

2) 承認申請された経口中絶薬の安全性と副作用について

北里大学 北里研究所病院 婦人科
公益社団法人
日本産婦人科医会 幹事長
石谷 健 (いしたに けん)



国内承認申請に関する報道内容(2021年12月22日)

2

ABEMA news #アベヒル 経口中絶薬に懸念も…「簡単にできると思わないで」

日本産婦人科医会会長の見解は？

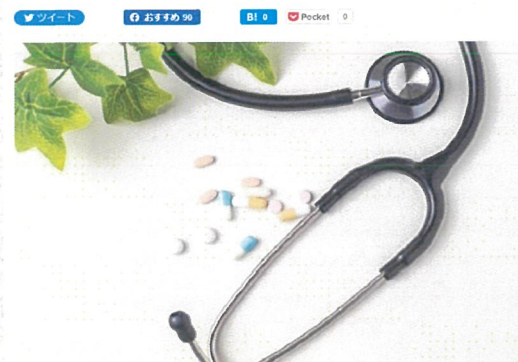
日本産婦人科医会の木下勝之会長は「医学の進歩による新しい方法であり、治験を行ったうえで安全だということならば、中絶薬の導入は仕方がないと思っている。しかし、薬で簡単に中絶できるという捉え方をされないか懸念している。薬を服用し、夜間に自宅で出血した場合に心配になる女性もいると思う。そうした場合にすぐに対応できる体制も必要だ」と話しています。

また、日本産婦人科医会は、薬の処方とは、入院が可能な医療機関で、中絶を行う資格のある医師だけが行うべきだとしています。

会長の見解で望ましい費用は？

木下会長は「医師は薬を処方するだけでなく、排出されなかった場合の外科的手術など、その後の管理も行うので相応の管理料が必要だ」と述べて、薬の処方にかかる費用について10万円程度かかる手術と同等の料金設定が望ましいとする考えを示しました。

記事 女性自身 2021年12月25日 10:57 (配信日時 12月25日 06:00)
海外では740円の“飲む中絶薬”に「処方費用10万円」と産婦人科医会…「許せない」と怒りの声



《#経口中絶薬の高価格設定に反対します》

- ・ これまでのメディアからの質問に対する回答
- ・ 経口中絶薬に関する本会の役割と今後の課題

我々の考え方を、まずはメディア関係者に丁寧に説明することで、経口中絶薬の適正な運用・普及に努めます

これまでのメディアからの質問に対する回答

そもそも、経口中絶薬とは何なのでしょう？

ミフェプリストンという妊娠のホルモンを抑える薬とミソプロストールという子宮を収縮させる薬との組み合わせを服用することで、妊娠初期（妊娠9週0日まで）の人工妊娠中絶が可能となります。妊娠初期の中絶には、手術による方法（掻爬法または吸引法とも呼ばれています）と薬による中絶方法がありますが、経口中絶薬は薬による中絶方法で用いられます。

国内では、**早くて今年秋以降に販売が予定されています**。インターネットで購入しても個人輸入禁止薬物として規制がかかっていますので、個人での入手はできません。

母体保護法指定医師のいる医療施設内で最初のミフェプリストン1錠を服用し、服用36～48時間後に2つ目のミソプロストールを口の中（両頬に2錠ずつ合計4錠）に30分間含んだ後に飲み込みます。

ミソプロストールを服用して8時間以内に約9割の人は中絶が完了（子宮内容が排出される）します。

	平成3年 (1991)	平成8年 (1996)	平成13年 (2001)	平成18年 (2006)	平成23年 (2011)	平成28年 (2016)	令和元年 (2019)	令和2年 (2020)
総数	436,299	338,867	341,588	276,352	202,106	168,015	156,430	141,433
満7週以前	237,612	191,292	193,438	155,767	110,595	91,652	86,184	82,408
満8週～満11週	171,877	128,544	129,140	105,952	79,918	66,859	60,880	51,192
満12週～満15週	14,471	10,460	10,484	7,760	5,679	4,118	4,199	3,127
満16週～満19週	8,369	5,969	5,880	4,671	3,858	3,277	3,091	2,852
満20週・満21週	3,807	2,550	2,532	2,130	2,006	2,059	2,053	1,841

令和2年度 厚生労働省 衛生行政報告例

経口中絶薬の国内適応は、妊娠9週0日まで（妊娠63日以内）

国内治験の結果 (LP1 001:ミフェプリストン、LP1 002:ミソプロストール)

LPI 001 (200 mg) 投与からLPI 002 (800 μ g)の逐次併用
投与後24時間以内の薬剤による

人工妊娠中絶成功率は93.3%であった。

LPI 002投与後4時間までの人工妊娠中絶成功率は63.3%、
LPI 002投与後8時間までの人工妊娠中絶成功率は90.0%
であった。

東京大学大須賀穰教授より第73回日産婦学会 医会共同プログラム発表
スライドを提供(改変)

副作用にはこういったものがあるのでしょうか？

比較的頻度の多いものとして、**腹痛（30%）**や**嘔吐（20%）**がみられます。他にも、**出血が多くて貧血になる**場合や、**約1割の方は薬剤のみでは完全に排出されずに手術による中絶方法が追加が必要**となります。

「中絶手術では、術後に出血が多く大変だった」との患者さんの談話を報道したテレビもありましたが、実際には薬による中絶の方が出血量は多い傾向にあります。また、麻酔で無意識のなかで行う中絶手術と異なり、中絶が完了されるまでのあいだに腹痛の持続等を感じ、**胎児が含まれた血の塊りが比較的多量に排出されるのを目の当たりにする**デメリットもあります。

	治療開始後の出血量 (遺残による追加処置の可能性)	子宮内膜等の負担 (穿孔リスクを含む)
経口中絶薬	多い（1割が追加処置を要する）	最も少ない
吸引法	掻爬法よりやや多い	掻爬法より少ない
掻爬法	少ない	少ない

国内治験の結果（LP1 001:ミフェプリストン、LP1 002:ミソプロストール）

- 有害事象の発現割合は59.2%であった。ほとんどの事象が軽度又は中等度であり、重度の有害事象は2.5%、重篤な有害事象は3.3%であった。投与中によく見られた有害事象は、**‘下腹部痛’（30.0%）**及び**‘嘔吐’（20.8%）**であった。
- 重篤な有害事象は4例7件で、投与中に**‘失血性貧血’**、**‘サイトメガロウイルス感染’**、**‘子宮内膜炎’**、**‘細菌感染’**、**‘子宮筋緊張低下’**、**‘不正子宮出血’**、投与後に**‘不完全人工流産’**が認められた。いずれも転帰は回復であった。
- 出血量は、LPI 002投与後0～4時間から増加し、LPI 002投与後8時間以降は徐々に減少し、LPI 002投与後48～52時間では、出血はほとんど認められなかった。

経口中絶薬に関する海外報告

- ・国内治験と同週数、同レジメン33,846例のメタアナリシスでの有効性は96.7% (Chen MJ, Obstet Gynecol, 2015)
- ・ミソプロストールは飲み込んだり (経口)、ミフェプリストン服用からすぐ (24h以内) 服用すると有効性が低下する (Nathalie K Best Practice & Res Obstet Gynecol, 2020)
- ・(妊娠継続例やミソプロストール追加投与例を除き) 追加で手術を要した割合は、1.8-4.2% (Ratnibd EG, Contraception, 2013)
- ・異所性妊娠疑いや出血疾患以外にもFDAでは、慢性副腎不全、長期の全身ステロイド投与、遺伝性ポルフィリン症 (腹痛等発作を誘発) が禁忌となっている
- ・副作用頻度メタアナリシス (Melissa J, Obst Gynecol, 2015)
 - 輸血を要する出血：0.03-0.6%
 - 重症感染症：0.01-0.5%
 - 腹痛はほぼ全例、嘔気・嘔吐、下痢、発熱、倦怠感、眩暈

経口中絶薬の有効性に関する海外報告

Table 1. Efficacy and Ongoing Pregnancy Rates With Mifepristone and Buccal Misoprostol for Medical Abortion Through 70 Days of Gestation

	Successful Abortion			Ongoing Pregnancy		
	No. in Analysis	No. Successful	% (95% CI)	No. in Analysis	No. of Ongoing Pregnancies	% (95% CI)
Overall						
Through <u>63 d</u> of gestation	33,514	32,394	<u>96.7</u> (96.5-96.8)	32,479	252	0.8 (0.7-0.9)
Through 70 d of gestation	33,846	32,703	96.6 (96.4-96.8)	32,785	261	0.8 (0.7-0.9)
By gestational age (d)*						
49 or less	12,555	12,318	98.1 (97.9-98.3)	10,781	40	0.4 (0.3-0.5)
50-56	4,161	4,024	96.7 (96.1-97.2)	4,008	34	0.8 (0.6-1.2)
57-63	2,202	2,096	95.2 (94.2-96.0)	2,119	39	1.8 (1.3-2.5)
64-70	332	309	93.1 (89.6-95.5)	306	9	2.9 (1.4-5.7)

CI, confidence interval.

All outcomes are based on patients for whom outcome was determined (patients without follow-up are not included).

* Not all studies reported outcome within each specific gestational age range; outcomes are calculated using only those studies with outcome data presented by gestational age.

(Chen MJ, Obstet Gynecol, 2015)

経口中絶薬の安全性に関する海外報告

Total No. of Patients	Nausea	Vomiting	Diarrhea	Weakness	Headache	Fever	Dizziness
216	69.4	37.0	36.1	54.6	43.5	42.1	40.7
414	75.1	47.6	43.0	58.0	41.1	47.6	39.4
266	54.1	22.2	NR	51.1	17.7	18.0	29.3
200	56.5	26.0	58.5	NR	NR	24.5	NR
555	44.0	16.0	NR	38.0	32.0	26.0	26.0
560	47.0	22.0	NR	42.0	33.0	33.0	24.0
318	50.0	35.8	17.9	NR	NR	11.9	NR
209	45.9	37.8	61.2	NR	NR	28.2	NR
50	64.0	16.0	8.0	NR	2.0	12.0	NR
45	46.7	20.0	31.1	NR	17.8	22.2	31.1
860	46.7	20.0	1.9	NR	NR	19.7	NR
969	34.0	26.0	60.0	21.0	14.0	45.0	13.0
859	61.5	25.8	20.3	NR	NR	NR	NR
1,851	67.3	33.9	22.9	NR	32.0	4.0	12.0

(Melissa J, Obst Gynecol, 2015)

医会は、「相応の管理料が必要で、10万円くらいになる」と言われました。¹²
 価格が高すぎてなかなか服用できない可能性もあります。

その一方、安すぎれば「薬があるから大丈夫」となりやすいのは理解できるのですが、医会として「もう少し安価で提供するよう働きかけるなどのお考え」はあるのでしょうか？

自由診療である人工妊娠中絶は、個々の医療施設の判断によって価格設定がなされます。よって、**価格について日本産婦人科医会が介入する余地はなく**、経口中絶薬について製薬会社や医療機関に安価で提供する働きかけを行うことは不可能です。

薬剤による中絶方法

の自己負担（費用） = 薬価 + 相応の管理料（ - 公費補助）

薬価：海外において製薬会社は約300ドルで販売し、治験はされていない。

国内治験では、安全性の観点から全例入院で行う規制当局の指示があった。採算面から製薬会社が販売継続可能とするには約5万円前後になると推計されます。

相応の管理料：治療前後の経過観察が必須で、診察料＋検査料が生じる
 ＊大量出血や排出されなかった場合の夜間・時間外の救急対応（追加手術）
 ＊社会的リスクを引き受ける対価も考慮すべき

これらを合わせると薬代約5万円＋「相応の管理料」として診察・検査（＋追加手術）費用を合わせると約10万円位になることは予想可能であり、これでも**従来の手術による中絶方法よりも若干安くなる**と考えられています。

公費補助：確かに海外の一部の国々では、無料～数千円（報道では740円）の安価で経口中絶薬を利用できるとされていますが、それは**経口中絶薬に限らず手術による中絶も含めて手厚い公費補助により自己負担額が少ない**だけです。

これらの事情から、開業医の権益を守るとか安易な中絶を助長させないために日本産婦人科医会が薬による中絶方法を「10万円」と言っているのではなく、**国内での経口中絶薬の提供を持続可能とするうえで必要な費用の目安**としてご理解いただけたらと思います。

日本産婦人科医会では、これまでに暴行もしくは脅迫によって妊娠し人工妊娠中絶に至った場合の中絶費用の公費補助を拡充する働きかけを行ってきまして、**現在では多くの都道府県で警察予算による全額公費補助が受けられる**ようになりました。経口中絶薬についても、治験計画段階から年余にわたって協力していますし、販売後も安全な運用により国内で普及継続できるようサポートしていきます。

乳幼児虐待等の予防の観点からも、人工妊娠中絶の費用について自己負担額が少ないにこしたことはありませんが、一部の海外の国々のように**全ての人工妊娠中絶に公費を投入して自己負担額を少なく**することについて納税者である国民の理解を得ることは今の段階では難しいと考えています。

まずは系統だった学校性教育を行うことが大切であり、その上で経済的弱者や全ての人工妊娠中絶に対する公的サポート（**費用だけでなく中絶後の避妊指導や心理的ケアも**）の充実が望まれます。

国内における人工妊娠中絶に対する公的支援の現状は、

- ① 強制的性交妊娠例（都道府県警察等）、② 矯正医療（法務省）、③ 中期中絶例（出産育児一時金）からの補助金のみ

人工妊娠中絶に対する公的支援の年次推移

調査年月	H25.5		H21.10		H20.4	
	回答数	%	回答数	%	回答数	%
全額支援	31	66.0	23	48.9	18	38.3
上限あり	7	14.9	10	21.3	5	10.6
支援なし	0	0.0	11	23.4	19	40.4
その他	9	19.2	4	8.6	5	17.0

「性犯罪被害者への公的な医療支援」第1～4回調査結果
日本産婦人科医会

市民団体から厚労省への要望内容に対する意見を教えてください

16

報道内容からの推測で市民団体らとの考え方の違いを表に示しましたが、
経口中絶薬の導入に関して、「医会が消極的」ということではありません。

	本会の考え方	上記市民団体らの考え方 (報道内容からの推測)
中絶の費用	自己負担額は安価であることが好ましい 公費負担を拡充 すべき (一律の公費負担適用は 現実的でなく、優先順の検討が必要)	医会が価格統制している と考えている
掻爬法	将来的には、大半が吸引法におき代わると考えられる 危険で即中止すべき国内エビデンスは なく、症例によっては必要な手技	WHO見解を根拠に 即廃止すべき考え
経口中絶薬 の稽留流産 への適用	海外含めエビデンスや臨床上のニーズ に乏しく、製薬会社も検討していない	厚労省に要望している

経口中絶薬について、国内での承認申請が海外よりも遅くなった背景はどのようにお考えになりますか？

17

背景に経口避妊薬（低用量ピル）も国内承認が海外よりも遅くなった事実がございます。1990年代のエイズ蔓延の理由よりは、バイアグラの国内承認タイミングの早さと比較されるように、性と生殖に関する健康と権利（SRHR: Sexual and Reproductive Health and Rights）に関する国内の社会的風土が関与しますし、今なお経口避妊薬の国内普及率は約3%と海外と比較して著しく低率な現状が続いています。このような社会状況において、経口中絶薬に関しても政治家だけでなく、規制省庁も対応を慎重にならざるを得ない経緯があったと推測します。

しかし、これらの薬剤により人工妊娠中絶手術が減少するという産婦人科医業の観点から本会が反対等の働きかけを行ったことはありません。

本会は、既に2013年（平成25年）頃から具体的な検討に入り、製薬会社の治験開発計画に協力するようになり、慎重に進めてきました。

人工妊娠中絶に対する国民の多様な考え方を尊重し、社会的な動向をふまえた丁寧な議論が必要

経口中絶薬について、読者の方々に何かお伝えしたいことがあれば教えてください。 18

経口中絶薬は患者さん自身や子宮への負担感のある手術をしなくて済むという点では大変メリットのある薬剤ではありますが、副作用等のデメリットも無視できません。**手術による方法、薬による方法いずれも安価で自由に選択可能な一部の海外の国々では、半々の選択状況となっています。**

限られた時間内で人工妊娠中絶を選択するだけでも大変つらいことですが、母体保護法指定医師の先生と十分相談のうえで自分に合った納得できる治療法を選択してください。

経口中絶薬を巡るこれまでの医会の動きや、普及に向けた医会のお考え、今後の見通しについて教えてください。

「経口中絶薬に関する本会の役割と今後の課題」で解説します。

本会の役割（使命）

- ・（提供する医療機関にとって）適正・安全な運用体制の構築と維持
- ・（患者である国民にとって）：正確な情報提供と啓発

上市に向けた今後の課題

- ・ 時間外対応、胞衣・産汚物の対応
- ・ 薬品の流通・管理体制や指定医研修要件のルール化

（価格は市場原理に委ねる以外なく、中絶件数も減少するなか一部の医療機関を除けば産婦人科医業全体としての影響は少なく問題視していない）

胞衣・産汚物の対応

条例の有無等について、地域により運用の詳細は異なるが、**妊娠12週未満であっても中絶胎児（子宮内容物）については、初期流産内容物と異なり、特段の配慮が必要である**
（平成16年に厚労省母子保健課長通知が発出されている）

- * 医療機関で排出した場合は、地域毎で定められている従来の初期妊娠中絶の対応通りだが、**院外で排出した場合には中絶胎児（胎囊等の子宮内容物）を医療機関に原則提出する指導が望ましい**
- * 特に妊娠8週以降では、中絶胎児がそのままの形態で排出されて患者の目の当たりにするケースが考えられるので、**より丁寧な事前説明・メンタル面でのフォローを要する**

（令和3年度家族計画・母体保護法指定医師指導者講習会スライドより引用）

	経口中絶薬	吸引法	掻把法
妊娠週数	9週0日まで	12週未満	
費用	約10万円?	十数万円	
治療開始後からの出血	多い	やや多い	少ない
子宮への負担	最も少ない	より少ない	少ない
メリット	麻酔・手術合併症リスクが減る	・麻酔下（意識がない状態）で治療が完了し、胎児を含む排出物に直面しなくてすむ ・腹痛、嘔気、出血が少ない	
デメリット	約1割は麻酔・手術が必要	麻酔・手術が必要	

おわりに

- ・今回は内輪の記者懇談会ということで、Q & A形式で発表させていただきましたが、ご講評・批判いただけますと幸いです。
- ・今年秋以降の経口中絶薬が承認された際のメディア対応について、ならびに人工妊娠中絶を考えている女性に対して本会がどのような点に留意してメディアに向けて発信すればよいかメディア側からのアドバイスをお願いします。