（以下、WHO 手引き）では、ミフェプリストンとミソプロストールを用いた人工妊娠中絶が推奨されており、ミフェプリストンは常に 200 mg 経口投与し、ミソプロストー

ル 800 μg をバッカル投与する人工妊娠中絶では妊娠 63 日までが対象となっている。以上のことから妊娠 63 日（9 週 0 日）以下の女性を対象とした。また、本剤投与に際して、妊娠日数は、患者選択に重要であり、経腟超音波検査で確認することとした。

5.2 ミフェプリストンは、プロゲステロン受容体拮抗薬であり、強力な抗プロゲステロン作用により、妊娠の維持に必要な子宮内膜や子宮筋のプロゲステロンの作用を阻害する。一方、ミソプロストールはプロスタグランジン E_1 誘導体であり、子宮収縮作用を有しており、ミフェプリストン及びミソプロストールを逐次併用投与することにより人工妊娠中絶の成功率が高まる。したがって、異所性妊娠の患者（診断が確定している患者）及びその疑いのある患者に対しては、本剤は効果が期待できないことから、設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

用法及び用量（案）は、以下のとおり設定した。

6. 用法及び用量

ミフェプリストン錠 1 錠（ミフェプリストンとして 200 mg）を経口投与し、その 36～48 時間後の状態に応じて、ミソプロストールバッカル錠 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。

1.8.2.2 設定根拠

妊娠 63 日以下の日本人女性に対するミフェプリストンとミソプロストールの逐次併用投与による人工妊娠中絶における推奨用法及び用量については、WHO により推奨され海外で広く使用されている用法及び用量が「ミフェプリストン 200 mg を経口投与し、その 24～48 時間後にミソプロストール 800 μg を口腔内投与する。」であること、本剤に含まれる各薬剤の海外で承認されている用法及び用量、ミフェプリストンの臨床薬理試験 LPI 001-02 試験、ミソプロストールの臨床薬理試験 LPI 002-02 試験、並びにミフェプリストンとミソプロストールの逐次併用投与による人工妊娠中絶の有効性及び安全性を検討した LP010 試験の結果を踏まえて設定した。

LPI 001-02 試験では、ミフェプリストン 50、100 及び 200 mg を単回経口投与時の血漿中ミフェプリストン未変化体濃度、血漿中ミフェプリストン代謝物濃度プロファイルは日本人と白人で大きく異ならなかった。また、LPI 002-02 試験でも、ミソプロストール 200、400 及び 800 μg を単回バッカル投与した際の血漿中ミソプロストール酸濃度プロファイルは日本人と白人で同様であった。また、日本人及び白人ともに C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は、用量増加に伴い増加した。

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

ミフェプリストンとミソプロストールの投与間隔については、妊娠の初期の女性を対象に、ミフェプリストン 25 mg を 1 日 2 回 4 日間投与し、その最初の投与から 24、36、48 又は 72 時間後に 16-phenoxy-PGE_2（0.05、0.10、0.15、0.20 及び 0.25 mg 漸増投与）を筋肉内投与したときの子宮内圧を検討した臨床試験において、子宮内圧の上昇効果は、ミフェプリストン投与 24 時間後の

16-phenoxy-PGE_2 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-PGE_2 投与で最大に達した。また、非妊娠ブタの摘出子宮を用いた *in vitro* の検討において PGE_1 と PGE_2 による子宮収縮のパターンに大きな違いはないことを踏まえ、PGE_1 誘導体であるミフェプリストン投与 24 時間後のミソプロストール投与で子宮収縮作用が得られ、36～48 時間後のミソプロストール投与で子宮収縮作用が最大になると考えた。なお、海外で実施されている臨床試験では、その医療環境下における利便性も考慮して、24～48 時間と規定しているものも多く、WHO 手引きでも 24～48 時間の投与間隔が推奨されているが、国内の医療環境では、ミフェプリストンとミソプロストールの投与許容期間がある程度狭くても、人工妊娠中絶を行う上で支障が生じる懸念は小さいと考え、本剤の有効性を最大限に発揮できる投与間隔として、ミフェプリストンとミソプロストールの投与間隔を 36～48 時間と設定した。

LP010 試験では、妊娠 63 日以下の人工妊娠中絶を希望する日本人女性に対し、ミフェプリストン 200 mg を単回経口投与し、その 36～48 時間後にミソプロストール 800 μg を単回バッカル投与した結果、主要評価項目のミフェプリストン投与からミソプロストール投与後 24 時間以内の人工妊娠中絶成功率は 93.3%（95%CI: 87.3-97.1%）であり（Clopper-Pearson の正確法）、ミフェプリストンとミソプロストールの逐次併用投与による人工妊娠中絶の有効性が確認された。さらに、Kaplan-Meier 法により推定したミフェプリストン投与後 360 時間の人工妊娠中絶成功率は 93.8%（95%CI: 86.8-97.1%）であり、海外試験で報告されている投与後 7～21 日の人工妊娠中絶成功率と同程度であった。ミフェプリストン及びミソプロストールの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能であった。

以上のミフェプリストンとミソプロストールの逐次併用投与による人工妊娠中絶の有効性及び安全性を検討した LP010 試験、並びにミフェプリストン及びミソプロストールの臨床薬理試験の LPI 001-02 試験及び LPI 002-02 試験の結果を踏まえ、日本人を対象とした薬剤による人工妊娠中絶における用法及び用量は、WHO により推奨され海外で広く使用されている用法及び用量を参考に、また、ミフェプリストン投与後、ミソプロストール投与前までに胎嚢排出が認められた場合には、ほとんどの場合、処置は必要なく、経過観察により子宮内の遺残は自然に排出されるが、ミソプロストールの投与の要否は患者の状態に応じて検討することが望ましいことから「ミフェプリストンとして 1 回 200 mg を経口投与し、その 36～48 時間後に、患者の状態に応じて、ミソプロストールとして 1 回 800 μg を左右の臼歯の歯茎と頬の間に 2 錠ずつ 30 分間静置する。30 分間静置した後、口腔内にミソプロストールの錠剤が残った場合には飲み込む。」と設定した。

1.8.2.3　用法及び用量に関連する注意（案）

用法及び用量に関連する注意（案）は、以下のとおりである。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 ミフェプリストンの経口投与、ミソプロストールの口腔内への静置は、母体保護法指定医師による確認の下で行うこと。

7.2 ミフェプリストン投与後からミソプロストール投与までの間に胎嚢の排出が認められた場合、子宮内容物の遺残の状況を踏まえて、ミソプロストールの投与の要否を検討すること。

7.3 本剤の投与を受ける者に対して、本剤投与後の胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の子宮出血の状況について説明するとともに、本剤による人工妊娠中絶の成否を確認するために、ミソプロストール投与後、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められたときに来院させ、

超音波検査により胎嚢の排出の有無を確認すること。なお、そのような子宮出血が確認されない場合であっても、遅くともミソプロストール投与後 1 週間を目途に来院させ、超音波検査により胎嚢の排出の有無を確認すること。本剤による人工妊娠中絶が達成されなかった場合は、ミフェプリストンやミソプロストールの追加投与は行わず、外科的処置を考慮すること。［8.3.3、8.3.5、17.1.1 参照］

1.8.2.4 設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠は、以下のとおりである。

7.1 母体保護法において、人工妊娠中絶は母体保護法指定医師のみが実施できるとされていることに則り設定した。

7.2 国内第Ⅲ相試験において、ミフェプリストン投与後、ミソプロストール投与前に人工妊娠中絶成功に至った被験者の割合は、1.7%（2/120 例）であった。ミソプロストールを投与する前の胎嚢排出は稀であり、2%前後の症例に発生すると考えられる。ほとんどの場合、処置は必要なく、経過観察により子宮内の遺残は自然に排出されるが、子宮内容物の遺残がある可能性があり、子宮内遺残物の排出を促すためにはミソプロストールの投与も可能とし、胎嚢だけでなく子宮内遺残物の排出が確認されたと医師が判断した場合には、ミソプロストールを投与しないことも選択可能とした。したがって、ミソプロストールの投与の要否は患者の状態に応じて検討することが望ましいことから、設定した。

7.3 国内第 III 相試験において、ミソプロストール投与後 24 時間以内の人工妊娠中絶成功率は 93.3%（112 例/120 例：ミフェプリストン投与後に人工妊娠中絶成功した 2 例を含む）であった。また、ミソプロストール投与後 4 時間以内に胎嚢排出が確認された被験者は 63.3%（76 例/120 例）、8 時間以内に胎嚢排出が確認された被験者は 90.0%（108 例/120 例）であった。

胎嚢排出後前後の子宮出血の時間的推移は、胎嚢排出確認前 4～8 時間の modified PBAC スコアの平均値（±SD）は 3.4±9.11（109 例、範囲：0～67、中央値：1.0）と、出血量は少なく、胎嚢排出確認前 0～4 時間では、27.3±27.26（116 例、範囲：0～186、中央値：22.5）と出血量は最も多い結果であった。胎嚢排出確認後 0～4 時間では 21.9±21.04（105 例、範囲：1～135、中央値：15.0）であり、その後、徐々に減少した。

本剤による人工妊娠中絶においては、本剤の投与を受ける者に対して、本剤投与後の胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の子宮出血の状況について説明することが重要であること、また、本剤による人工妊娠中絶の成否を確認する必要があることから、企業中核安全性情報を参考に設定した。

また、世界保健機関（WHO）が作成した「安全な中絶−医療保険システムにおける技術及び政策の手引き−（Safety Abortion: Technical and Policy Guidance of Health Systems, Second Edition）」（第 2 版）の中で、ミフェプリストン 200 mg とミソプロストール 800 μg を逐次投与して人工妊娠中絶が不成功だった場合に、妊娠 63 日（9 週 0 日）以下の妊婦においてはミソプロストールを再度投与するか外科的中絶を行うか選択できるとしている。しかしながら、国内第Ⅲ相試験において、ミフェプリストン錠

200 mg とミソプロストールバッカル錠 800 μg（200 μg×4 錠）の逐次併用投与が成功確率の高い人工妊娠中絶法であることが示され、これら 2 剤を同梱したパック製剤を提供する。したがって、妊娠 63 日（9 週 0 日）以下の者が、本剤投与後に、人工妊娠中絶が未達成であった場合においては、ミソプロストールの追加投与は行わず、外科的処置を考慮することとした。

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　警告

1.8.3.1.1　警告（案）

警告（案）は以下のとおり設定した。

1. 警告

1.1 本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち、本剤の危険性（重度の子宮出血や感染症）及び有効性（中絶が達成されない場合があることやそのときの処置を含む）、並びに本剤投与時に必要な対応（本剤投与の適否や人工妊娠中絶の成否を確認するための来院、異常が認められた場合の対応方法等）を本剤の投与を受ける者に十分に説明し、同意を得てから本剤の投与を開始すること。［8.3 参照］

1.2 本剤投与後に、失神等の症状を伴う重度の子宮出血が認められることがあり、外科的処置や輸血が必要となる場合がある。また、重篤な子宮内膜炎が発現することがあり、海外では、敗血症、中毒性ショック症候群に至り死亡した症例が報告されていることから、緊急時に適切な対応が取れる体制（異常が認められた場合に本剤の投与を受けた者からの連絡を常に受ける体制や他の医療機関との連携も含めた緊急時の体制）の下で本剤を投与すること。［8.1、8.3.6、8.3.8、11.1.1、11.1.2 参照］

1.8.3.1.2　警告（案）の設定根拠

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

1.2　本剤投与後の重度の子宮出血について、海外では、失神が生じた症例、救急搬送、外科的処置、輸血が必要となった症例があったこと、及び本剤投与後の感染症について、海外市販後において敗血症に至り死亡した症例が報告されていること等を踏まえ、緊急時に適切な対応が取れる体制（異常が認められた場合に患者からの連絡を常に受ける体制や他の医療機関との連携も含めた緊急時の体制）の下で本剤を投与することが必要であることから、企業中核安全性情報を参考に設定した。

1.8.3.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

1.8.3.2.1　禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）

禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）は、以下のとおり設定した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

2.2 プロスタグランジン E_1 誘導体製剤に対し過敏症の既往歴のある者

2.3 ポルフィリン症の患者［ミフェプリストン投与により、症状が悪化するおそれがある。］

2.4 全身性又は吸入の副腎皮質ステロイドを投与中でそれらの効果の減弱による状態の悪化や離脱症状の発現が懸念される患者［ミフェプリストン投与により、副腎皮質ステロイドの効果が減弱するおそれがある。］

2.5 出血性疾患及びその疑いのある者［重度の子宮出血のおそれがある。］［11.1.1 参照］

2.6 抗凝固薬（ワルファリンカリウム、ダビガトランエテキシラート、メタンスルホン酸塩、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバントシル酸塩）を投与中の患者［10.1 参照］

2.7 抗血小板薬（アスピリン、アスピリン含有製剤、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、プラスグレル塩酸塩、チカグレロル、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩）を投与中の患者［10.1 参照］

2.8 強い及び中程度の CYP3A 誘導剤（リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ含有食品、フェノバルビタール、ボセンタン、エファビレンツ、ダブラフェニブ、エトラビリン、ロルラチニブ、プリミドン、ソトラシブ）を投与中の者［10.1 参照］

2.9 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1 参照］

1.8.3.2.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）の設定根拠

2.1 本剤の成分による過敏症の既往歴のある者に本剤を投与した場合、過敏症反応を起こす可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。

2.2 プロスタグランジン E_1 誘導体製剤による過敏症の既往歴のある者に本剤を投与した場合、過敏症反応を起こす可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。

2.3 ポルフィリン症の患者は、ミフェプリストン投与により症状が悪化するおそれがあるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

2.4 ミフェプリストン投与により、副腎皮質ステロイドの効果が減弱するおそれがあるため、全身性又は吸入の副腎皮質ステロイドを投与中の患者においてはステロイドの効果の減弱による状態の悪化や離脱状態の発現が懸念されるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

2.5 本剤の投与により子宮出血が発現するが、重度の子宮出血のおそれがあるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

2.6 抗凝固薬との併用により、本剤による子宮出血の程度が悪化するおそれがあるため、併用しないように、企業中核安全性情報を参考に設定した。

2.7 抗血小板薬との併用により、本剤による子宮出血の程度が悪化するおそれがあるた

め、併用しないように、企業中核安全性情報を参考に設定した。

2.8 強い及び中程度の CYP3A 誘導剤はミフェプリストンの血中濃度を低下させ、有効性が減弱するおそれがあるため、併用しないように、企業中核安全性情報を参考に設定した。

2.9 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした臨床試験は実施していないが、血漿中非結合形ミフェプリストン濃度が増加することが推定されるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

1.8.3.3 重要な基本的注意

1.8.3.3.1 重要な基本的注意（案）

重要な基本的注意（案）は、以下のとおり設定した。

8. 重要な基本的注意

8.1 緊急時に適切な対応が取れる体制（異常が認められた場合に本剤の投与を受けた者からの連絡を常に受ける体制や他の医療機関との連携も含めた緊急時の体制）の下で本剤を投与すること。［1.2 参照］

8.2 本剤投与後に下腹部痛があらわれることから、必要に応じて鎮痛剤を投与すること。［17.1.1 参照］

8.3 本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち、本剤の投与を受ける者に以下の点を十分に説明し、同意を得てから本剤の投与を開始すること。［1.1 参照］

8.3.1 ミフェプリストン、ミソプロストールの投与に際しては、本剤の処方医療機関に来院する必要があること。

8.3.2 異常時には、本剤の処方医療機関に連絡すること。また、緊急時に医療機関に速やかに来院できるようにする必要があること。

8.3.3 本剤により子宮出血があらわれ、一定期間継続する可能性があること、及び本剤投与後の胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の子宮出血の状況。人工妊娠中絶の成否等を超音波検査で確認する必要があることから、ミソプロストール投与後、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められたときに本剤の処方医療機関に来院が必要であること。なお、そのような子宮出血が認められない場合であっても、遅くとも 1 週間を目途に本剤の処方医療機関に来院が必要であること。［7.3、17.1.1 参照］

8.3.4 本剤により下腹部痛があらわれること、及び本剤投与後の胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の下腹部痛の状況。また、鎮痛剤投与では管理が困難な異常な痛みが継続する場合には、正所異所同時妊娠の可能性もあること等から、速やかに本剤の処方医療機関に連絡すること。［17.1.1 参照］

8.3.5 一定程度の下腹部痛や出血が発現しても中絶が達成されているとは限らないことから、自己判断せずに規定の来院を遵守する必要があること。［7.3、17.1.1 参照］

8.3.6 本剤投与後、まれに重度の子宮出血があらわれることがあり、失神に至った症例も報告されているので、目安として夜用生理用ナプキンを 1 時間に 2 回以上交換するような出血が 2 時間以上続く場合には、速やかに本剤の処方医療機関に連絡すること。［1.2、11.1.1 参照］

8.3.7 失神を伴う子宮出血が発現する可能性があることから、自動車の運転等危険を伴う機械

の操作を行う場合は十分に注意すること。［11.1.1 参照］

8.3.8 本剤投与後一定期間経過した後でも、子宮内膜炎等の感染症があらわれることがあり、敗血症等の致死的な感染症も報告されているので、発熱、悪寒、倦怠感、腟からの異常な分泌物等の感染症が疑われる症状が認められた場合には、速やかに本剤の処方医療機関に連絡すること。［1.2、11.1.2 参照］

8.3.9 本剤には、先天異常のリスクを有する薬剤が含まれること（海外では、ミフェプリストンやミソプロストールの投与を受けた妊婦の児において先天異常の報告等がある）。［9.5 参照］

8.3.10 本剤を用いた人工妊娠中絶が達成されなかった場合は、外科的処置が考慮されること。

8.3.11 本剤による人工妊娠中絶では、胎嚢が排出されても子宮内容物が遺残することがあるが、その場合に、必ず子宮内容物を除去する手術が行われるものではないこと。

8.4 子宮内避妊用具（IUD）又はレボノルゲストレル放出子宮内システム（IUS）を装着している場合は、本剤の効果が得られないおそれや子宮損傷のおそれがあるため、本剤投与前に IUD 又は IUS を除去すること。

8.5 本剤投与前に Rh 式血液型を確認し、Rh（D）陰性の者の場合には必要に応じて感作予防のための処置を行うこと。

1.8.3.3.2 重要な基本的注意（案）の設定根拠

8.1 本剤投与後の重度の子宮出血について、海外では、失神が生じた症例、救急搬送、外科的処置、輸血が必要となった症例があったこと、及び本剤投与後の感染症について、海外市販後において敗血症に至り死亡した症例が報告されていること等を踏まえ、緊急時に適切な対応が取れる体制（異常が認められた場合に患者からの連絡を常に受ける体制や他の医療機関との連携も含めた緊急時の体制）の下で本剤を投与することが必要であることから、企業中核安全性情報を参考に設定した。

8.2 国内第Ⅲ相試験において、全ての被験者で下腹部痛が認められたこと、及び当該試験では、殆どの被験者でミソプロストール投与日のミソプロストール投与前に鎮痛剤が投与されており、下腹部痛は一般的に月経痛に用いられる鎮痛剤で管理可能であったことから、設定した。

8.3 本剤の有効性、安全性を確保するために重要な情報（来院日、異常時、緊急時に対応するための連絡方法、本剤による治療に伴う出血等のリスク及び医療機関に連絡する際の目安、人工妊娠中絶不成功のリスク、人工妊娠中絶が不成功で妊娠の継続を希望した場合の胎児へのリスク）について、治療に先立ち、患者に十分説明し同意を得てから投与が開始されることが必要であるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

8.3.1 母体保護法において、人工妊娠中絶は母体保護法指定医師のみが実施できるとされており、本剤の投与を受ける者は処方医療機関を受診する必要があることから、設定した。

8.3.2 本剤（ミフェプリストン、ミソプロストール）投与後の対応の緊急性の判断は母体保護法指定医師等の医療従事者によること、及び緊急と判断された場合に速やかに適切な処置が受けられる状況が必要と考えることから、設定した。

8.3.3　人工妊娠中絶の成否等を超音波検査で確認する必要があること及び一定程度の出血が発現しても中絶が成功しているとは限らないことから、ミソプロストール投与後胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められたときに来院が必要であること。なお、そのような子宮出血が確認されない場合であっても、遅くとも 1 週間を目途に来院し、超音波検査により胎嚢排出を確認することが必要であることから、企業中核安全性情報を参考に設定した。

8.3.4　国内第Ⅲ相試験において、全ての被験者で下腹部痛が認められたこと、及び鎮痛剤投与では管理が困難な異常な痛みが継続する場合には、正所異所同時妊娠の可能性もあること等を踏まえ、安全確保の観点から設定した。

8.3.5　人工妊娠中絶の成否等を超音波検査で確認する必要があること及び一定程度の下腹部痛や出血が発現しても中絶が成功しているとは限らないことから、企業中核安全性情報を参考に設定した。

8.3.6　国内第Ⅲ相試験において、全ての被験者で子宮出血が認められた。また、海外においてまれに重度の子宮出血があらわれることがあり、失神に至った症例も報告されていることから、企業中核安全性情報を参考に、医療機関に連絡する目安を示した。

8.3.7　本剤投与後の子宮出血に関連して失神に至った症例も報告されていることを踏まえ、本剤投与に際して、安全確保の観点から、本剤の投与を受ける者に説明される必要があることから、本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち患者に説明する事項等に関する注意喚起を設定した。

8.3.8　国内第Ⅲ相試験において、副作用として報告された「感染症」はなかった。一方、海外では敗血症、中毒性ショック症候群が発現し、死亡例が報告されていることから、企業中核安全性情報を参考に設定した。

8.3.9　海外では、ミフェプリストンやミソプロストールの投与を受けた妊婦の児において先天異常の報告等があることから、設定した。

8.3.10　国内第Ⅲ相試験において、ミフェプリストン錠 200 mg とミソプロストールバッカル錠 800 μg（200 μg×4 錠）の逐次併用投与が成功率の高い人工妊娠中絶法であることが示され、これら 2 剤を同梱したパック製剤を提供する。したがって、妊娠 63 日（9 週 0 日）以下の者が本剤を用いた人工妊娠中絶が達成されなかった場合は、外科的処置が考慮されることとした。

8.3.11　国内第Ⅲ相試験において、ミフェプリストン投与後、ミソプロストール投与前に人工妊娠中絶成功に至った被験者の割合は、1.7%（2/120 例）であった。ミソプロストールを投与する前の胎嚢排出は稀であり、2%前後の症例に発生すると考えられる。ほとんどの場合、処置は必要なく、経過観察により子宮内の遺残は自然に排出されるが、子宮内容物の遺残がある可能性があり、子宮内遺残物の排出を促すためにはミソプロストールの投与も可能とし、胎嚢だけでなく子宮内遺残物の排出が確認されたと医師が判断した場合には、ミソプロストールを投与しないことも選択可能とした。

8.4　子宮内避妊用具（IUD）又はレボノルゲストレル放出子宮内システム（IUS）を装着している状態で本剤を投与すると、ミソプロストールの子宮収縮作用が妨げられ本剤の効果が得られないおそれがあること、及びミソプロストールの子宮収縮作用により子宮損傷のおそれがあるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

8.5　本剤による人工妊娠中絶の過程で Rh（D）陰性の者が D 抗原に感作された場合の次回以降の妊娠分娩に及ぼす影響に鑑み、企業中核安全性情報を参考に設定した。

1.8.3.4　特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.3.4.1　合併症・既往歴等のある患者（案）

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度の貧血のある患者

本剤の投与の適否を慎重に判断すること。本剤の投与により子宮出血が発現し、貧血が悪化するおそれがある。

1.8.3.4.2　合併症・既往歴等のある患者（案）の設定根拠

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

1.8.3.4.3　肝機能障害患者（案）

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）のある患者

投与しないこと。血漿中非結合形ミフェプリストン濃度が増加することが推定される。［2.9、16.6.1 参照］

1.8.3.4.4　肝機能障害患者（案）の設定根拠

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした臨床試験は実施していないが、血漿中非結合形ミフェプリストン濃度が増加することが推定されるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

1.8.3.4.5　妊婦（案）

9.5 妊婦

本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち、本剤の投与を受ける者に対して、以下の内容を説明すること。[8.3.9 参照]

・海外において、ミフェプリストンやミソプロストールの投与を受けた妊婦の児について先天異常の報告があること。

・ミフェプリストンの妊娠動物（マウス、ラット及びウサギ）への反復投与試験（催奇形性試験）では、ミフェプリストンの薬効（妊娠中絶作用）のため、臨床等価用量を超える投与量での検討は実施していない。

1.8.3.4.6　妊婦（案）の設定根拠

本剤による人工妊娠中絶が未達成で、本剤の投与を受ける者が妊娠の継続を希望した場合のデータは限られている。ミフェプリストンによる先天異常は明確になっていないが、海外において、

服用した妊婦に先天異常の報告があることから記載した。ミソプロストールについては、海外の論文において先天異常のリスクが増加するという報告があるため記載した。

ミフェプリストンの妊娠動物（マウス、ラット及びウサギ）への反復投与試験（催奇形性試験）では、ミフェプリストンの薬効（妊娠中絶作用）のため、臨床等価用量を超える投与量での検討は実施できていないが、胎児奇形の発現は認められなかった。企業中核安全性情報を参考に設定した。

1.8.3.4.7　　授乳婦（案）

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ミフェプリストン及びミソプロストールではヒトで乳汁中への移行が報告されている。［16.3.2 参照］

1.8.3.4.8　　授乳婦（案）の設定根拠

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

1.8.3.5　　相互作用

1.8.3.5.1　　相互作用（案）

相互作用（案）は、以下のとおり設定した。

10 相互作用

＜ミフェプリストン錠＞

ミフェプリストンは主として CYP3A で代謝される。また、ミフェプリストンは CYP3A の阻害剤である。［16.4.1、16.7.3 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固薬 ワルファリンカリウム（ワーファリン） ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩（プラザキサ） リバーロキサバン（イグザレルト） アピキサバン（エリキュース） エドキサバントシル酸塩（リクシアナ）［2.6 参照］	これら薬剤との併用により、ミフェプリストン及びミソプロストールによる子宮出血の程度が悪化するおそれがあるので、併用しないこと。	これら薬剤の抗凝固作用により出血が増強するおそれがある。
抗血小板薬 アスピリン（バイアスピリン、アスピリン） アスピリン含有製剤（バファリン、コンプラビン配合錠、タケ	これら薬剤との併用により、ミフェプリストン及びミソプロストールによる子宮出血の程度が悪化するおそれがあるので、併用しないこと。	これら薬剤の抗血小板凝集抑制作用により出血が増強するおそれがある。

ルダ配合錠） チクロピジン塩酸塩（パナルジン） クロピドグレル硫酸塩（プラビックス） プラスグレル塩酸塩（エフィエント） チカグレロル（ブリリンタ） シロスタゾール（プレタール） イコサペント酸エチル（エパデール） ベラプロストナトリウム（ドルナー） サルボグレラート塩酸塩（アンプラーグ）［2.7 参照］		
強い及び中程度の CYP3A 誘導薬 リファンピシン（リファジン） リファブチン（ミコブティン） カルバマゼピン(テグレトール) フェニトイン(アレビアチン等) セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、デキサメタゾン、フェノバルビタール（フェノバール）、ボセンタン（トラクリア）、エファビレンツ（ストックリン）、ダブラフェニブ（タフィンラー）、エトラビリン（インテレンス）、ロルラチニブ（ローブレナ）、プリミドン（プリミドン）、ソトラシブ(ルマケラス)［2.8、16.7.2 参照］	ミフェプリストンの血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤の影響がなくなるまで本剤を投与しないこと。	CYP3A を強く誘導することにより、ミフェプリストンの代謝が著しく亢進され、ミフェプリストンの血漿中濃度が著しく低下するおそれがある。

10.2 相互作用（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール（錠剤及び注射剤:国内未承認）、イトラコナゾール、エリスロマイシン、グレープフルーツジュース等［16.7.1 参照］	ミフェプリストンの血漿中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を阻害するため、ミフェプリストンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。
弱い CYP3A 誘導剤 モダフィニル等	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。	これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を誘導するため、ミフェプリストンの血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 アトルバスタチン、ロバスタチン ベンゾジアゼピン系薬剤 トリアゾラム、ミダゾラム等 抗精神病薬 ハロペリドール、クエチアピン、	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	ミフェプリストンは CYP3A を不可逆的に阻害するため、CYP3A の基質となる薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

ルラシドン等 ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤 ニフェジピン、ニソルジピン等 シクロスポリン等		
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン等	副腎皮質ステロイド療法の有効性が低下する可能性がある。	ミフェプリストンの抗グルココルチコイド作用が副腎皮質ステロイド剤の効果に影響を与える可能性がある。
マグネシウム含有制酸剤 水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム等	ミソプロストール投与により、下痢が発現しやすくなる。	ミソプロストールは、小腸の蠕動運動を亢進させ、小腸からの水・Na の吸収を阻害し、下痢を生じさせる。 マグネシウム含有制酸剤には緩下作用があるので、両者の併用で下痢が発現しやすくなる。

1.8.3.5.2 相互作用（案）の設定根拠

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

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

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

また、薬物間相互作用臨床試験により、CYP3A 阻害剤のイトラコナゾール、CYP3A 誘導剤のリファンピシンにより、ミフェプリストンの血漿中濃度がそれぞれ増加、減少することが明らかになったため、CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤との相互作用について設定した。さらに、*In Vitro* の代謝酵素阻害試験により、ミフェプリストンは CYP3A に対して不可逆的な酵素阻害作用があることが認められたため、CYP3A の基質となる薬剤との相互作用について、企業中核安全性情報を参考に設定した。

一方で、薬理試験によりミフェプリストンは副腎皮質ステロイド受容体に親和性を有し、副腎皮質ステロイド療法の有効性が低下する可能性があるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

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

1.8.3.6 副作用

1.8.3.6.1 重大な副作用（案）

11.1 **重大な副作用**
11.1.1 **重度の子宮出血**（0.8%）
本剤投与後は子宮出血があらわれるが、まれに重度の子宮出血があらわれることがあり、失神に至った症例も報告されている。また、子宮出血が持続した場合、失血性貧血（0.8%）があら

われることがある。異常が認められた場合には、外科的処置や輸血等も含め適切な処置を検討すること。［1.2、2.5、8.3.6、8.3.7 参照］

11.1.2 感染症（頻度不明）
子宮内膜炎等の感染症があらわれることがあり、敗血症、中毒性ショック症候群等の致死的な症例も報告されている。［1.2、8.3.8 参照］

11.1.3 重度の皮膚障害（頻度不明）
ミフェプリストン投与後に、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、急性汎発性発疹膿疱症（Acute Generalised Exanthematous Pustulosis：AGEP）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.4 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）
ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、ふるえ等）があらわれることがある。

11.1.5 脳梗塞（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、狭心症（頻度不明）
ミソプロストールとの因果関係が否定できない脳梗塞、心筋梗塞及び狭心症の報告がある。

1.8.3.6.2 重大な副作用（案）の設定根拠

本剤投与後は子宮出血があらわれるが、まれに重度の子宮出血があらわれることがあり、失神に至った症例も報告されている。また、子宮出血が持続した場合には、失血性貧血があらわれることがあるため、異常が認められた場合には、必要に応じて外科的処置や輸血も含め適切な処置を考慮する必要がある。本剤の国内第Ⅲ相試験においても、副作用として子宮出血が 1 例、失血性貧血が 1 例発現している。企業中核安全性情報を参考に設定した。

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

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

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、ふるえ等）があらわれることがあるため、企業中核安全性情報を参考に設定した。

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

1.8.3.6.3 その他の副作用（案）

11.2 その他の副作用

	10% 以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下腹部痛[注)]、嘔吐、下痢	悪心	腹部不快感、腹痛、上腹部痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱、悪寒	倦怠感	疲労
神経系障害			振戦	頭痛、浮動性めまい、
生殖系及び乳房障害				子宮痙攣、乳房圧痛
血管障害				ほてり、低血圧
皮膚及び皮下組織障害				皮疹、そう痒症、蕁麻疹様反応
筋骨格系及び結合組織障害				筋痙縮

注）：臨床試験では、より強い鎮痛剤の使用が必要になったもの又は治験担当医師が異常な痛みと判断したもののうち、因果関係が否定できないものを下腹部痛の副作用とした。

1.8.3.6.4　その他の副作用（案）の設定根拠

国内第Ⅲ相試験の結果に基づき、発現した副作用について、該当する頻度の欄に設定した。また、本剤の企業中核安全性情報及びグローバル安全性情報データベースに集積した本剤の症例情報を参考に有害事象を頻度不明の欄に設定した。なお、下腹部痛については、本剤を投与された全例で発現し、経験したことのない最大の痛み（NRS 10）と評価する者が一定数認められたことを踏まえ、算出根拠を記載した。

1.8.3.7　適用上の注意

1.8.3.7.1　薬剤交付時の注意（案）

薬剤交付時の注意（案）は、以下のとおり設定した。

14.1 薬剤交付時の注意

〈ミフェプリストン〉

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して使用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。]

14.2 薬剤投与時の注意

〈ミソプロストール〉

ミソプロストールバッカル錠は、有効成分を口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、噛んだり、舐めたりしないこと。

1.8.3.7.2　薬剤交付時の注意（案）の設定根拠

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

1.8.4　添付文書案

●年●月作成（第１版）

貯　　法：室温・遮光保存
有 効 期 間：2年

人工妊娠中絶用製剤

日本標準商品分類番号
872499

承認番号	－
販売開始	－

メフィーゴ®パック

MEFEEGO® Pack

ミフェプリストン錠、ミソプロストールバッカル錠

処方箋医薬品；注意－医師等の処方箋により使用すること
本剤は母体保護法指定医師のみが使用すること

1. 警告

1.1本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち、本剤の危険性（重度の子宮出血や感染症）及び有効性（中絶が達成されない場合があることやそのときの処置を含む）、並びに本剤投与時に必要な対応（本剤投与の適否や人工妊娠中絶の成否を確認するための来院、異常が認められた場合の対応方法等）を本剤の投与を受ける者に十分に説明し、同意を得てから本剤の投与を開始すること。［8.3参照］

1.2本剤投与後に、失神等の症状を伴う重度の子宮出血が認められることがあり、外科的処置や輸血が必要となる場合がある。また、重篤な子宮内膜炎が発現することがあり、海外では、敗血症、中毒性ショック症候群に至り死亡した症例が報告されていることから、緊急時に適切な対応が取れる体制（異常が認められた場合に本剤の投与を受けた者からの連絡を常に受ける体制や他の医療機関との連携も含めた緊急時の体制）の下で本剤を投与すること。［8.1、8.3.6、8.3.8、11.1.1、11.1.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者
2.2 プロスタグランジンE_1誘導体製剤に対し過敏症の既往歴のある者
2.3 ポルフィリン症の患者［ミフェプリストン投与により、症状が悪化するおそれがある。］
2.4 全身性又は吸入の副腎皮質ステロイドを投与中でそれらの効果の減弱による状態の悪化や離脱症状の発現が懸念される患者［ミフェプリストン投与により、副腎皮質ステロイドの効果が減弱するおそれがある。］
2.5 出血性疾患及びその疑いのある者［重度の子宮出血のおそれがある。］［11.1.1参照］
2.6 抗凝固薬（ワルファリンカリウム、ダビガトランエテキシラート、メタンスルホン酸塩、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバントシル酸塩）を投与中の患者［10.1参照］
2.7 抗血小板薬（アスピリン、アスピリン含有製剤、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、プラスグレル塩酸塩、チカグレロル、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩）を投与中の患者［10.1参照］
2.8 強い及び中程度のCYP3A誘導剤（リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ含有食品、フェノバルビタール、ボセンタン、エファビレンツ、ダブラフェニブ、エトラビリン、ロルラチニブ、プリミドン、ソトラシブ）を投与中の者［10.1参照］
2.9 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者［9.3.1参照］

3. 組成・性状

本剤は2製剤を同梱したものであり、1包装単位にミフェプリストン錠は1錠、ミソプロストールバッカル錠は4錠が含まれる。各々の組成・性状は以下のとおりである。

3.1 組成

表示名	メフィーゴ®パック 1剤目 ミフェプリストン錠 200 mg
有効成分	1錠中ミフェプリストン 200 mg
添加剤	トウモロコシデンプン、ポビドン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

表示名	メフィーゴ®パック 2剤目 ミソプロストールバッカル錠 200 μg
有効成分	1錠中ミソプロストール 200 μg
添加剤	ヒプロメロース、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、硬化油

3.2 製剤の性状

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

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

外形	

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤投与前に経腟超音波検査を行い妊娠日数を確認し、ミフェプリストンの投与日が妊娠63日（9週0日）を超えないよう投与すること。

5.2 異所性妊娠には、本剤投与により、有効性は期待できず、腹腔内出血等のおそれがあることから、本剤投与前の経腟超音波検査で子宮内妊娠を確認してから投与すること。また、子宮内妊娠を確認した場合であっても、稀に正所異所同時妊娠の場合があることから、本剤投与後は、正所異所同時妊娠の可能性も念頭に置いた管理（本剤の投与を受けた者への指導等）を行うこと。

6. 用法及び用量

ミフェプリストン錠1錠（ミフェプリストンとして200 mg）を経口投与し、その36～48時間後の状態に応じて、ミソプロストールバッカル錠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. 用法及び用量に関連する注意

7.1ミフェプリストンの経口投与、ミソプロストールの口腔内への静置は、母体保護法指定医師による確認の下で行うこと。

7.2ミフェプリストン投与後からミソプロストール投与までの間に胎嚢の排出が認められた場合、子宮内容物の遺残の状況を踏まえて、ミソプロストールの投与の要否を検討すること。

7.3 本剤の投与を受ける者に対して、本剤投与後の胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の子宮出血の状況について説明するとともに、本剤による人工妊娠中絶の成否を確認するために、ミソプロストール投与後、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められたときに来院させ、超音波検査により胎嚢の排出の有無を確認すること。なお、そのような子宮出血が確認されない場合であっても、遅くともミソプロストール投与後 1 週間を目途に来院させ、超音波検査により胎嚢の排出の有無を確認すること。本剤による人工妊娠中絶が達成されなかった場合は、ミフェプリストンやミソプロストールの追加投与は行わず、外科的処置を考慮すること。［8.3.3、8.3.5、17.1.1参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 緊急時に適切な対応が取れる体制（異常が認められた場合に本剤の投与を受けた者からの連絡を常に受ける体制や他の医療機関との連携も含めた緊急時の体制）の下で本剤を投与すること。［1.2参照］

8.2 本剤投与後に下腹部痛があらわれることから、必要に応じて鎮痛剤を投与すること。［17.1.1参照］

8.3 本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち、本剤の投与を受ける者に以下の点を十分に説明し、同意を得てから本剤の投与を開始すること。［1.1参照］

8.3.1 ミフェプリストン、ミソプロストールの投与に際しては、本剤の処方医療機関に来院する必要があること。

8.3.2 異常時には、本剤の処方医療機関に連絡すること。また、緊急時に医療機関に速やかに来院できるようにする必要があること。

8.3.3 本剤により子宮出血があらわれ、一定期間継続する可能性があること、及び本剤投与後の胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の子宮出血の状況。人工妊娠中絶の成否等を超音波検査で確認する必要があることから、ミソプロストール投与後、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められたときに本剤の処方医療機関に来院が必要であること。なお、そのような子宮出血が認められない場合であっても、遅くとも 1 週間を目途に本剤の処方医療機関に来院が必要であること。［7.3、17.1.1参照］

8.3.4 本剤により下腹部痛があらわれること、及び本剤投与後の胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の下腹部痛の状況。また、鎮痛剤投与では管理が困難な異常な痛みが継続する場合には、正所異所同時妊娠の可能性もあること等から、速やかに本剤の処方医療機関に連絡すること。［17.1.1参照］

8.3.5 一定程度の下腹部痛や出血が発現しても中絶が達成されているとは限らないことから、自己判断せずに規定の来院を遵守する必要があること。［7.3、17.1.1参照］

8.3.6 本剤投与後、まれに重度の子宮出血があらわれることがあり、失神に至った症例も報告されているので、目安として夜用生理用ナプキンを 1 時間に 2 回以上交換するような出血が 2 時間以上続く場合には、速やかに本剤の処方医療機関に連絡すること。［1.2、11.1.1参照］

8.3.7 失神を伴う子宮出血が発現する可能性があることから、自動車の運転等危険を伴う機械の操作を行う場合は十分に注意すること。［11.1.1参照］

8.3.8 本剤投与後一定期間経過した後でも、子宮内膜炎等の感染症があらわれることがあり、敗血症等の致死的な感染症も報告されているので、発熱、悪寒、倦怠感、腟からの異常な分泌物等の感染症が疑われる症状が認められた場合には、速やかに本剤の処方医療機関に連絡すること。［1.2、11.1.2参照］

8.3.9 本剤には、先天異常のリスクを有する薬剤が含まれること（海外では、ミフェプリストンやミソプロストールの投与を受けた妊婦の児において先天異常の報告等がある）。［9.5参照］

8.3.10 本剤を用いた人工妊娠中絶が達成されなかった場合は、外科的処置が考慮されること。

8.3.11 本剤による人工妊娠中絶では、胎嚢が排出されても子宮内容物が遺残することがあるが、その場合に、必ず子宮内容物を除去する手術が行われるものではないこと。

8.4 子宮内避妊用具（IUD）又はレボノルゲストレル放出子宮内システム（IUS）を装着している場合は、本剤の効果が得られないおそれや子宮損傷のおそれがあるため、本剤投与前にIUD又はIUSを除去すること。

8.5 本剤投与前にRh式血液型を確認し、Rh（D）陰性の者の場合には必要に応じて感作予防のための処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1重度の貧血のある患者

本剤の投与の適否を慎重に判断すること。本剤の投与により子宮出血が発現し、貧血が悪化するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類C）のある患者

投与しないこと。血漿中非結合形ミフェプリストン濃度が増加することが推定される。［2.9、16.6.1参照］

9.5 妊婦

本剤を用いた人工妊娠中絶に先立ち、本剤の投与を受ける者に対して、以下の内容を説明すること。[8.3.9参照]

・海外において、ミフェプリストンやミソプロストールの投与を受けた妊婦の児について先天異常の報告があること。
・ミフェプリストンの妊娠動物（マウス、ラット及びウサギ）への反復投与試験（催奇形性試験）では、ミフェプリストンの薬効（妊娠中絶作用）のため、臨床等価用量を超える投与量での検討は実施していない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
ミフェプリストン及びミソプロストールではヒトで乳汁中への移行が報告されている。［16.3.2参照］

10. 相互作用

ミフェプリストンは主としてCYP3Aで代謝される。また、ミフェプリストンはCYP3Aの阻害剤である。
［16.4.1、16.7.3参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固薬 ワルファリンカリウム（ワーファリン） ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩（プラザキサ） リバーロキサバン（イグザレルト） アピキサバン（エリキュース） エドキサバントシル酸塩（リクシアナ）［2.6参照］	これら薬剤との併用により、ミフェプリストン及びミソプロストールによる子宮出血の程度が悪化するおそれがあるので、併用しないこと。	これら薬剤の抗凝固作用により出血が増強するおそれがある。
抗血小板薬 アスピリン（バイアスピリン、アスピリン） アスピリン含有製剤（バファリン、コンプラビン配合錠、タケルダ配合錠） チクロピジン塩酸塩（パナルジン） クロピドグレル硫酸塩（プラビックス） プラスグレル塩酸塩（エフィエント） チカグレロル（ブリリンタ） シロスタゾール（プレタール） イコサペント酸エチル（エパデール） ベラプロストナトリウム（ドルナー） サルボグレラート塩酸塩（アンプラーグ）［2.7参照］	これら薬剤との併用により、ミフェプリストン及びミソプロストールによる子宮出血の程度が悪化するおそれがあるので、併用しないこと。	これら薬剤の抗血小板凝集抑制作用により出血が増強するおそれがある。
強い及び中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン（リファジン） リファブチン（ミコブティン） カルバマゼピン（テグレトール） フェニトイン（アレビアチン等） セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、フェノバルビタール（フェノバール）、ボセンタン（トラクリア）、エファビレンツ（ストックリン）、ダブラフェニブ（タフィンラー）、エトラビリン（インテレンス）、ロルラチニブ（ローブレナ）、プリミドン（プリミドン）、ソトラシブ（ルマケラス）［2.8、16.7.2参照］	ミフェプリストンの血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤の影響がなくなるまで本剤を投与しないこと。	CYP3A を強く誘導することにより、ミフェプリストンの代謝が著しく亢進され、ミフェプリストンの血漿中濃度が著しく低下するおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子

CYP3A阻害剤 ケトコナゾール（錠剤及び注射剤:国内未承認）、イトラコナゾール、エリスロマイシン、グレープフルーツジュース等［16.7.1参照］	ミフェプリストンの血漿中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、ミフェプリストンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。
弱いCYP3A誘導剤 モダフィニル等	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。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、ミフェプリストンの血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 アトルバスタチン、ロバスタチン ベンゾジアゼピン系薬剤 トリアゾラム、ミダゾラム等 抗精神病薬 ハロペリドール、クエチアピン、ルラシドン等 ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤 ニフェジピン、ニソルジピン等 シクロスポリン等	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。	ミフェプリストンはCYP3Aを不可逆的に阻害するため、CYP3Aの基質となる薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン等	副腎皮質ステロイド療法の有効性が低下する可能性がある。	ミフェプリストンの抗グルココルチコイド作用が副腎皮質ステロイド剤の効果に影響を与える可能性がある。
マグネシウム含有制酸剤 水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム等	ミソプロストール投与により、下痢が発現しやすくなる。	ミソプロストールは、小腸の蠕動運動を亢進させ、小腸からの水・Na の吸収を阻害し、下痢を生じさせる。 マグネシウム含有制酸剤には緩下作用があるので、両者の併用で下痢が発現しやすくなる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の子宮出血（0.8%）

本剤投与後は子宮出血があらわれ、まれに重度の子宮出血があらわれることがあり、失神に至った症例も報告されている。また、子宮出血が持続した場合、失血性貧血（0.8%）があらわれることがある。異常が認められた場合には、外科的処置や輸血等も含め適切な処置を検討すること。［1.2、2.5、8.3.6、8.3.7参照］

11.1.2 感染症（頻度不明）

子宮内膜炎等の感染症があらわれることがあり、敗血症、中毒性ショック症候群等の致死的な症例も報告されている。［1.2、8.3.8参照］

11.1.3 重度の皮膚障害（頻度不明）

ミフェプリストン投与後に、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、急性汎発性発疹膿疱症（Acute Generalised Exanthematous Pustulosis：AGEP）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.4 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、ふるえ等）があらわれることがある。

11.1.5 脳梗塞（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）、狭心症（頻度不明）

ミソプロストールとの因果関係が否定できない脳梗塞、心筋梗塞及び狭心症の報告がある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下腹部痛[注)]、嘔吐、下痢	悪心	腹部不快感、腹痛、上腹部痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱、悪寒	倦怠感	疲労
神経系障害			振戦	頭痛、浮動性めまい
生殖系及び乳房障害				子宮痙攣、乳房圧痛
血管障害				ほてり、低血

				圧
皮膚及び皮下組織障害				皮疹、そう痒症、蕁麻疹様反応
筋骨格系及び結合組織障害				筋痙縮

注）：臨床試験では、より強い鎮痛剤の使用が必要になったもの又は治験担当医師が異常な痛みと判断したもののうち、因果関係が否定できないものを下腹部痛の副作用とした。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈ミフェプリストン〉

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して使用すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤投与時の注意

〈ミソプロストール〉

ミソプロストールバッカル錠は、有効成分を口腔粘膜から吸収させる製剤であるため、噛んだり、舐めたりしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 妊娠中期の中絶又は妊娠後期の子宮内死亡胎児の分娩誘発のために、ミソプロストールを投与後、まれに子宮破裂が報告されている。

16. 薬物動態

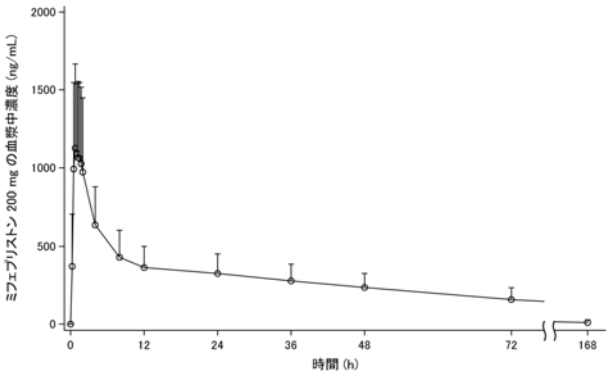
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

（1） ミフェプリストンの血中濃度

日本人健康成人女性を対象にミフェプリストン200 mgを単回経口投与したとき、血漿中ミフェプリストン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1]。

ミフェプリストン50 mg、100 mg及び200 mgを単回経口投与したときの血漿中ミフェプリストンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、50～200 mgの用量範囲で用量比を下回って増加した。



（平均値＋標準偏差、n=12）

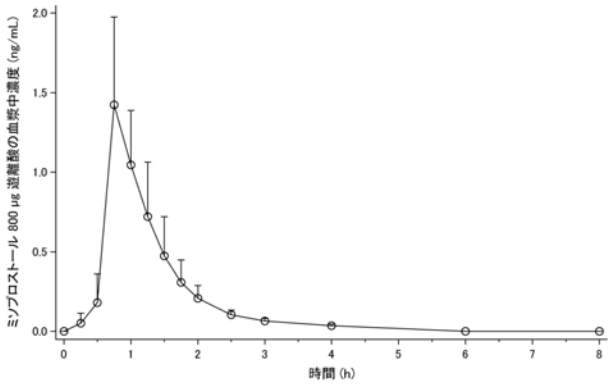
	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
200 mg Mean± SD	N=12 30700± 13500	N=12 1340± 452	N=12 0.88 0.50,4.00	N=11 29.72± 9.18

N：被験者数、平均値(Mean)±標準偏差(SD)、t_{max}は中央値（最小値,最大値）

（2） ミソプロストール遊離酸の血中濃度

日本人健康成人女性を対象にミソプロストール800 μgを単回バッカル投与したとき、血漿中ミソプロストール遊離酸濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2]。

ミソプロストール200 μg、400 μg及び800 μgを単回バッカル投与したときの血漿中ミソプロストール遊離酸のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、200～800 μgの用量範囲で投与量に比例して増加した。



（平均値＋標準偏差、n=12）

	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
800 μg Mean± SD	N=12 1.30± 0.308	N=12 1.51± 0.468	N=12 0.75 0.75,1.00	N=12 0.96± 0.21

N：被験者数、平均値(Mean)±標準偏差(SD)、t_{max}は中央値（最小値,最大値）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

（1）ミフェプリストン

ミフェプリストン20 mg投与後、絶対バイオアベイラビリティは69%である[3]。（外国人データ）

16.2.2 食事の影響

（1）ミフェプリストン

日本人健康閉経女性を対象にミフェプリストン200 mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して、ミフェプリストンのC_{max}は、1.03倍、$AUC_{0-\infty}$は0.90倍であった[4]。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

（1）ミフェプリストン

ミフェプリストンのヒト血漿中蛋白結合率は99%であり、主な結合蛋白はアルブミン及びα1-酸性糖タンパク（AAG）であった[5]。

(2) ミソプロストール
ミソプロストール遊離酸のヒト血漿中蛋白結合率は81-88%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった[6]。

16.3.2 乳汁移行性
(1) ミフェプリストン
授乳中の健康成人女性にミフェプリストン600 mgを単回経口投与したとき、投与6日後までミフェプリストンが乳汁中に検出されたが、ミフェプリストン200 mgを単回経口投与したとき、乳汁中のミフェプリストンは検出下限未満であった[7]。（外国人データ）［9.6参照］

(2) ミソプロストール
授乳中の健康成人女性にミソプロストール200又は600 μgを単回経口投与したとき、乳汁中にミソプロストール遊離酸が検出され、投与5時間後には乳汁中からほとんど消失した[8),9)]。（外国人データ）［9.6 参照］

16.4 代謝
16.4.1 ミフェプリストン
ミフェプリストンの主な代謝経路は肝臓における酸化的代謝であり、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験から、ミフェプリストンの脱メチル化及びヒドロキシル化にはCYP3Aが主に関与することが示された[10]。［10.参照］

16.4.2 ミソプロストール
血漿中で速やかにミソプロストール遊離酸に代謝される。ミソプロストール遊離酸の主な代謝経路は肝臓におけるα鎖のβ酸化、β鎖のω酸化、及び還元である[11]。

16.5 排泄
16.5.1 ミフェプリストン
^{3}H-標識ミフェプリストンを単回経口投与後、6～7日間で糞便中に90%が排泄された[3]。（外国人データ）

16.5.2 ミソプロストール
^{3}H-標識ミソプロストールを単回経口投与した2つの臨床試験において、総放射能の63.7%及び73.2%が尿中に排泄された[6]。（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者
16.6.1 肝機能障害患者
（1） ミフェプリストン
中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）を有する女性8例にミフェプリストン200 mgを単回経口投与したとき、正常肝機能を有する女性と比較して、ミフェプリストンのC_{max}は51%低下し、$AUC_{0\text{-}inf}$は43%低下した[12)]。なお、血漿中蛋白非結合形のミフェプリストン濃度は測定されていない。また、軽度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh分類A及びC）を有する患者にミフェプリストンを投与したときの血中 濃度に関するデータは得られていない。（外国人データ）［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用
〈ミフェプリストン〉
16.7.1 イトラコナゾール
健康成人女性18例にCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200 mgを反復経口投与後、イトラコナゾールと併用してミフェプリストン200 mgを単回経口投与したとき、ミフェプリストン単独投与時に対する併用投与時のミフェプリストンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$の幾何平均値の比（90%CI）は1.471（1.367-1.583）及び2.581（2.268-2.936）であった[13)]。（外国人データ）［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン
健康成人女性18例にCYP3A誘導剤であるリファンピシン200 mgを反復経口投与後、リファンピシンと併用してミフェプリストン200 mgを単回経口したとき、ミフェプリストン単独投与時に対する併用投与時のミフェプリストンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$の幾何平均値の比（90%CI）は0.5831（0.5380-0.6320）及び0.1737（0.1478-0.2042）であった[14)]。（外国人データ）［10.1参照］

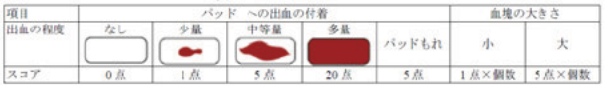
16.7.3 *In vitro* 試験
ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、ミフェプリストンはCYP3A4に対する不可逆的な阻害作用を示し、IC_{50}値は4.7 μmol/Lであった[15)]。また、ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、ミフェプリストンは CYP3A4 に対する誘導作用を示した[16)]。［10.参照］

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内第Ⅲ相試験
妊娠63日（妊娠9週0日）以下（ミフェプリストン投与時点）の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120例を対象に、ミフェプリストン200 mgを単回経口投与し、その36～48時間後にミソプロストール800 μgを単回バッカル投与（200 μg錠を左右の頬の内側に2錠ずつ30分間静置した後、残留物を嚥下）したときの人工妊娠中絶の有効性及び安全性を検討する非盲検、前向き、多施設共同試験を実施した[17)]。
FAS 120例（平均年齢28.1±6.84歳）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は下表のとおりであった。ミソプロストール投与後の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は、ミソプロストール投与後0～4時間で61.7%（74/120例）、4～8時間で26.7%（32/120例）、8～12時間及び20～24時間で各1.7%（2/120例）であった。また、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に至った被験者の割合は1.7%（2/120例）であった。当該2例にはミソプロストールを投与しなかったが、子宮内容物の遺残に起因した有害事象は認められなかった。

ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後 24 時間までに人工妊娠中絶が成功 a)した被験者の割合	93.3% (112/120 例) [95%CI: 87.3-97.1] b)

a：人工妊娠中絶の成功は、経腟超音波検査により確認された胎嚢排出と定義し、長期の多量出血又は持続する発熱と関連がない限り、子宮内容物の遺残は許容可能とされた。
b：Clopper-Pearsonの正確法

また、本試験では、ミソプロストール投与前に全被験者に鎮痛剤を投与することを規定 し、鎮痛剤として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及びアセトアミノフェンが投与された。
全ての被験者で子宮出血及び下腹部痛が認められた。子宮出血の程度を評価したmodified Pictorial Blood Assessment Chart（PBAC）スコア（以下の採点システムを用いて評価）及び下腹部痛の程度を評価したNumerical Rating Scale（NRS）を期間別に以下に示す。



なお、ミフェプリストン投与から初めて出血が発現するまでの時間（平均値±標準偏差）［中央値（最小値、最大値）］は34.362±12.2623時間［38.375（0.08、56.48）］（120例）、ミフェプリストン投与後からミソプロストール投与まで出血が認められなかった被験者におけるミソプロストール投与から初めて出血が発現するまでの時間は2.426±2.0530時間［2.267（0.05、13.53）］（47例）であった。また、これらの被験者における出血の持続時間（平均値±標準偏差）［中央値（最小値、最大値）］は614.860±392.7503時間［488.400（139.25、2392.48）］（120例）であった。

	例数	modified PBAC スコア a)	
		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。

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

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

ミフェプリストン又はミソプロストールと因果関係ありと判断された副作用の発現割合は37.5%（45/120例）であった。主な副作用は、下腹部痛15.0%（18/120 例）、下痢14.2%（17/120例）及び嘔吐10.8%（13/120例）であった。なお、本試験では、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ものを有害事象とし、下腹部痛については、より強い鎮痛剤の使用が必要になったもの又は治験担当医師が異常な痛みと判断したものを有害事象とした。［7.3、8.2、8.3.3-8.3.5参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1ミフェプリストン

プロゲステロン受容体、グルココルチコイド受容体及びアンドロゲン受容体に結合親和性を有し、それぞれの受容体に対してアンタゴニスト作用を示す[18),19)]。また、抗エストロゲン様作用を示す[20)]。人工妊娠中絶には、プロゲステロン受容体に対するアンタゴニスト作用に基づく子宮内膜の肥厚及び分化の抑制並びに脱落膜形成の抑制、妊娠維持の阻害や子宮頸管の熟化作用が寄与する[21),22)]。

18.1.2 ミソプロストール

プロスタノイド受容体EP3に結合親和性を有し、当該受容体に対してアゴニスト作用を示す[23)]。人工妊娠中絶には、子宮頸管の熟化や子宮筋の収縮が寄与する[23),25)]。

18.2 子宮内膜に対する作用

ミフェプリストンは、ウサギにおいて、プロゲステロンによる子宮内膜の肥厚及び分化を抑制した[26)]。ミフェプリストンは、マウスにおいて、プロゲステロンによる子宮内膜の脱落膜反応を抑制した[27)]。

18.3 子宮頸管熟化作用

妊娠マウスにおいて、ミフェプリストン投与後に摘出した子宮頸管の湿重量を増加させ、子宮頸管のコラーゲン繊維を減少させた[22)]。妊娠マウスにおいて、ミソプロストール投与後に摘出した子宮頸管標本の開口度及び伸展度を増加させた[23)]。

18.4 子宮収縮作用

ミソプロストールは、妊娠中のヒト又はモルモットから摘出した子宮筋標本において、プロスタノイド受容体 EP3 を介し子宮筋を収縮した[24),28)]（*in vitro*）。

18.5 妊娠動物に対する作用

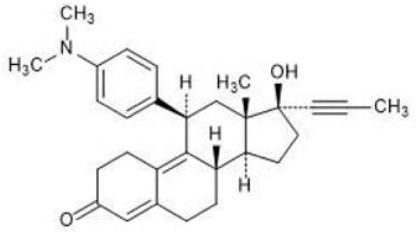
ミフェプリストンは、妊娠動物（マウス、ラット、モルモット、イヌ及びサル）において、流産や早産を誘発する妊娠維持の阻害作用を示した[29)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ミフェプリストン

一般的名称：　ミフェプリストン（Mifepristone）
化学名：　11β-[4-(Dimethylamino)phenyl]-17β-hydroxy-17-(prop-1-yn-1-yl)estra-4,9-dien-3-one
分子式：　$C_{29}H_{35}NO_2$
分子量：　429.59

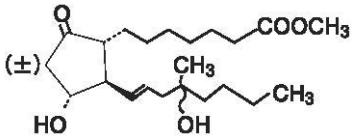
化学構造式：



性　　状　：　帯黄色の粉末
溶 解 性　：　ジクロロメタン及びメタノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。
融　　点　：　191～196℃

19.2 ミソプロストール

一般的名称：　ミソプロストール（Misoprostol）
化 学 名　：　methyl(±)-(1R* ,2R* ,3R*)-3-hydroxy-2-[(E)-4-hydroxy-4-methyl-1-octenyl]-5-oxocyclopentaneheptanoate
分 子 式　：　$C_{22}H_{38}O_5$
分 子 量　：　382.53
化学構造式：



性　　状　：　無色～淡黄色の粘稠な液である。
溶 解 性　：　エタノール（96）にやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。
分 配 係 数　：　1000～2000（オクタノール/水、pH7.0、37℃）

20. 取扱い上の注意

光に不安定であるため、外箱開封後は個装箱に入れて保管すること。

22. 包装

メフィーゴ®パック1剤目（ミフェプリストン錠）：PTP包装1錠
メフィーゴ®パック2剤目（ミソプロストールバッカル錠）：ストリップ（SP）包装4錠

23. 主要文献

1) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.6.2）
2) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.6.7）
3) Brogden RN, et al. Drugs. 1993; 45(3):384-409.
4) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.6.1）
5) 社内資料：薬物動態試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.4.4.1.3）
6) Schoenhard G, et al. Dig Dis Sci. 1985; 30(11 Suppl):126S-128S.
7) Sääv I, et al. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010 May;89(5):618-22.
8) Vogel D, et al. Am J Obstet Gynecol. 2004 Dec;191(6):2168-73.
9) Abdel-Aleem H, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003 May 1;108(1):25-8.
10) Jang GR, et al. Biochem Pharmacol. 1996;52(5):753-61.
11) Collins PW. Med Res Rev. 1990;10:149-72.
12) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.6.3）
13) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.6.4）
14) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.6.5）
15) He K, et al. J Pharm Exp Therap. 1999;288:791-7.
16) Kocarek TA, et al. Drug Metab Dispos. 1995;23:415-21.
17) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.6.8）
18) 社内資料：薬効薬理試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
19) 社内資料：薬効薬理試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.2.3.1）
20) 社内資料：薬効薬理試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.2.3.1.3）
21) Philibert, et al. Pharmacological profile of RU 486 in animals. New York: Plenum Press, 1985
22) Holt R, et al. Endocrinol. 2011;152:1036-46.
23) Timmons BC, et al. Endocrinol. 2014;155:287-98.
24) Terry KK, et al. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2008;78:3-10.
25) Malik M, et al. Acta Physiol. 2021;231:e13607:1-17.
26) 社内資料：薬効薬理試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.2.2.1.2.3）
27) 社内資料：薬効薬理試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.2.2.1.2.4）
28) Senior J, et al. Br J Pharmacol. 1993;108:501-6.
29) 社内資料：薬効薬理試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.2.2.1.2.6）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ラインファーマ株式会社
〒107-6012 東京都港区赤坂1-12-32　アーク森ビル12階
TEL：xx-xxx-xxx
FAX：03-xxxx-xxxx
受付時間：9：00～17：00（土・日・祝日及び会社休日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ラインファーマ株式会社
〒107-6012 東京都港区赤坂1-12-32　アーク森ビル12階

ミフェプリストン／ミソプロストール
<メフィーゴ®パック>

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

ラインファーマ株式会社

目次

頁
1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 ミフェプリストン 3
1.9.2 ミソプロストール 3

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　ミフェプリストン

JAN

（日本名）ミフェプリストン

（英名）　Mifepristone

INN

mifepristone

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

1.9.2　ミソプロストール

JAN

（日本名）ミソプロストール

（英名）　Misoprostol

INN

misoprostol

化学名

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

薬生薬審発１０１７第１号
平成２８年１０月１７日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）



別添

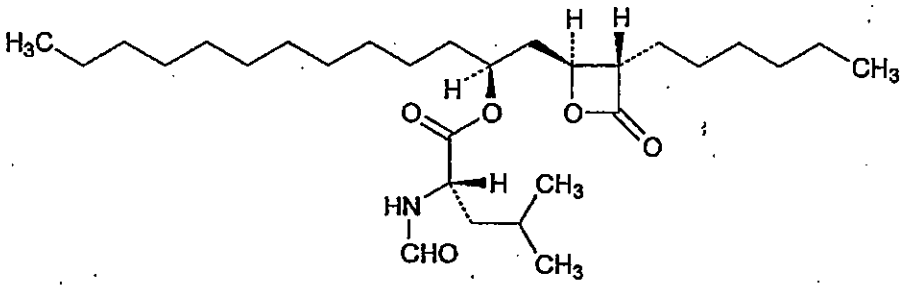
（別表２）INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　27-5-B1

JAN（日本名）：オルリスタット

JAN（英　名）：Orlistat



$C_{29}H_{53}NO_5$

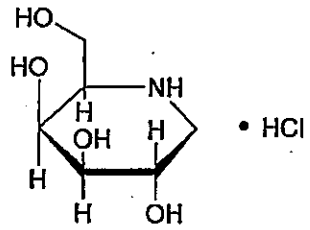
N-ホルミル-L-ロイシン(1*S*)-1-{[(2*S*,3*S*)-3-ヘキシル-4-オキソ-2-オキセタニル]メチル}ドデシル

(1*S*)-1-{[(2*S*,3*S*)-3-Hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl}dodecyl *N*-formyl-L-leucinate

登録番号　27-5-B2

JAN（日本名）：ミガーラスタット塩酸塩

JAN（英　名）：Migalastat Hydrochloride



• HCl

$C_6H_{13}NO_4 \cdot HCl$

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-3,4,5-トリオール　一塩酸塩

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(Hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol monohydrochloride

登録番号　27-5-B3

JAN（日本名）：ベンラリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Benralizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

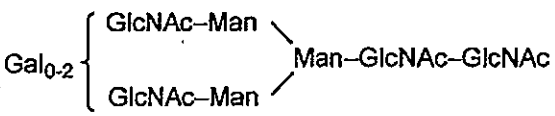
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCGTSEDII NYLNWYQQKP GKAPKLLIYH
TSRLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GYTLPYTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYVIHWVRQR PGQGLAWMGY
INPYNDGTKY NERFKGKVTI TSDRSTSTVY MELSSLRSED TAVYLCGREG
IRYYGLLGDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
K

H鎖 N301：糖鎖結合；H鎖 K451：部分的プロセシング
L鎖C214-H鎖C224，H鎖C230-H鎖C230，H鎖C233-H鎖C233：ジスフィルド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6492}H_{10060}N_{1724}O_{2028}S_{42}$（タンパク質部分，4本鎖）

H鎖　$C_{2211}H_{3431}N_{587}O_{676}S_{15}$

L鎖　$C_{1035}H_{1603}N_{275}O_{338}S_{6}$

ベンラリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトインターロイキン-5受容体αサブユニット抗体の相補性決定部，並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる．ベンラリズマブは，糖タンパク質6-α-Lフコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ベンラリズマブは，451個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である．

Benralizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-5 receptor α subunit monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Benralizumab is produced in glycoprotein 6-α-L-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. Benralizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　27-5-B4

JAN（日本名）：セルリポナーゼ アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Cerliponase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

SYSPEPDQRR　TLPPGWVSLG　RADPEEELSL　TFALRQQNVE　RLSELVQAVS

DPSSPQYGKY　LTLENVADLV　RPSPLTLHTV　QKWLLAAGAQ　KCHSVITQDF

LTCWLSIRQA　ELLLPGAEFH　HYVGGPTETH　VVRSPHPYQL　PQALAPHVDF

VGGLHRFPPT　SSLRQRPEPQ　VTGTVGLHLG　VTPSVIRKRY　NLTSQDVGSG

TSNNSQACAQ　FLEQYFHDSD　LAQFMRLFGG　NFAHQASVAR　VVGQQGRGRA

GIEASLDVQY　LMSAGANIST　WVYSSPGRHE　GQEPFLQWLM　LLSNESALPH

VHTVSYGDDE　DSLSSAYIQR　VNTELMKAAA　RGLTLLFASG　DSGAGCWSVS

GRHQFRPTFP　ASSPYVTTVG　GTSFQEPFLI　TNEIVDYISG　GGFSNVFPRP

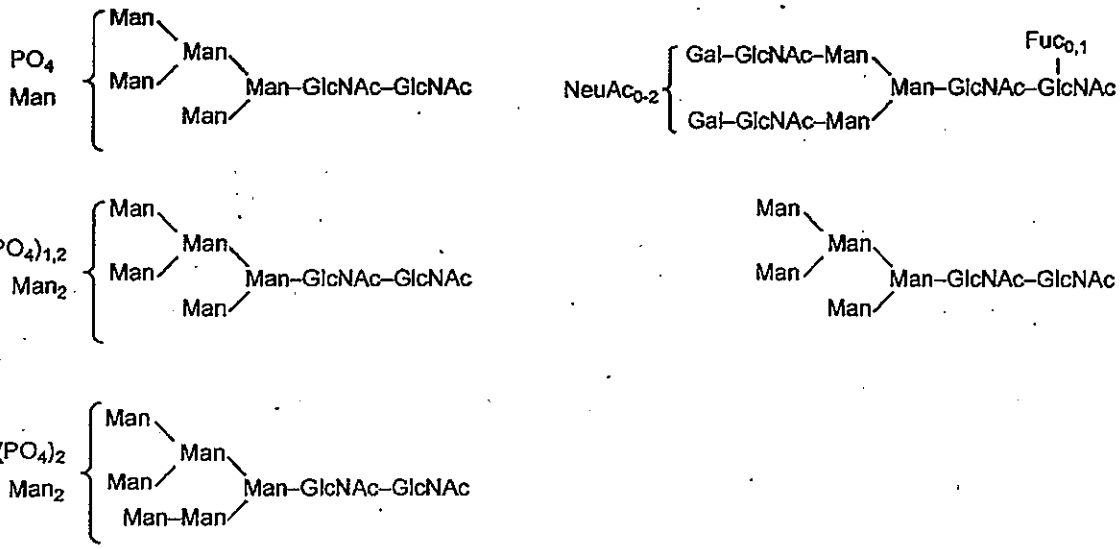
SYQEEAVTKF　LSSSPHLPPS　SYFNASGRAY　PDVAALSDGY　WVVSNRVPIP

WVSGTSASTP　VFGGILSLIN　EHRILSGRPP　LGFLNPRLYQ　QHGAGLFDVT

RGCHESCLDE　EVEGQGFCSG　PGWDPVTGWG　TPNFPALLKT　LLNP

N191, N203, N267, N294, N424：糖鎖結合；N543, P544：部分的プロセシング

主な糖鎖の推定構造：



$C_{2657}H_{4042}N_{734}O_{793}S_{11}$

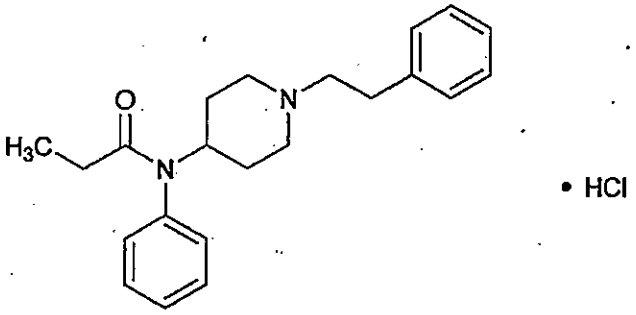
セルリポナーゼ　アルファは，遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼⅠ酵素前駆体であり，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．セルリポナーゼ　アルファは，544 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 66,000）である．

Cerliponase Alfa is a recombinant human tripeptidyl-peptidase I zymogen, produced in Chinese hamster ovary cells. Cerliponase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 66,000) consisting of 544 amino acid residues.

登録番号　27-5-B5

JAN（日本名）：フェンタニル塩酸塩

JAN（英　名）：Fentanyl Hydrochloride



$C_{22}H_{28}N_2O \cdot HCl$

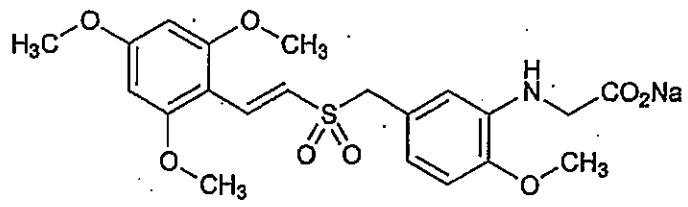
N-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)-*N*-フェニルプロパンアミド　一塩酸塩

N-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-*N*-phenylpropanamide monohydrochloride

登録番号　27-5-B6

JAN（日本名）：リゴセルチブナトリウム

JAN（英　名）：Rigosertib Sodium



$C_{21}H_{24}NNaO_8S$

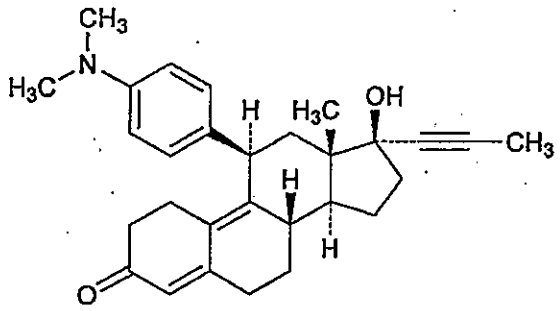
N-[2-メトキシ-5-({[(1*E*)-2-(2,4,6-トリメトキシフェニル)エテニル]スルホニル}メチル)フェニル]グリシン一ナトリウム

Monosodium *N*-[2-methoxy-5-({[(1*E*)-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethenyl]sulfonyl}methyl)phenyl]glycinate

登録番号　27-5-B8

JAN（日本名）：ミフェプリストン

JAN（英　名）：Mifepristone



$C_{29}H_{35}NO_2$

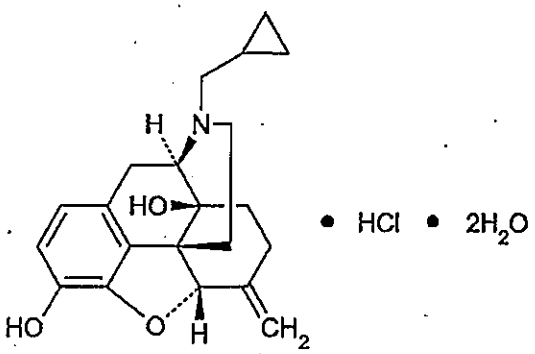
11β-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-17β-ヒドロキシ-17-(プロパ-1-イン-1-イル)エストラ-4,9-ジエン-3-オン

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

登録番号　27-5-B9

JAN（日本名）：ナルメフェン塩酸塩水和物

JAN（英　名）：Nalmefene Hydrochloride Hydrate



• HCl • $2H_2O$

$C_{21}H_{25}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

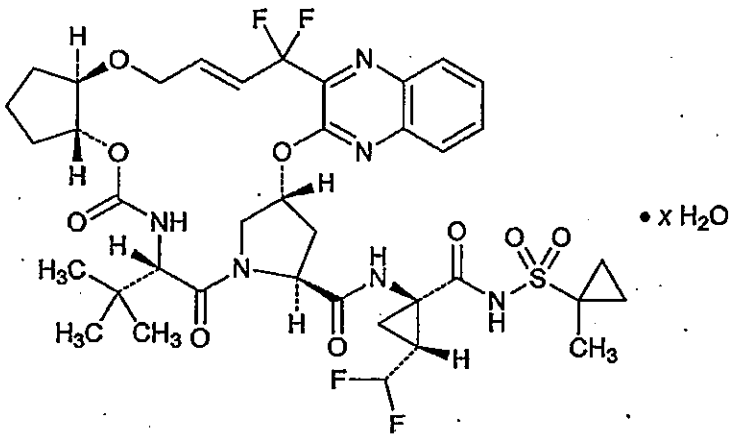
(5*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-6-メチレンモルヒナン-3,14-ジオール　一塩酸塩二水和物

(5*S*)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol monohydrochloride dihydrate

登録番号　27-5-B11

JAN（日本名）：グレカプレビル水和物

JAN（英　名）：Glecaprevir Hydrate



$C_{38}H_{46}F_4N_6O_9S \cdot xH_2O$

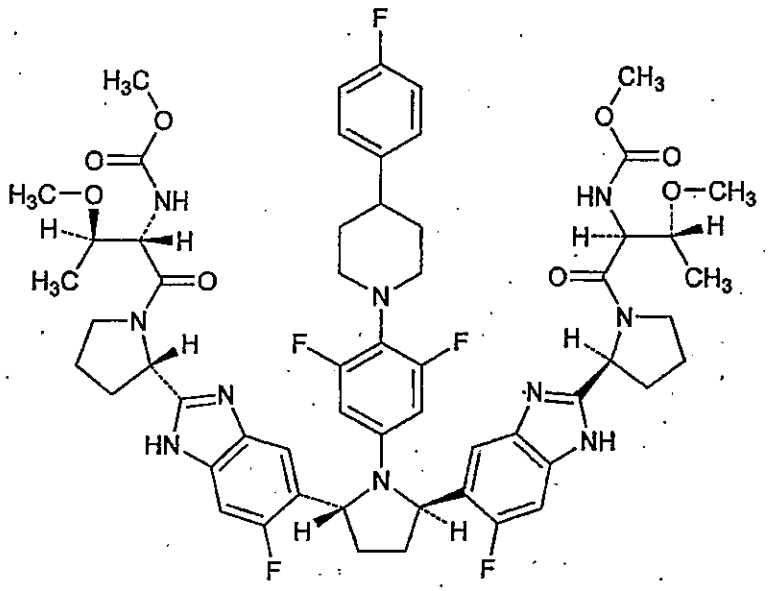
(3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-(1,1-ジメチルエチル)-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(ジフルオロメチル)-1-[(1-メチルシクロプロパン-1-スルホニル)カルバモイル]シクロプロピル}-20,20-ジフルオロ-5,8-ジオキソ-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-ドデカヒドロ-1*H*,10*H*-9,12-メタノシクロペンタ[18,19][1,10,17,3,6]トリオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-*b*]キノキサリン-10-カルボキサミド　水和物

(3a*R*,7*S*,10*S*,12*R*,21*E*,24a*R*)-7-(1,1-Dimethylethyl)-*N*-{(1*R*,2*R*)-2-(difluoromethyl)-1-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonyl)carbamoyl]cyclopropyl}-20,20-difluoro-5,8-dioxo-2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-dodecahydro-1*H*,10*H*-9,12-methanocyclopenta[18,19][1,10,17,3,6]trioxadiazacyclononadecino[11,12-*b*]quinoxaline-10-carboxamide hydrate

登録番号　27-5-B12

JAN（日本名）：ピブレンタスビル

JAN（英　名）：Pibrentasvir



$C_{57}H_{65}F_5N_{10}O_8$

N,*N*'-([(2*R*,5*R*)-1-{3,5-ジフルオロ-4-[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]フェニル}ピロリジン-2,5-ジイル]ビス{(6-フルオロ-1*H*-ベンズイミダゾール-5,2-ジイル)[(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(2*S*,3*R*)-3-メトキシ-1-オキソブタン-1,2-ジイル]})ジカルバミン酸ジメチル

Dimethyl *N*,*N*'-([(2*R*,5*R*)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]phenyl}pyrrolidine-2,5-diyl]bis{(6-fluoro-1*H*-benzimidazole-5,2-diyl)[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*,3*R*)-3-methoxy-1-oxobutane-1,2-diyl]})dicarbamate

登録番号　28-1-B4

JAN（日本名）：アベルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Avelumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI

YDVSNRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSTRV

FGTGTKVTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV

AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT

HEGSTVEKTV APTECS

H鎖

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYIMMWVRQA PGKGLEWVSS

IYPSGGITFY ADTVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARIK

LGTVTTVDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK

DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT

YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP

KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN

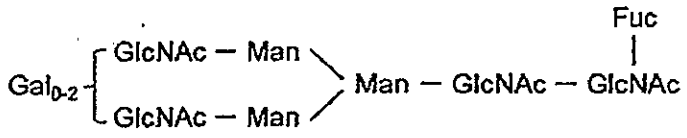
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ

VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV

LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

L鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N300：糖鎖結合；K450：部分的プロセシング
L鎖C215－H鎖C223，H鎖C229－H鎖C229，H鎖C232－H鎖C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6374}H_{9898}N_{1694}O_{2010}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2194}H_{3410}N_{578}O_{670}S_{16}$

L 鎖　$C_{993}H_{1543}N_{269}O_{335}S_{6}$

アベルマブは，ヒトプログラム細胞死リガンド１（PD-L1）に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である．アベルマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．アベルマブは，450個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）２本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）２本で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である．

Avelumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human programmed cell death-ligand 1 (PD-L1). Avelumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Avelumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 216 amino acid residues each.

登録番号　28-2-B1

JAN（日本名）：ロノクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Lonoctocog Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

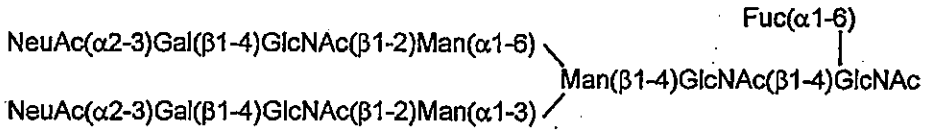
ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL
FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA
VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD
PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA
VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR
KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL
MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL
TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL
APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG
PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD
FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP
LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS
VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR
GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS
TRQKQFNATT IPENTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP
RSFQKKTRHY FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF
TDGSFTQPLY RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS
LISYEEDQRQ GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD EFDCKAWAYF
SDVDLEKDVH SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS
WYFTENMERN CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ
RIRWYLLSMG SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM
LPSKAGIWRV ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT
ASGQYGQWAP KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGIKTQG
ARQKFSSLYI SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN
IFNPPIIARY IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA
QITASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM
KVTGVTTQGV KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD
SFTPVVNSLD PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY

Y346，Y718，Y719，Y723，Y776，Y792：硫酸化；N41，N239，N757，N764，N922，N1230：糖鎖結合；S741，S743，S746，T759，T760，T765，T766，S769，S781：糖鎖結合可能部位

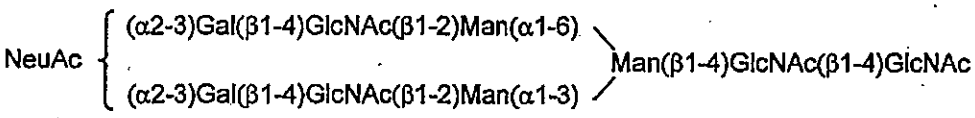
主な糖鎖の推定構造：

N-結合型糖鎖

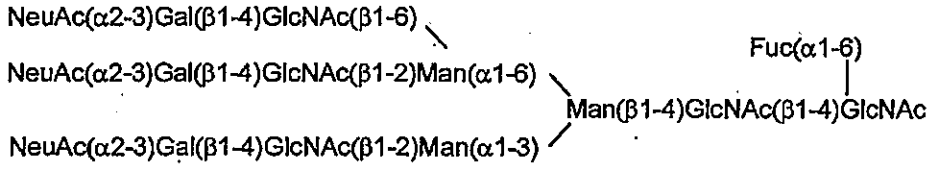
N41

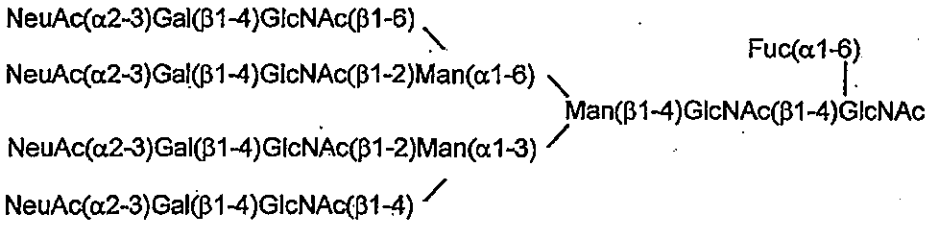


N239

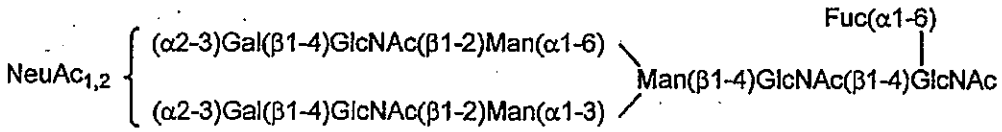


N757, N764

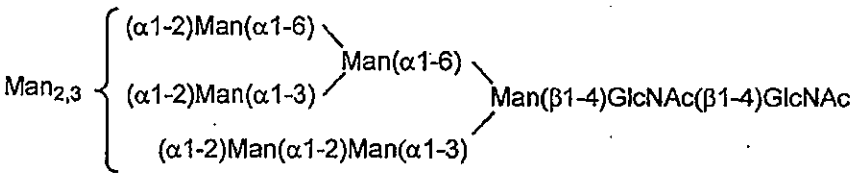




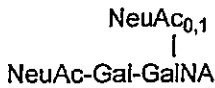
N922



N1230



O-結合型糖鎖



$C_{7470}H_{11355}N_{1991}O_{2196}S_{68}$

ロノクトコグ　アルファは，遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子類縁体であり，ヒト血液凝固第 VIII 因子の 1~764 番目及び 1653~2332 番目のアミノ酸に相当する．ロノクトコグ　アルファは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ロノクトコグ　アルファは，1,444 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 170,000）である．

Lonoctocog Alfa is a recombinant human blood coagulation factor VIII analog corresponding to amino acids 1–764 and 1653–2332 of human blood coagulation factor VIII. Lonoctocog Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Lonoctocog Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 170,000) consisting of 1,444 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

ミフェプリストン／ミソプロストール
<メフィーゴ®パック>

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

ラインファーマ株式会社

目次

頁
1.10　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ.....3

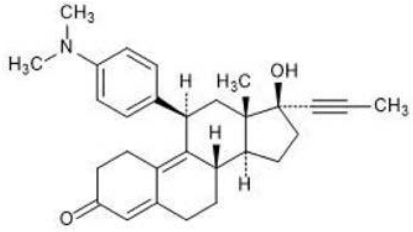
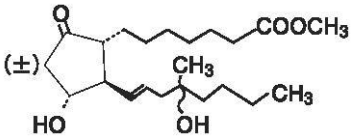
1.10　毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

ミフェプリストン

本剤は、毒薬・劇薬の指定を受けていない。

ミソプロストール

本剤は、毒薬・劇薬の指定を受けていない。

化学名・別名	ミフェプリストン （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 ミソプロストール （英名）methyl(±)-(1R*,2R*,3R*)-3-hydroxy-2-[(E)-4-hydroxy-4-methyl-1-octenyl]- 5-oxocyclopentaneheptanoate
構造式	ミフェプリストン  ミソプロストール 
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 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ッカル錠 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	メフィーゴ®パックは、2 製剤を同梱したものである。 原体：ミフェプリストン及びミソプロストール 製剤： ＜メフィーゴ®パック 1 剤目：ミフェプリストン錠＞ 1 錠中ミフェプリストン 200 mg を含有する。 ＜メフィーゴ®パック 2 剤目：ミソプロストールバッカル錠＞ 1 錠中ミソプロストール 200 μg を含有する。
毒性	ミフェプリストン 急性毒性：概略致死量と毒性所見

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

亜急性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量	主な所見
ラット	30 日間	経口	0、8、40、200 mg/kg/日	≥40 mg/kg: 血小板軽度増加、甲状腺肥大 200 mg/kg: 体重増加量減少、白血球増加、グルコース減少、肝小葉辺縁性脂肪変性、精嚢・前立腺上皮萎縮 40 mg/kg/日：無毒性量
サル	30 日間	経口	0、4、20、100 mg/kg/日	≥20 mg/kg: コルチゾール増加、副腎皮質束状帯肥厚・副腎皮質細胞好酸性化 100 mg/kg: 嘔吐、下痢、食欲不振、体重低下、瀕死屠殺 4 mg/kg/日：無毒性量

ミソプロストール
急性毒性：LD_{50} と毒性所見

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

亜急性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量	主な所見
ラット	5 週間	経口	0、20、80、320、1600、8000 μg/kg/日	≥80 μg/kg：軟便、下痢 ≥1600 μg/kg：副腎重量増加、前胃粘膜上皮過形成、粘膜下浮腫 8000 μg/kg : 肝重量増加、胸腺重量減少、精巣上体重量減少、肝小葉辺縁肝細胞に鉄染色陽性顆粒 320 μg/kg/日：無毒性量
イヌ	52 週間	経口	0、30、100、300 μg/kg/日	≥30 μg/kg：嘔吐、下痢、軟便/粘液便、胃粘膜上皮過形成、胃粘液過剰産生、胃重量増加 <30 μg/kg：無毒性量

副作用	国内第 III 相試験（LP010 試験）　45 例/120 例=37.5%

<table>
<tr><td></td><td>副作用発現率（臨床検査値異常を含む）
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr><tr><td>下腹部痛</td><td>18 例（15.0%）</td></tr><tr><td>下痢</td><td>17 例（14.2%）</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>13 例（10.8%）</td></tr><tr><td>悪心</td><td>8 例（6.7%）</td></tr><tr><td>発熱</td><td>3 例（2.5%）</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ラインファーマ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（ミフェプリストン、[redacted]）

3.2.S.1 一般情報（ミフェプリストン、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.1.1	名称（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.1.2	構造（ミフェプリストン）		海外	評価
3.2.S.1.3	一般特性（ミフェプリストン）		海外	評価

3.2.S.2 製造（ミフェプリストン、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.2.1	製造業者（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価

3.2.S.3 特性（ミフェプリストン、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.3.2	不純物（ミフェプリストン）		海外	評価

3.2.S.4 原薬の管理（ミフェプリストン、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（ミフェプリストン）		海外	評価
3.2.S.4.3.1	分析方法のバリデーション（類縁物質）（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.4.3.2	分析方法のバリデーション（強制劣化試験）（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.4.3.3	分析方法のバリデーション（定量法）（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.4.3.4	分析方法のバリデーション（残留溶媒）（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.4.3.5	分析方法のバリデーション（粒度分布）（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.4.4	ロット分析（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（ミフェプリストン）		海外	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質（ミフェプリストン、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.5	標準品又は標準物質（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系（ミフェプリストン、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.6	容器及び施栓系（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価

3.2.S.7 安定性（ミフェプリストン、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.7.3	安定性データ（ミフェプリストン）	[redacted]	海外	評価

3.2.S 原薬（ミソプロストール、[redacted]）

3.2.S.1 一般情報（ミソプロストール、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.1.1	名称（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.1.2	構造（ミソプロストール）		海外	評価
3.2.S.1.3	一般特性（ミソプロストール）		海外	評価

3.2.S.2 製造（ミソプロストール、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.2.1	製造業者（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.2.1	製造業者（[redacted]）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（[redacted]）	[redacted]	海外	評価

3.2.S.3 特性（ミソプロストール、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.3.2	不純物（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価

3.2.S.4 原薬の管理（ミソプロストール、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.4.4	ロット分析（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質（ミソプロストール、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.5	標準品又は標準物質（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系（ミソプロストール、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.6	容器及び施栓系（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価

3.2.S.7 安定性（ミソプロストール、[redacted]）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価
3.2.S.7.3	安定性データ（ミソプロストール）	[redacted]	海外	評価

3.2.P 製剤（ミフェプリストン錠200mg、錠剤）

3.2.P.1 製剤及び処方（ミフェプリストン錠200mg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.1	製剤及び処方（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯（ミフェプリストン錠200mg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.2	製剤開発の経緯（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.3 製造（ミフェプリストン錠200mg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.3.1	製造者（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.3.2	製造処方（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.4 添加剤の管理（ミフェプリストン錠200mg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.5 製剤の管理（ミフェプリストン錠200mg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.3.1	分析方法のバリデーション（溶出性）（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.3.2	分析方法のバリデーション（類縁物質）（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.3.3	分析方法のバリデーション（残留溶媒）（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.3.4	分析方法のバリデーション（微生物限度）（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.3.5	分析方法のバリデーション（定量法）（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.4	ロット分析（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質（ミフェプリストン錠200mg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.6	標準品又は標準物質（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系（ミフェプリストン錠200mg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.7	容器及び施栓系（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.8 安定性（ミフェプリストン錠200mg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.8.3	安定性データ（ミフェプリストン錠200 mg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P 製剤（ミソプロストールバッカル錠200μg、錠剤）

3.2.P.1 製剤及び処方（ミソプロストールバッカル錠200μg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.1	製剤及び処方（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯（ミソプロストールバッカル錠200μg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.2	製剤開発の経緯（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.3 製造（ミソプロストールバッカル錠200μg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.3.1	製造者（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.3.2	製造処方（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.4 添加剤の管理（ミソプロストールバッカル錠200μg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.4.1	規格及び試験方法（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.5 製剤の管理（ミソプロストールバッカル錠200μg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.3.1	分析方法のバリデーション（定量法）（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.3.2	分析方法のバリデーション（類縁物質）（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.3.3	分析方法のバリデーション（溶出性）（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.3.4	分析方法のバリデーション（微生物限度）（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.4	ロット分析（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質（ミソプロストールバッカル錠200μg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.6	標準品又は標準物質（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系（ミソプロストールバッカル錠200μg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.7	容器及び施栓系（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価

3.2.P.8 安定性（ミソプロストールバッカル錠200μg、錠剤）

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（ミソプロストールバッカル錠 200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（ミソプロストールバッカル錠200 μg）	[redacted]	海外	評価

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.A.1	該当なし			

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.A.2	該当なし			

3.2.A.3 添加剤

資料番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.A.3	該当なし			

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.2.2 吸収

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.2.3 分布

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.2.4 代謝

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.2.5 排泄

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
4.2.2.6.1	In vitro CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 Inhibition by Mifepristone in Human Liver Microsomes	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.6.2	In vitro Inhibitory Effects of Mifepristone on the Transport Activity of Human MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, and MATE-2-K	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.2.6.3	In vitro Transport of Mifepristone by Human MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, and MATE-2-K	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
—	該当なし				

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
4.2.3.7.7.1	Evaluation of in vitro phototoxicity on Balb/c 3T3 fibroblasts using the Neutral Red uptake assay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～[redacted]月[redacted]日	[redacted], UK	海外	評価

4.3 参考文献

資料番号	資料名
4.3-1	WHO. Safety Abortion: technical and policy guidance for health system – Second edition. 2012.
4.3-2	Darpo B, Bullingham R, Combs DL, Ferber G, Hafez K. Assessment of the cardiac safety and pharmacokinetics of a short course, twice daily dose of orally-administered mifepristone in healthy male subjects. Cardiol J, 2013;20:152-60.
4.3-3	Heikinheimo O, Kontula K, Croxatto H, Spitz, Luukkainen T, Lähteenmäki P. Plasma concentrations and receptor binding of RU 486 and its metabolites in humans. J Steroid Biochem, 1987a;26:279-84.
4.3-4	Physician's Desk Reference. 2001, Cytotec: p. 2991-3.
4.3-5	ファイザー株式会社. サイトテック錠100／サイトテック錠200添付文書. 2021.
4.3-6	Campbell WB, Halushka PV. Lipid-derived autacoids. Eicosanoids and platelet-activating factor. In Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, eds JG Hardman, LE Limbird, PB Molinoff, RW Ruddon; McGraw-Hill, 1995, p. 601-16.
4.3-7	Laboratoire HRA Pharma. GyMiso® (misoprostol 200 µg tablets) – Summary of Product Characteristic. 2010.
4.3-8	Bauer RF. Misoprostol preclinical pharmacology. Digest Dis Sci, 1985;30 (suppl):118S-25S.
4.3-9	飯塚宏美、島田瞭、柳田知司。Misoprostol（SC-29333）の一般薬理作用。実中研･前臨床研究報, 1985;11:249-70.
4.3-10	[redacted] RU38486 - Special Pharmacology. Report [redacted], [redacted].
4.3-11	Moguilewsky M, Philibert D. Biochemical profile of RU 486. in Baulieu EE, Segal SJ, editors. The Antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control. New York: Plenum Press, 1985, p. 87-97.
4.3-12	Wagner BL, Pollio G, Giangrande P, Webster JC, Breslin M, Mais DE, et al. The novel progesterone receptor antagonists RTI 3021-012 and RTI 3021-022 exhibit complex glucocorticoid receptor antagonist activities: implications for the development of dissociated antiprogestins. Endocrinol, 1999;140:1449-58.
4.3-13	Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR, Blye RP. CDB-4124 and its putative monodemethylated metabolite. CDB-4453, are potent antiprogestins with reduced antiglucocorticoid activity: in vitro comparison to mifepristone and CDB-2914. Mol Cell Endocrinol, 2002;188:111-23.
4.3-14	Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR. In vitro antiprogestational/antiglucocorticoid activity and progestin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124 and mifepristone. J Steroid Biochem Mol Biol, 2004;88:277-88.
4.3-15	Philibert D, Moguilewsky M. Mary I, Lecaque D, Tournemine C, Secchi J, et al. Pharmacological profile of RU 486 in animals. in Baulieu EE, Segal SJ, editors. The Antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control. New York: Plenum Press, 1985, p. 49-68.
4.3-16	[redacted] Study of the oestrus cycle in the female rat treated with RU38486 - Post treatment outcome and incidence on reproductive function. Report [redacted], [redacted].
4.3-17	Loutradis D, Bletsa R, Aravantinos L, Kallianidis K, Michalas S, Psychoyos A. Preovulatory effects of the progesterone antagonist mifepristone (RU486). Hum Reprod, 1991;6:1238-40.
4.3-18	Reel JR, Hild-Pelito S, Blye RP. Antiovulatory and postcoital antifertility activity of the antiprogestin CDB-2914 when administered as single, multiple or continuous doses to rats. Contraception, 1998;58:129-36.
4.3-19	Telleria CM, Mezzadri MR, Deis RP. Fertility impairment after mifepristone treatment to rats at proestrous. Actions on the hypothalamic-hypophyseal-ovarian axis. Contraception, 1997;56:267-74.
4.3-20	Chen SH, Dharmarajan AM, Wallach EE, Mastroyannis C. Ru486 inhibits ovulation, fertilization and early embryonic development in rabbits: in vivo and in vitro studies. Fert Steril, 1995;64:627-33.

4.3-21	Yang YQ, Wu JT. RU 486 interferes with egg transport and retards in the in vivo and invitro development of mouse embryos. Contraception, 1990;41:551-6.
4.3-22	Roblero LS, Fernandez O, Croxatto HB. The effect of RU486 on transport, development and implantation of mouse embryos. Contraception, 1987;36:549-55.
4.3-23	Roblero LS, Croxatto HB. Effect of RU486 on development and implantation of rat embryos. Mol Reprod Develop, 1991;29:342-6.
4.3-24	Psychoyos A, Prapas I. Inhibition of egg development and implantation in rats after post- coital administration of the progesterone antagonist RU 486. J Reprod Fert, 1987;80:487-91.
4.3-25	Sadek S, Bell SC. The effects of the antihormones RU486 and tamoxifen on fetoplacental development and placental bed vascularisation in the rat: a model for intrauterine fetal growth retardation. Brit J Obstet Gynaecol, 1996;103:630-41.
4.3-26	Ghosh D, De P, Sengupta J. Luteal phase contraception with mifepristone (RU486) in the rhesus monkey. Indian J Physiol Pharmacol, 1994;38:17-22.
4.3-27	Ghosh D, Sengupta J, Hendrickx AG. Effect of single-dose, early luteal phase administration of mifepristone (RU486) on implantation stage endometrium in the rhesus monkey. Hum Reprod, 1996;11:2026-35.
4.3-28	Ghosh D, Lalitkumar PGL, Wong VJ, Hendrickx AG, Sengupta J. Preimplantation embryo morphology following early luteal phase anti-nidatory treatment with mifepristone (RU486) in the rhesus monkey. Hum Reprod, 2000;15:180-8.
4.3-29	Lalitkumar PGL, Sengupta J, Ghosh D. Endometrial tumor necrosis factor α (TNFα) is a likely mediator of early luteal phase mifepristone-mediated negative effector action on the preimplantation embryo. Reprod, 2005;129:323-35.
4.3-30	Sengupta J, Dhawan L, Lalitkumar PGL, Ghosh D. A multiparametric study of the action of mifepristone used in emergency contraception using the rhesus monkey as a primate model. Contraception, 2003;68:453-69.
4.3-31	Dudley DJ, Branch DW, Edwin SS, Mitchell MD. Induction of preterm birth in mice by RU486. Biology of Reporoduction 1996;55:992-5.
4.3-32	Chang CC, Segal SJ, Bardin CW. In vivo assessment of anti-progesterone and anti- glucocorticoid activities of RU 486 in rats: efficacy in terminating early pregnancy in the rat. in Baulieu EE, Segal SJ, editors. The Antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control. New York: Plenum Press, 1985, p. 71-8.
4.3-33	Telleria CM, Deis RP. Reproductive function in rats after mifepristone-induced termination of pregnancy. Contraception, 1996;53:185-90.
4.3-34	Poyser NL, Forcelledo ML. A comparison of the pregnancy-terminating potencies of three anti-progestins in guinea-pigs, and the effects of sulprostone. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1994;50:245-7.
4.3-35	Rocca MS, Wehner NG. The guinea pig as an animal model for developmental and reproductive toxicology studies. Birth Defects Res (Part B), 2009;86:92-7.
4.3-36	Concannon PW, Yeager A, Frank D, Iyampillai A. Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogestagen, mifepristone, in dogs. J Reprod Fert, 1990;88:99-104.
4.3-37	Tarantal AF, Hendrickx AG, Matlin SA, Lasley BL, Gu Q-Q, Thomas CAA, et al. Effects of two antiprogestins on early pregnancy in the long-tailed macaque (Macaca fascicularis). Contraception, 1996;54:107-15.
4.3-38	Chatterjee A, Ahmad A, Chatterjee R. How does RU486 empty gravid uterus in rats? Biomed Res, 1996;7:95-9.
4.3-39	Wolf JP, Sinosich M, Anderson TL, Ulmann A, Baulieu EE, Hodgen GD. Progesterone antagonist (RU 486) for cervical dilation, labor induction and delivery in monkeys: effectiveness in combination with oxytocin. Am J Obstet Gynecol, 1989;160:45-7.
4.3-40	[redacted] RU38486 - Comparison of the antiglucocorticoid and antiprogesterone activities of RU38486 and four of its metabolites (RU42633, RU42698, RU44055). Report [redacted], [redacted] [redacted].
4.3-41	Deraedt R, Bonnat C, Busigny M, Chatelet P, Cousty C, Mouren M, et al. Pharmacokinetics of RU 486. in Baulieu EE, Segal SJ, editors. The Antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control. New York: Plenum Press, 1985a, p. 103-22.
4.3-42	[redacted] RU38486 - General Pharmacology. Report [redacted], [redacted] [redacted].
4.3-43	Kiriyama M et al. Ligand binding specificites of the eight types and subtypes of the mouse prostanoid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. Br J Pharmacol, 1997;122:217-24.
4.3-44	Senior J et al. In vitro characterization of prostanoid receptors on human myometrium at term pregnancy. Br J Pharmacol,1993;108:501-6.
4.3-45	Terry KK, Lebel WS, Riccardi KA, Grasser WA, Thompson DD, Paralkar VM. Effects of gestational age on prostaglandin EP receptor expression and functional involvement during in vitro contraction of the guinea pig uterus. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2008;78:3-10.
4.3-46	Camilleri C et al. Biological, behavioral and physiological consequences of drug-induced pregnancy termination at first-trimester human equivalent in an animal model. Front Neurosci,2019;13:Article 544.
4.3-47	Micks E, Shekell T, Stanley J, Zelinski M, Martin LD, Riefenberg S, et al. Medical termination of pregnancy in cynomolgus macaques. J Med Primatol, 2012;41:394-402.
4.3-48	Collins PW. Misoprostol: discovery, development and clinical applications. Med Res Rev, 1990;10:149-72.
4.3-49	[redacted] Pharmacokinetics of RU38486 in the rat (Preliminary report). Report [redacted], [redacted] [redacted].
4.3-50	[redacted] Plasma kinetics of radioactivity and of RU38486 after oral administration of tritiated compound in the rat (5, 200 mg/kg) and in the monkey (3, 20, 90 mg/kg). Report [redacted] [redacted] [redacted].
4.3-51	Wang G, Aedo AR, Cekan SZ. Pharmacokinetics of the progesterone antagonist 17beta- hydroxy-11beta-(4-dimethylaminophenyl)-17alpha-(1-propynyl) estra-4,8-dien-3-one in the rabbit. Arzneim Forsch, 1986;36:936-8.
4.3-52	[redacted] Pharmacokinetics of RU38486 in the monkey. Report [redacted], [redacted] [redacted].

4.3-53	Larner JM, Reel JR, Blye RP. Circulating concentrations of the antiprogestins CDB-2914 and mifepristone in the female rhesus monkey following various routes of administration. Hum Reprod, 2000;15:1100-6.
4.3-54	Shi WL, Zhu PD. Autoradiographic localization of [3H] RU486 and [3H] progesterone in the uterus, pituitary and hypothalamus of the rat. Hum Reprod, 1990;5:123-7.
4.3-55	[redacted] RU38486 - Study of the transplacental passage of radioactivity in the female rat after oral administration of tritiated compound. Report [redacted].
4.3-56	Wolf JP, Chillik CF, Itskivitz J, Weyman D, Anderson TL, Ulmann A, et al. Transplacental passage of a progesterone antagonist in monkeys. Am J Obstet Gynecol, 1988;159:238-42.
4.3-57	[redacted] RU38486 - Binding to animal and human serum proteins - in vitro and in vivo studies. Report [redacted].
4.3-58	[redacted] RU38486 - Metabolism in the rat and monkey, Report [redacted].
4.3-59	Wu WN, McKown LA, Moyer MD, Johannsen TB, Takacs AR. In vitro metabolism of mifepristone (RU-486) in rat, monkey and human hepatic S9 fractions: identification of three new mifepristone metabolites. Xenobiotica, 1999;29:1089-100.
4.3-60	Jang GR, Wrighton SA, Benet LZ. Identification of CYP3A4 as the principal enzyme catalyzing mifepristone (RU 486) oxidation in human liver microsomes. Biochem Pharmacol, 1996;52:753-61.
4.3-61	Chasserot-Golaz S, Beck G. How the potency of the steroid RU486 is related to P450 activities induced by dexamethasone and phenobarbital in rat hepatoma cells. J Steroid Biochem Mol Biol, 1992;41:653-57.
4.3-62	[redacted] RU38486 - Biliary excretion and enterohepatic cycle in the rat. Report [redacted].
4.3-63	He K, Woolf TF, Hollenberg PF. Mechanism-based inactivation of cytochrome P-450-3A4 by mifepristone (RU486). J Pharm Exp Therap, 1999;288:791-7.
4.3-64	Kocarek TA, Schuetz EG, Strom SC, Fisher RA, Guzelian PS. Comparative analysis of cytochrome P4503A induction in primary cultures of rat, rabbit, and human hepatocytes. Drug Metab Dispos, 1995;23:415-21.
4.3-65	Cui X, Thomas A, Han Y, Palamanda J, Montgomery D, White RE, et al. Quantitative PCR assay for cytochromes P450 2B and 3A induction in rat precision-cut liver slices: Correlation study with induction in vivo. J Pharmacol Toxicol Methods, 2005;52:234–243.
4.3-66	Cheesman MJ, Reilly PE. Differential inducibility of specific mRNA corresponding to five CYP3A isoforms in female rat liver by RU486 and food deprivation: comparison with protein abundance and enzymic activities. Biochem Pharmacol, 1998;56:473-81.
4.3-67	Jarukamjorn K, Sakuma T, Yamamoto M, Ohara A, Nemoto N. Sex associated expression of mouse hepatic and renal CYP2B enzymes by glucocorticoid hormones. Biochem Pharmacol, 2001;62:161-9.
4.3-68	[redacted] RU38486 - Test for an inductive effect on hepatic enzymes. Report [redacted].
4.3-69	Schoenhard G, Opperman J, Kohn FE. Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol. Digest Dis Sci, 1985;30 (suppl):126S-8S.
4.3-70	Heikinheimo O, Lähteenmäki PL, Koivunen E, Shoupe D, Croxatto H, Luukkainen T et al. Metabolism and serum binding of RU 486 in women after various single doses. Hum Reprod, 1987b;2:379-85.
4.3-71	Lähteenmäki P, Heikinheimo O, Croxatto H, Sitz I, Shoupe D, Birgenson L, et al. Pharmacokinetics and metabolism of RU 486. J Steroid Biochem, 1987;27:859-63.
4.3-72	Sitruk-Ware R, Spitz IM. Pharmacological properties of mifepristone: toxicology and safety in animal and human studies. Contraception, 2003;68:409-20.
4.3-73	[redacted] Acute oral toxicity Study in the mouse. Report [redacted].
4.3-74	[redacted] Acute intraperitoneal toxicity study in the mouse. Report [redacted].
4.3-75	Deraedt R, Vannier B, Fournex R. Toxicological study on RU 486. in Baulieu EE, Segal SJ, editors. The Antiprogestin steroid RU 486 and human fertility control. New York: Plenum Press, 1985b, p. 123-6.
4.3-76	[redacted] Acute oral toxicity study in the rat. Report [redacted].
4.3-77	[redacted] Acute intraperitoneal toxicity study in the rat. Report [redacted].
4.3-78	[redacted] RU38486 - Acute oral toxicity to dogs. Report [redacted].
4.3-79	[redacted] RU38486 - 30 days chronic oral toxicity study in the rat. Report [redacted].
4.3-80	[redacted] RU38486 – Oral Toxicity Study in Cynomolgus monkeys (repeated dosage for 30 days). Report [redacted].
4.3-81	[redacted] RU38486 - Mutagenic study using a bacteriological method - Ames test with and without metabolic activation. Report [redacted].
4.3-82	[redacted] RU38486 - In vitro gene mutation test in V79 Chinese Hamster cells. Report [redacted].
4.3-83	[redacted] RU38486 - Unscheduled DNA synthesis in cultured HeLa cells in vitro. Report [redacted].
4.3-84	[redacted] RU38486 - In vitro Chromosome analysis in CHO Chinese hamster cells. Report [redacted].
4.3-85	[redacted] RU38486 - Test for mutagenic activity - Micronucleus test in the mouse. Report [redacted].

4.3-86	Tamura T, Yokoi R, Okuhara Y, Harada C, Terashima Y, Hayashi M, et al. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 2) Two- or four-week repeated dose studies and fertility study of mifepristone in female rats. J Toxicol Sci, 2009;34:Special Issue 1 SP31-SP42.
4.3-87	[redacted] RU38486 - Embryotoxicity study in mice. Report [redacted].
4.3-88	[redacted] Embryotoxicity study in the rat. Report [redacted].
4.3-89	[redacted] RU38486 - Supplementary embryotoxicity study in rats. Report [redacted].
4.3-90	[redacted] RU38486 - Embryotoxicity in the rabbit. Report [redacted].
4.3-91	[redacted] Supplementary Embryotoxicity study in rabbits. Report [redacted].
4.3-92	[redacted] RU38486 - Combination of RU38486 and progesterone - Outcome of pregnancy in rats. Report [redacted].
4.3-93	[redacted] RU38486 - Combination of RU38486 and progesterone - Outcome of pregnancy in rabbits. Report [redacted].
4.3-94	[redacted] RU38486 - Peri- and postnatal study in the rat. Report [redacted].
4.3-95	Kotsonis FN, Dodd DC, Regnier B, Kohn FE. Preclinical toxicology profile of misoprostol. Digest Dis Sci. 1985;30 (suppl):142S-6S.
4.3-96	野村岳之、露木重雄、柳田知司。Misoprostol（SC-29333）のラットおよびマウスにおける急性毒性試験。実中研･前臨床研究報, 1985;11(1):33-8.
4.3-97	渡辺満利、平田真理子、鈴木修三、小泉治子、柳田知司。Misoprostol（SC-29333）dispersionのラットにおける5週間胃内投与および5週間回復毒性試験。実中研･前臨床研究報, 1985;11(1):39-59.
4.3-98	Oshiro Y, Chengelis CP, Semler DE. Carcinogenicity and mutagenicity studies on misoprostol. Environ Mol Mutagen, 1991;17 (suppl 19):57.
4.3-99	江崎孝三郎、佐々斉、梅村建夫、柳田知司。Misoprostol（SC-29333）dispersionの胃内投与がラットの生殖に及ぼす影響 Ⅱ妊娠前および妊娠初期投与試験。実中研･前臨床研究報, 1985;11(2):167-87.
4.3-100	江崎孝三郎、佐々斉、梅村建夫、高田孝二、柳田知司。Misoprostol（SC-29333）dispersionの胃内投与がラットの生殖に及ぼす影響 Ⅲ胎仔の器官形成期投与試験。実中研･前臨床研究報, 1985;11(2):189-211.
4.3-101	江崎孝三郎、柳田知司。Misoprostol（SC-29333）dispersionの器官形成期投与がウサギの胎仔に及ぼす影響。実中研･前臨床研究報, 1985;11(2):237-48.
4.3-102	江崎孝三郎、佐々斉、梅村建夫、安東潔、柳田知司。Misoprostol（SC-29333）dispersionの胃内投与がラットの生殖に及ぼす影響 Ⅳ周産期および授乳期投与試験。実中研･前臨床研究報, 1985;11(2):213-27.
4.3-103	Yokotani K, Okuma Y, Osumi Y. Inhibition of vagally mediated gastric acid secretion by activation of central prostanoid EP3 receptors in urethane-anaesthetized rats. Brit J Pharmacol, 1996;117:653-6.
4.3-104	Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. Brit J Obs Gynaecol, 2000;107:519-23.
4.3-105	Paumgarten FJR, Magalhaes-de-Souza CA, de-Carvalho RR, Chahoud I. Embryotoxic effects of misoprostol in the mouse. Braz J Med Biol Res,1995;28:355-61.
4.3-106	Schuler L, Pastuszak A, Sanseverino MTV, Orioli IM, Brunoni D, Ashton-Prolla P, et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. Reprod Toxicol, 1999;13:147-51.
4.3-107	安西尚彦、岡本和久、花田健治、阿部篤郎、大谷直由、大内基司。プロスタグランジンと有機アニオンのトランスポーター。ビタミン, 2015;89(9):441-5.
4.3-108	Leonhardt SA and Edwards DP. Mechanism of action of progesterone antagonists. Exp Biol Med (Maywood), 2002;227:969-80.
4.3-109	Jackson TA, Richer JK, Bain DL, Takimoto GS, Tung L, Horwitz KB. The partial agonist activity of antagonist-occupied steroid receptors is controlled by a novel hinge domain-binding coactivator L7/SPA and the corepressors N-CoR or SMRT. Mol. Endocrinol, 1997;11:693-705.
4.3-110	Zhang X, Jeyakumar M, Petukhov S, Bagchi MK. A nuclear receptor corepressor modulates transcriptional activity of antagonist-occupied steroid hormone receptor. Mol. Endocrinol, 1998;12:513-24.
4.3-111	Malik M, Michelle R, England SK. Uterine contractions in rodent models and humans. Acta Physiol, 2021;231:e13607:1-17.
4.3-112	Arrowsmith S, Kendrick A, Wray S, Drugs acting on the pregnant uterus. Obstet Gynaecol Reprod Med, 2010;20(8):241-47.
4.3-113	Peeters BWMM, Tonnaer JADM, Groen MB, Broekkamp CLE, van der Voort HAA, Schoonen WGFJ, et al. Glucocorticoid Receptor Antagonists: New Tools to Investigate Disorders Characterized by Cortisol Hypersecretion. Stress, 2004;7:233-241.
4.3-114	Port CD, Dodd DC, Deslex P, Sanders P, Indacochea-Redmond N. Twentyone-month evaluation of misoprostol for carcinogenicity in CD-1 mice. Toxicol Pathol, 1987;15:134-42.
4.3-115	Dodd DC, Port CD, Deslex P, Regnier B, Sanders P, Indacochea-Redmond N. Two-year evaluation of misoprostol for carcinogenicity in CD Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol, 1987;15:125-33.
4.3-116	Capen CC. Chapter-21 Toxic responses of the endocrine system. in Klaassen CD, editor. Casarett & Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008; 807-879.
4.3-117	Fich A, Arber N, Okon E, Zajicek G, Rachmilewitz D. Effect of chronic misoprostol ingestion on rat gastric morphology and cell turnover. Arch Toxicol, 1988;61:314-7.

4.3-118	Reinhart W, Muler O, Halter F. Trophic effect of longterm administration of 16,16-dm PGE2 on the rat gastric and duodenal mucosa. Scand J Gastroenterol, 1982;17:165-6.
4.3-119	Goodlad RA, Madgwick AJ, Moffatt MR, Levin S, Allen JL, Wright NA. The effects of the prostaglandin analogue, misoprostol, on cell proliferation and cell migration in the canine stomach. Digestion, 1990;46 (suppl 2):182-7.
4.3-120	Timmons BC, Reese J, Socrate S, Ehinger N, Paria BC, Milne GL et al. Prostaglandins are essential for cervical ripening in LPS-induced preterm birth but not term or antiprogestin-driven preterm ripening. Endocrinol. 2014;155:287-98.
4.3-121	Holt R, Timmons BC, Akgul Y, Akins ML, Mahendroo M. The molecular mechanisms of cervical ripening differ between term and preterm birth. Endocrinol 2011;152:1036-46.
4.3-122	Clark K, Ji H, Feltovich H, Janowski J, Carroll C, Chien EK. Mifepristone-induced cervical ripening: Structural, biomechanical, and molecular events. Am J Obstetric Gynecol 2006;194:1391-8.
4.3-123	Carbonne B. Cervical maturation and labor induction. Hypertens Res Pregnancy 2014;2:59–64.
4.3-124	Wing DA. A Benefit-Risk Assessment of Misoprostol for Cervical Ripening and Labour Induction. Drug Safety 2002;25:665-676.
4.3-125	Li CFI, W CYG, Chan CPB, Ho PC. A study of co-treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with misoprostol for cervical priming before suction termination of first trimester pregnancy. Contraception 2003;67:101–5.
4.3-126	McPhail MK. The assay of progestin. J Physiol. 1934;83:145-56.
4.3-127	標準生理学 第9版. 医学書院; 2019. p990-1.
4.3-128	Williams Obstetrics. 24th Edition. McGraw-Hill Education; 2014. p408-32.
4.3-129	Mesiano S, Chan EC, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:2924-30.
4.3-130	Spitz IM, Bardin CW. Mifepristone (RU 486) A modulator of progestin and glucocorticoid action. New Eng J Med 1993;329:404-12.
4.3-131	Henshaw RC, Templeton AA. Pre-opeative cervical preparation before first trimester vacuum aspiration:a randomized controlled comparison between gemeprost and mifepristone (RU 486). Br J Obstet Gynecol 1991;98:1025-30.
4.3-132	Cabrol D, Dubois P, Sedbon E, Dallot E, Legagneuex J, Amichot G, et al., Prostaglandin E2-induced changes in the distribution of glycosaminoglycans in the isolated rat uterine cervix. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1987;26:359-65.
4.3-133	Hawkey CJ, Rampton DS. Prostaglandins and the gastrointestinal mucosa: Are they important in its function, disease, or treatment? Gastroenterol 1985;89:1162-88.
4.3-134	Kramer AW, Dougherty WJ, Belson AR, Iatropoulos MJ. Morphologic changes in the gastric mucosa of rats and dogs treated with an analog of prostaglandin E1. Tosicol Pathol 1985;13:26-35.
4.3-135	Tytgat GNJ, Offerhaus GJA, Van Minnen AJ, Everts V, Hensen-Logmans SC, Samson G. Influence of oral 15®-15-methyl prostaglandin E2 on human gastric mucosa. Gastroenterol 1986;90:1111-20.
4.3-136	Shreiber CA, Sober S, Ratcliffe S, Creinin MD. Ovulation resumption after medical abortion with mifepristone and misoprostol. Contraception 2011; 84: 230-3.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5.3.1.4.1	LPI001-01 Method Validation Report	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	有
5.3.1.4.2	LPI001-02 Validation Report	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	有
5.3.1.4.3	LPI002-01 Method Validation Report	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	無
5.3.1.4.4	LPI002-02 Validation Report	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	有
5.3.1.4.5	LPI001-03-04-05 Method Validation Report	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	有
5.3.1.4.6	LPI001-03 Method Development Report	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	有
5.3.1.4.7	LPI001-04 Itraconazole Method Validation Report	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	有

5.3.1.4.8	LPI001-05 Rifampicin Method Validation Report	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	有

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5.3.3.1.1	LPI 001-01 (日本人健康閉経女性におけるLPI001の薬物動態及び安全性を評価する第I相試験)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	有
5.3.3.1.2	LPI 001-02 (Phase I Trial Investigating the Pharmacokinetics and Safety of LPI 001 in Japanese and Caucasian Women)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	有
5.3.3.1.3	LPI 002-01 (日本人健康閉経女性におけるLPI002の薬物動態及び安全性を評価する第I相試験)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	無
5.3.3.1.4	LPI 002-02 (Phase I Trial Investigating the Pharmacokinetics and Safety of LPI 002 in Japanese and Caucasian Women)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	有

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5.3.3.3.1	LPI 001-03 (A Phase 1, Non-Randomized, Open-Label, Single-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of LPI001 (Mifepristone Linepharma 200 mg) in Female Participants with Moderate Hepatic Impairment Versus Healthy Female Participants with Normal Hepatic Function	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]他、計2施設)	海外	評価	有

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無

5.3.3.4.1	LPI 001-04 (An open-label, two-period, fixed-sequence, cross-over study in healthy female subjects to evaluate the effect of itraconazole on the pharmacokinetics of LPI001 (Mifepristone Linepharma 200 mg)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	有
5.3.3.4.2	LPI 001-05 (An open-label, two-period, fixed-sequence, cross-over study in healthy female subjects to evaluate the effect of rifampicin on the pharmacokinetics of LPI001 (Mifepristone Linepharma 200 mg)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	有

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5.3.5.2.1	LP010 (A multicentre, open-label phase III trial investigating the efficacy and safety of LPI 001 and LPI 002 for artificial termination of pregnancy)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 他、計18施設	国内	評価	有
5.3.5.2.2	1.1.4 (Mifepristone and misoprostol for abortion in pregnancies up to 63 days of gestation)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 他)計3施設	海外	参考	無
5.3.5.2.3	HREC2012001 (Marie Stopes Medical Process Phase IV study: Assessment of the safety of mifepristone 200 mg followed by buccal misoprostol 800 mcg in early medical abortion in MSIA clinics)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	参考	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5.3.5.3.1	LP010試験 CTD用解析１	－	－	国内	評価	有
5.3.5.3.1	LP010試験 CTD用解析２	－	－	国内	評価	有
5.3.5.3.1	LP010試験 CTD用解析３	－	－	国内	評価	有

5.3.5.4 その他の試験報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
－	該当なし	－	－	－	－	－

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5.3.6.1	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT ([Pr]MIFEGYMISO® (mifepristone and misoprostol) Mifepristone 200mg tablets, misoprostol 200mcg tablets	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	無
5.3.6.2	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT ([Pr]MIFEGYMISO® (mifepristone and misoprostol) Mifepristone 200mg tablets, misoprostol 200mcg tablets	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表

電子申請データを提出するため、添付しない。

5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5.3.7.2	LPI001-01試験において副作用が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	有
5.3.7.2	LPI001-02試験において副作用が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	有
5.3.7.2	LPI002-01試験において副作用が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	無
5.3.7.2	LPI002-02試験において副作用が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	有
5.3.7.2	LPI001-03試験において副作用が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]他、計2施設)	海外	評価	有
5.3.7.2	LPI001-04試験において副作用が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	有
5.3.7.2	LPI001-05試験において副作用が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	有
5.3.7.2	第3相LP010試験において副作用が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]他、計18施設	国内	評価	有

5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無
5.3.7.3	第3相LP010試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]他、計18施設	国内	評価	有

5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常値が観察された症例の一覧表

資料番号	資料名	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	評価/参考	電子申請データ提出の有無

5.3.7.4	LPI001-01試験において臨床検査異常値が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	有
5.3.7.4	LPI001-02試験において臨床検査異常値が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	有
5.3.7.4	LPI002-01試験において臨床検査異常値が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	無
5.3.7.4	LPI002-02試験において臨床検査異常値が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	有
5.3.7.4	LPI001-03試験において臨床検査異常値が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]他、計2施設)	海外	評価	有
5.3.7.4	LPI001-04試験において臨床検査異常値が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	有
5.3.7.4	LPI001-05試験において臨床検査異常値が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	有
5.3.7.4	第３相LP010試験において臨床検査異常値が観察された症例の一覧表	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]他、計18施設	国内	評価	有

5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図

電子申請データを提出するため、添付しない。

5.4 参考文献

資料番号	資料名
5.4-1	WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2012.
5.4-2	Bygdeman M, Swahn ML. Progesterone receptor blockage. Effect on uterine contractility and early pregnancy. Contraception. 1985 Jul;32(1):45-51.
5.4-3	Heikinheimo O. Clinical pharmacokinetics of mifepristone. Clin Pharmacokinet. 1997 Jul;33(1):7-17.
5.4-4	Campbell WB, Halushka PV. Lipid-derived autacoids. Eicosanoids and platelet-activating factor. In Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, eds JG Hardman, LE Limbird, PB Molinoff, RW Ruddon; McGraw-Hill. pp 601-16, 1995.
5.4-5	Graves CR. Agents that cause contraction or relaxation of the uterus. In Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, eds JG Hardman, LE Limbird, PB Molinoff, RW Ruddon; McGraw-Hill. pp 939-49, 1995.
5.4-6	Physician's Desk Reference. Cytotec. pp 2991-3. 2001a.
5.4-7	Cadepond F, Ulmann A, Baulieu EE. RU486 (mifepristone): mechanisms of action and clinical uses. Annu Rev Med. 1997;48:129-56.
5.4-8	GyMiso® – Summary of product characteristics (JUL 2018)
5.4-9	Mifegyne® (mifepristone) Summary of Product Characteristics. 25 Jun 2020. https://www.medicines.org.uk/emc/product/3783/smpc.
5.4-10	World health organization Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Termination of pregnancy with reduced doses of mifepristone. BMJ. 1993 Aug 28;307(6903):532-7.
5.4-11	McKinley C. Thong KJ. Baird DT. The effect of dose of mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol. Human Reprod 1993 Sep;8(9):1502-5.
5.4-12	World health organization Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Medical abortion at 57 to 63 days' gestation with a lower dose of mifepristone and gemeprost. A randomized controlled trial. Acta Obstetr Gynecol Scand 2001 May;80(5):447-51.
5.4-13	World health organization Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: A randomised trial. Br J Obstetr Gynecol 2000 Apr;107(4):524-30.

5.4-14	Prasad RN. Choolani M. Termination of early human pregnancy with either 50 mg or 200 mg single oral dose of mifepristone (RU486) in combination with either 0.5 mg or 1.0 mg vaginal gemeprost. Austr N Z J Obstetr Gynaecol 1996 Feb;36(1):20-3.
5.4-15	Lowering the doses of mifepristone and gemeprost for early abortion: a randomised controlled trial. World Health Organization Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. BJOG. 2001 Jul;108(7):738-42.
5.4-16	Raymond EG, Shannon C, Weaver MA, Winikoff B. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. Contraception 2013 Jan;87(1):26-37.
5.4-17	Middleton T, Schaff E, Fielding SL, Scahill M, Shannon C, Westheimer E, et al. Randomized trial of mifepristone and buccal or vaginal misoprostol for abortion through 56 days of last menstrual period. Contraception 2005 Nov;72(5):328-32.
5.4-18	Shannon CS, Winikoff B, Hausknecht R, Schaff E, Blumenthal PD, Oyer D, et al. Multicenter trial of a simplified mifepristone medical abortion regimen. Obstetr Gynecol. 2005 Feb;105(2):345-51.
5.4-19	Chan YF. Ho PC. Ma HK. Blood loss in termination of early pregnancy by vacuum aspiration and by combination of mifepristone and gemeprost. Contraception. 1993 Jan;47(1):85-95.
5.4-20	Baird DT, Sukcharoen N, Thong KJ. Randomized trial of misoprostol and cervagem in combination with a reduced dose of mifepristone for induction of abortion. Hum Reprod. 1995 Jun;10(6):1521-7.
5.4-21	Bartley J, Brown A, Elton R, Baird DT. Double-blind randomized trial of mifepristone in combination with vaginal gemeprost or misoprostol for induction of abortion up to 63 days gestation. Hum Reprod. 2001 Oct;16(10):2098-102.
5.4-22	Couzinet B, Le Strat N, Ulmann A, Baulieu EE, Schaison G. Termination of early pregnancy by the progesterone antagonist RU-486 (mifepristone). N Engl J Med 1986 Dec 18;315(25):1565-70.
5.4-23	Ho PC, Chan YF, Lau W. Misoprostol is as effective as gemeprost in termination of second trimester pregnancy when combined with mifepristone: a randomised comparative trial. Contraception. 1996 May;53(5):281-3.
5.4-24	Winikoff B, Dzuba IG, Creinin MD, Crowden WA, Goldberg AB, Gonzales J, et al. Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008 Dec;112(6):1303-10.
5.4-25	Guest J, Chien PFW, Thomson MAR, Kosseim ML. Randomised controlled trial comparing the efficacy of same-day administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy with the standard 36 to 48 hour protocol. BJOG. 2007 Feb;114(2):207-15.
5.4-26	Chong E, Tsereteli T, Nguyen NNT, Winikoff B. A randomized controlled trial of different buccal misoprostol doses in mifepristone medical abortion. Contraception. 2012 Sep;86(3):251-6.
5.4-27	Fjerstad M, Sivin I, Lichtenberg ES, Trussel J, Cleland K, CullinsaV. Effectiveness of medical abortion with mifepristone and buccal misoprostol through 59 gestational days. Contraception. 2009 Sep;80(3):282-6.
5.4-28	Boersma AA, Meyboom-de Jong B, Kleiverda G. Mifepristone followed by home administration of buccal misoprostol for medical abortion up to 70 days of amenorrhoea in a general practice in Curacao. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2011 Apr;16(2):61-6.
5.4-29	Ngoc NTN, Blum J, Raghavan S, Nga NTB, Dabash R, Diop A, et al. Comparing two early medical abortion regimens: mifepristone + misoprostol vs. misoprostol alone. Contraception. 2011 May;83(5):410-7.
5.4-30	Blum J, Raghavan S, Dabash R, Ngoc NTN, Chelli H, Hajri S, et al. Comparison of misoprostol-only and combined mifepristone – misoprostol regimens for home-based early medical abortion in Tunisia and Vietnam. Int J Gynaecol Obstet. 2012 Aug;118(2):166-71.
5.4-31	Pena N, Dzuba I, Smith PS, Mendoza LJA, Bousieguez M, Garcia Martinez ML, et al. Efficacy and acceptability of mifepristone-misoprostol combined regimen for early induced abortion among women in Mexico City. Int J Gynaecol Obstet. 2014 Oct;127(1):82-5.
5.4-32	Australian Public Assessment Report for mifepristone/misoprostol. MS-2 Step. MS Health Pty Ltd. October 2014.
5.4-33	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The Care of Women Requesting Induced Abortion Evidence-based Clinical Guideline Number 7, September 2004, B43, p.12.
5.4-34	Goldstone P, Walker C, Hawtin K. Efficacy and safety of mifepristone–buccal misoprostol for early medical abortion in an Australian clinical setting. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2017 Jun;57(3):366-71.
5.4-35	Trial CAL 052015-001: Clinical trial report
5.4-36	Trial MCPK12001J1: Clinical trial report
5.4-37	Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. N Engl J Med. 1998 Apr 30;338(18):1241-7.
5.4-38	Von Hertzen H, Honkanen H, Piaggio G, Bartfai G, Erdenetungalag R, Gemzell-Danielsson K, et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. I: Efficacy. BJOG. 2003 Sep;110(9):808-18.
5.4-39	Bhattacharya M. Das SK, Gopalakrishnan K, Kodkany BS, Mukherjee GG, Mukherjee K, et al. A multicentre randomized comparative clinical trial of 200 mg RU486 (mifepristone) single dose followed by either 5 mg 9-methylene PGE(2) gel (meteneprost) or 600 microg oral PGE(1) (misoprostol) for termination of early pregnancy within 28 days of missed menstrual period. ICMR Task Force Study. Indian Council of Medical Research. Contraception. 2000 Sep;62(3):125-30.
5.4-40	Aubény E, Peyron R, Turpin CL, Renault M, Targosz V, Silvestre L, et al. Termination of early pregnancy (up to 63 days of amenorrhea) with mifepristone and increasing doses of misoprostol [corrected]. Int J Fertil Menopausal Stud. 1995;40 Suppl 2:85-91.
5.4-41	令和2年度の人工妊娠中絶数の状況について（Press Release）. 令和3年5月26日. 厚生労働省子ども家庭局母子保健課
5.4-42	個人輸入した海外製経口妊娠中絶薬による健康被害について（情報提供）. 平成30年5月15日. 厚生労働省子ども家庭局母子保健課 https://www.jsog.or.jp/news/pdf/20180605_shuuchiirai1.pdf
5.4-43	Creinin MD, Pymar HC, Schwartz JL. Mifepristone 100 mg in abortion regimens. Obstet Gynecol. 2001 Sep;98(3):434-9.
5.4-44	Fiala C, Gemzel-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. Contraception. 2006 Jul;74(1):66-86.
5.4-45	Barre J, Houin G, Rosenbaum J, Zini R, Dhumeaux D, Tillement JP. Decreased alpha 1-acid glycoprotein in liver cirrhosis: consequences for drug protein binding Br J clin Pharmacol. 1984 Oct;18(4):652-3.

5.4-46	Fukui H, Wiest R. Changes of Intestinal Functions in Liver Cirrhosis. Inflamm Intest Dis. 2016 Apr;1(1):24-40.
5.4-47	綾部琢哉, 板倉敦夫: 標準産科婦人科学. 第5版: 医学書院. 2021, 583-5.
5.4-48	Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s): Korlym ™ (Mifepristone). Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/020687Orig1s020ClinPharmR.pdf
5.4-49	Brogden RN, Goa KL, Faulds D. Mifepristone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs. 1993 Mar;45(3):384-409.
5.4-50	Jang GR, Wrighton SA, Benet LZ. Identification of CYP3A4 as the principal enzyme catalyzing mifepristone (RU 486) oxidation in human liver microsomes. Biochem Pharmacol 1996;52(5):753-61.
5.4-51	Schoenhard G, Oppermann J, Kohn FE. Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol. Dig Dis Sci.1985 Nov;30(11 Suppl):126S-128S.
5.4-52	Darpo B, Bullingham R, Combs DL, Ferber G, Hafez K. Assessment of the cardiac safety and pharmacokinetics of a short course, twice daily dose of orally-administered mifepristone in healthy male subjects. Cardiol J. 2013;20(2):152-60.
5.4-53	Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. BJOG. 2000 Apr;107(4):519-23.
5.4-54	Schüler L, Pastuszak A, Sanseverino TV, Orioli IM, Brunoni D, Ashton-Prolla P, et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. Reprod Toxicol. 1999 Mar-Apr;13(2):147-51.
5.4-55	Gynuity Health Projects. https://gynuity.org/assets/resources/biblio_ref_lst_mife_en.pdf. 31 October 2021.
5.4-56	Bernard N, Elefant E, Carlier P, Tebacher M, Barjhoux CE, Bos-Thompson MA, et al. Continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone: an observational prospective study. BJOG. 2013 Apr;120(5):568-74.
5.4-57	Swahn ML, Bygdeman M. The effect of the antiprogestin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. Br J Obstet Gynaecol.1988 Feb;95(2):126-34.
5.4-58	Mueller A, Maltaris T, Siemer J, Binder H, Hoffmann I, Beckmann MW, Dittrich R. Uterine contractility in response to different prostaglandins: results from extracorporeally perfused non-pregnant swine uteri. Human Reproduction 2006 Aug;21,(8):2000–5.
5.4-59	Sääv I, Fiala C, Hämäläinen JM, Heikinheimo O, Gemzell-Danielsson K. Medical abortion in lactating women--low levels of mifepristone in breast milk. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010 May;89(5):618-22.
5.4-60	Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzer B, Zimmermann R, et al. Misoprostol versus methylergometrine: pharmacokinetics in human milk. Am J Obstet Gynecol. 2004 Dec;191(6):2168-73.
5.4-61	Abdel-Aleem H, Villar J, Gülmezoglu AM, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M, et al. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum after postpartum oral administration. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003 May 1;108(1):25-8.
5.4-62	de Oliveira Filgueira GC, de Fátima Pinto Rodrigues G, Benzi JRL, Nardotto GHB, Marques MP, Lanchote VL, et al. Determination of misoprostol acid in plasma samples by UPLC-MS/MS with application in a maternal-fetal pharmacokinetic study following a low misoprostol dose vaginally to induce labor. J Pharm Biomed Anal. 2021 Aug 5;202:114138.