

抗NSAID潰瘍剤

劇薬、処方箋医薬品^注

サイトテック錠[®]100

サイトテック錠[®]200

CYTOTEC[®]Tab.100CYTOTEC[®]Tab.200

ミソプロストール錠

	サイトテック錠100	サイトテック錠200
承認番号	20800AMY00198	20500AMY00014
薬価収載	1996年12月	1993年3月
販売開始	1996年12月	1993年3月
再審査結果	2002年9月	
国際誕生	1984年6月	

貯法：室温保存、気密容器
 開封後は湿気を避けて取り扱うこと
 使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照
- プロスタグランジン製剤に対する過敏症の既往歴のある患者

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

妊娠する可能性のある女性〔妊娠した場合、流産を起こすおそれがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

1 錠中：

成分	サイトテック錠100	サイトテック錠200
有効成分	ミソプロストール 100 μ g	ミソプロストール 200 μ g
添加物	カルボキシメチルスターチナトリウム 結晶セルロース 硬化油 ヒプロメロース	

2. 性状

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

【効能・効果】

非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与時にみられる胃潰瘍及び十二指腸潰瘍

※※【用法・用量】

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

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 脳血管障害や冠動脈疾患等血圧低下により重篤な合併症を起こすおそれのある患者〔類薬（PGE₁）で血圧低下作用が報告されている。〕
- 肝障害のある患者〔肝障害を増悪させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

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

※※(2)妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、妊娠中でないことを十分確認すること。また、患者に次の注意事項について十分説明し、同意を得た後、使用すること。

- 本剤には子宮収縮作用があり、流産を起こしたとの報告があること。
- 本剤投与中は避妊すること。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに投与を中止し、主治医に連絡すること。
- 本剤を12週間以上投与しても改善傾向が認められない場合には、他の療法を考慮すること。
- 本剤は非ステロイド性消炎鎮痛剤と併用投与することが可能である。非ステロイド性消炎鎮痛剤においては、消化性潰瘍のある患者は投与禁忌となっているが、本剤が投与されている場合はこの限りでない。しかし、高齢者等の患者においては非ステロイド性消炎鎮痛剤による消化性潰瘍の合併症（穿孔、出血等）の危険性が高いため、本剤と併用投与する場合には、経過を十分に観察すること。
- 本剤投与時にみられる下痢は、通常、軽度で一過性であるが、症状が持続する場合には、減量等の適切な処置を行うこと。また、マグネシウム含有制酸剤との併用に注意すること〔「相互作用」の項参照〕。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マグネシウム含有制酸剤	下痢が発現しやすくなる。	本剤は、小腸の蠕動運動を亢進させ、小腸からの水・Naの吸収を阻害し、下痢を生じさせる。 マグネシウム含有制酸剤には緩下作用があるので、両者の併用で下痢が発現しやすくなる。

4. 副作用

副作用発現状況（再審査結果時）

調査症例数4,692例中、副作用発現症例数は545例（11.6%）であり、副作用発現件数は766件であった。その主なものは、下痢・軟便227件（4.8%）、腹痛92件（2.0%）、腹部膨満感57件（1.2%）、嘔気52件（1.1%）、消化不良24件（0.5%）等の消化器症状。ALT（GPT）上昇31件（0.7%）、Al-P上昇26件（0.6%）、AST（GOT）上昇25件（0.5%）、LDH上昇18件（0.4%）等であった。

(1) 重大な副作用

ショック、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

注：投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者は生理機能が低下しているため、下痢等の消化器症状がみられた場合には、減量又は休薬等適切な処置を行うなど慎重に投与すること〔重要な基本的注意〕の項参照。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
〔本剤には子宮収縮作用があり、妊婦で完全又は不完全流産及び子宮出血がみられたとの報告がある。〕

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

〔参考〕生殖試験

ラットに本剤を経口投与したところ、妊娠前及び妊娠初期投与試験では着床数の減少及び生存胎児数の減少がみられ¹⁾、器官形成期投与試験では胎児の生存及び発育に影響はみられず、催奇形性も認められなかった²⁾。また、周産期及び授乳期投与試験では出生児の体重増加抑制がみられた³⁾。ウサギに本剤を経口投与した器官形成期投与試験では着床後の死亡率及び第13肋骨の出現頻度（肋骨数の変異）が増加した⁴⁾。

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 過量投与

過量投与による臨床症状としては、鎮静、振戦、痙攣、呼吸困難、腹痛、下痢、発熱、心悸亢進、低血圧及び徐脈の報告がある。これらの症状が発現した場合には、対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

【薬物動態】

1. 血中濃度

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

t _{max}	C _{max}	消失半減期
約16分	552pg/mL	21分

〔参考〕健康成人（男子）（外国人）にミソプロストール（400 μ g）を1日2回4日間反復経口投与しても主代謝物であるミソプロストール遊離酸の血漿中への蓄積性は認められなかった⁶⁾。

（注）本剤の承認された用量はミソプロストールとして1回200 μ gを1日4回である。

2. 代謝・排泄

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

3. 非ステロイド性消炎鎮痛剤との相互作用

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

【臨床成績】

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

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

【薬効薬理】

1. 胃酸分泌抑制作用

(1) 基礎分泌

健康成人（男子）にミソプロストール200 μ gを1回経口投与した場合、投与後30～150分の2時間酸分泌量を85.4%抑制した⁹⁾。

(2) テトラガストリン及び塩酸ベタゾール刺激分泌

健康成人（男女）にミソプロストール200 μ gを1回経口投与した場合、テトラガストリン4 μ g/kg及び塩酸ベタゾール1mg/kg筋注投与による刺激後の2時間酸分泌量をそれぞれ28.4%、47.9%抑制した¹⁰⁾。

(3) 夜間分泌

健康成人（男女）にミソプロストール200 μ gを1回（午後10時）経口投与した場合、夜間の7時間酸分泌量を47.9%抑制した¹¹⁾。

(4) 幽門結紮ラットでの基礎分泌及びイヌでのヒスタミン刺激分泌に対して抑制作用を示した¹²⁾。

2. 粘膜防御作用

(1) 胃粘膜血行動態に対する作用

健康成人（男子）にミソプロストール200 μ gを1回経口投与した場合、粘膜血流量を8.5～27.3%増加させ、その増加は胃内全体で一様であった¹³⁾。

(2) 胃粘液分泌に対する作用

ラットにおいて胃粘膜被覆粘液層の厚さと内腔粘液の糖蛋白質を増加させた¹⁴⁾。

(3) 十二指腸重炭酸イオン分泌に対する作用

1) 健康成人（男女）にミソプロストール50、100、200、400 μ gを低用量から順に経口投与した場合、100 μ g以上において十二指腸近位部及び遠位部の重炭酸イオン分泌を増加させた¹⁵⁾。

2) ラットにおいて十二指腸の重炭酸イオン分泌を増加させた¹⁶⁾。

(4) 胃粘膜電位差に対する作用

イヌにおいてアスピリンによる胃粘膜電位差の低下を抑制した¹⁷⁾。

(5) 実験的胃粘膜傷害に対する作用

1) 健康成人（男子）にミソプロストール200 μ gを投与した場合、80%エタノールの胃粘膜散布による粘膜傷害に対して抑制効果を示した¹⁸⁾。

2) ラットにおいて無水エタノール、塩酸、塩酸-エタノール、塩酸-アスピリン、アスピリン、胆汁酸、プレドニゾン及びブリストレスによる胃粘膜傷害に対して、酸分泌を抑制しない用量においても抑制効果を示した^{16,19,20)}。

3. 非ステロイド性消炎鎮痛剤による胃及び十二指腸粘膜傷害に対する作用

(1) 健康成人（男女）においてアスピリン、イブプロフェン及びトルメチンによる胃及び十二指腸粘膜傷害、また、ナプロキセンによる胃粘膜傷害に対して抑制効果を示した²¹⁻²⁴⁾。

(2)関節炎患者（男女）において、非ステロイド性消炎鎮痛剤の継続投与下ミソプロストール800 μ g/日を12週間経口投与した場合、潰瘍の発生はみられず、胃及び十二指腸粘膜傷害に対して抑制効果を示した²⁵⁾。また、変形性関節症患者（男女）において、非ステロイド性消炎鎮痛剤の継続投与下ミソプロストール400 μ g/日又は800 μ g/日を12週間経口投与した場合にも、胃潰瘍の発生に対して抑制効果を示した²⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

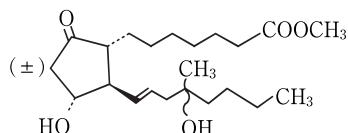
一般名：ミソプロストール（Misoprostol）

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

分子式：C₂₂H₃₈O₅

分子量：382.54

構造式：



性状：淡黄色の粘稠性のある液体で、かび臭いにおいがある。エタノール(95)、ジエチルエーテル、クロロホルム及び酢酸エチルと混和し、水及びヘキサンには極めて溶けにくい。

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

【包装】

サイトテック錠100：100錠、500錠、1,000錠（PTP）

サイトテック錠200：100錠、500錠、1,000錠（PTP）

【主要文献】

- 1)江崎孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報, 11(2)：167(1985) [L20030529109]
- 2)江崎孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報, 11(2)：189(1985) [L20030529127]
- 3)江崎孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報, 11(2)：213(1985) [L20030529112]
- 4)江崎孝三郎ほか：実中研・前臨床研究報, 11(2)：237(1985) [L20030529130]

- 5)社内資料：ミソプロストール錠の日本人における生物学的利用性の比較 [L49990101156]
- 6)社内資料：ミソプロストールの代謝物の単回投与および定常状態における血漿中濃度 [L20161201009]
- 7)社内資料：健康人における³H-ミソプロストールの薬物動態試験 [L49990101157]
- 8)Nicholson, P. A., et al. : J. Rheumatol., 17(suppl. 20) : 33(1990) [L49990099186]
- 9)中村孝司ほか：医学と薬学, 15(1) : 135(1986) [L20030528051]
- 10)丹羽寛文ほか：医学と薬学, 15(1) : 145(1986) [L20030528057]
- 11)武藤 弘ほか：医学と薬学, 15(1) : 159(1986) [L20030528062]
- 12)社内資料：胃液分泌抑制薬(SC-29333)の生物学的研究 [L20161201010]
- 13)福田益樹ほか：医学と薬学, 15(1) : 167(1986) [L20030528064]
- 14)Sellers, L. A., et al. : Dig. Dis. Sci., 31(2) : 91S(1986) [L20030528070]
- 15)Isenberg, J. I., et al. : Gastroenterology, 91(2) : 370(1986) [L20030529002]
- 16)岡部 進ほか：日本薬理学雑誌, 87(3) : 339(1986) [L20030528077]
- 17)Colton, D. G., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 210(2) : 283(1979) [L20030529008]
- 18)Agrawal, N. M., et al. : Gastrointest. Endosc., 32(2) : 67(1986) [L20030529022]
- 19)Bauer, R. F., et al. : Dig. Dis. Sci., 31(2) : 81S(1986) [L20030528071]
- 20)社内資料：ミソプロストールのサイトプロテクションに関する研究 [L49990122454]
- 21)Jiranek, G. C., et al. : Gastroenterology, 96(2) : 656(1989) [L20030529009]
- 22)Lanza, F. L., et al. : Am. J. Gastroenterol., 83(9) : 1034(1988) [L20030529010]
- 23)Lanza, F. L., et al. : Dig. Dis. Sci., 31(2) : 131S(1986) [L20030528075]
- 24)Aadland, E., et al. : Am. J. Med., 83(suppl. 1A) : 37(1987) [L20030529014]
- 25)塩川優一ほか：リウマチ, 31(5) : 554(1991) [L20030528044]
- 26)Graham, D. Y., et al. : Lancet, 332(8623) : 1277(1988) [L20030529018]

※【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7