

人工妊娠中絶用製剤
ミフェプリストン錠、ミソプロストールバツカル錠

メフィーゴ[®]パック

劇薬、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。

医師向け適正使用ガイド

適正使用推進委員会

本剤は入院可能な有床施設（病院又は有床診療所）において使用すること。緊急時に適切な対応がとれる体制を鑑み、本剤の投与を受ける者の居住地が本剤を投与する医療機関の近隣ではない場合、2 剤目（ミソプロストール）投与後は、胎嚢が排出されるまで入院または院内待機を必須とする。2 剤目（ミソプロストール）を投与された者の帰宅の許可は、本剤の投与を受ける者が自宅での経過観察を希望し、当該者の居住地が以下の（1）及び（2）の全ての要件を満たす場合に限る。医療機関においては、本剤の投与を希望する者の居住地及び緊急時の来院方法等の確認を確実に実施すること。

（1）当該医療機関に容易に通院可能（当該医療機関を起点として半径 16 キロメートルの区域内）

（2）当該医療機関が所在する二次医療圏又は周産期医療圏内

帰宅を許可した場合においては、自宅での胎嚢排出の有無にかかわらず、遅くとも 2 剤目（ミソプロストール）投与後 1 週間を目途に再来院させ、胎嚢排出の有無の確認を徹底すること。なお、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められた場合は、1 週間を待たずして必ず来院させること。万が一、再来院がない場合は、本剤による人工妊娠中絶の成否の確認及び人工妊娠中絶の安全性を担保する観点から、本剤の投与を受けた者に対して医療機関から直接連絡を行い、再来院を指示すること。

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]

本剤は、登録された母体保護法指定医師のみの使用となるため、本剤納入前に、医師及び医療機関等の登録が必要となります。また、本剤納入の要件として、緊急時に適切な対応が取れる体制（異常がみとめられた場合に本剤の投与を受けた者からの連絡を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）が必要となります。

なお、登録内容に変更があれば、速やかに変更のご連絡をお願いします。

本剤の使用に際しては、最新の製品添付文書及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いします。また、本剤の投与を受ける方への指導のため、「メフィーゴ[®]パックの投与を受ける方へ」、「緊急時連絡カード」をご用意しております。本資料のご活用もお願いします。

目次

1. メフィーゴ® パックによる人工妊娠中絶
2. メフィーゴ® パックの使用
 - 2-1. 投与前に行うべきこと
 - 2-2. 投与時の注意事項
 - 2-3. 2 剤目（ミソプロストール）投与後の帰宅の許可
3. 「本剤投与後に全例で認められる症状」と「注意すべき副作用」
4. 参考：国内第Ⅲ相試験の結果
5. Q&A
6. 本剤の保管管理
7. 参考文献

施設の要件と 2 剤目（ミソプロストール）投与後の帰宅の許可について

施設要件

- ・ 本剤は入院可能な有床施設（病院又は有床診療所）において使用すること。

2 剤目（ミソプロストール）投与後の帰宅の許可

- ・ 緊急時に適切な対応がとれる体制を鑑み、本剤の投与を受ける者の居住地が本剤を投与する医療機関の近隣ではない場合、2 剤目（ミソプロストール）投与後は、胎嚢が排出されるまで入院又は院内待機を必須とする。
- ・ 2 剤目（ミソプロストール）を投与された者の帰宅の許可は、本剤の投与を受ける者が自宅での経過観察を希望し、当該者の居住地が以下の（1）及び（2）の全ての要件を満たす場合に限る。医療機関においては、本剤の投与を希望する者の居住地及び緊急時の来院方法等の確認を確実に実施すること。
 - (1) 当該医療機関に容易に通院可能（当該医療機関を起点として半径 16 キロメートルの区域内）。
 - (2) 当該医療機関が所在する二次医療圏又は周産期医療圏内。
- ・ 帰宅を許可した場合においては、自宅での胎嚢排出の有無にかかわらず、遅くとも 2 剤目（ミソプロストール）投与後 1 週間を目途に再来院させ、胎嚢排出の有無の確認を徹底すること。なお、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められた場合は、1 週間を待たずして必ず来院させること。万が一、再来院がない場合は、本剤による人工妊娠中絶の成否の確認及び人工妊娠中絶の安全性を担保する観点から、本剤の投与を受けた者に対して医療機関から直接連絡を行い、再来院を指示すること。

「ミフェプリストン及びミソプロストール製剤の使用にあたっての留意事項について（依頼）」（令和 6 年 11 月 29 日付け一部改正、医薬薬審発 1129 第 3 号、こ成母第 705 号）

1. メフィーゴ® パックによる人工妊娠中絶

メフィーゴ® パックは、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を効能又は効果とし、1 回の処置で標準的に使用する、1 剤目（ミフェプリストン）1 錠と 2 剤目（ミソプロストール）4 錠を 1 包装単位とする製剤です。



メフィーゴ® パック



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
トールパッカ
ストリップ (SP)
包装 2 錠 x 2



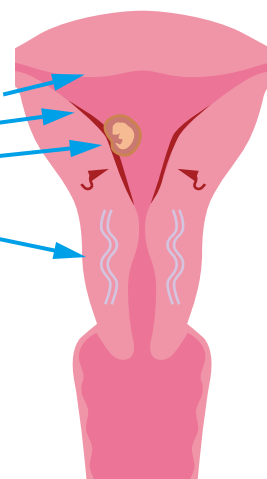
ミフェプリストン及びミソプロストールの薬理作用は以下のとおりです。

ミフェプリストン：
抗プロゲステロン作用に基づく作用が
人工妊娠中絶に寄与する a), b)

- 子宮内膜の肥厚・分化の抑制
- 脱落膜形成の抑制
- 妊娠維持の阻害
- 子宮頸管の熟化

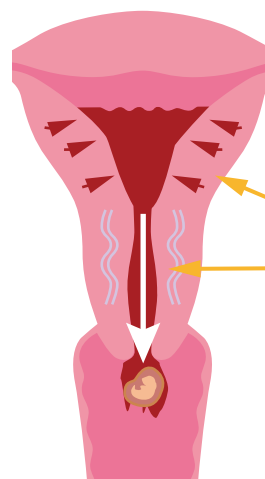
ミフェプリストン

子宮内膜の肥厚・分化の抑制
脱落膜形成の抑制
妊娠維持の阻害
子宮頸管の熟化



ミソプロストール：
プロスタノイド受容体を介した作用が
人工妊娠中絶に寄与する c), d), e)

- 子宮頸管の熟化
- 子宮筋の収縮



ミソプロストール
子宮筋の収縮
子宮頸管の熟化

a) Philibert, et al. Pharmacological profile of RU 486 in animals. New York: Plenum Press, 1985
b) Holt R, et al. Endocrinol. 2011;152:1036-46.
c) Timmons BC, et al. Endocrinol. 2014;155:287-98.
d) Malik M, et al. Acta Physiol. 2021;231:e13607:1-17.
e) Arrowsmith S, et al. Obstet Gynaecol Reprod Med, 2010;20(8):241-47.

2. メフィーゴ® パックの使用

メフィーゴパックの使用に際して、「2-1. 投与前に行うべきこと」、「2-2. 投与時の注意事項」及び「2-3. 2 剤目（ミソプロストール）投与後の帰宅の許可」について下記に記載します。

2-1. 投与前に行うべきこと

・投与対象者の適切性の確認

- 1) 経膈超音波検査により子宮内妊娠が確認された妊娠 63 日（妊娠 9 週 0 日）以下の方であることを確認してください。適切性の確認にあたっては、異所性妊娠の併存がないことも念頭に置くことが重要です。なお、1 剤目（ミフェプリストン）投与時に妊娠 63 日（妊娠 9 週 0 日）を超えないようにしてください。

- 2) 本剤の投与を受ける方が、**下記の禁忌に該当しないこと**を確認してください。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある方	過敏症を引き起こす可能性があります。
プロスタグランジン E ₁ 誘導体制剤に対し過敏症の既往歴のある方	過敏症を引き起こす可能性があります。
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ります。
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ります。
出血性疾患及びその疑いのある方	重度の子宮出血のおそれがあります。
抗凝固薬を投与中の患者	子宮出血の程度が悪化するおそれがあります。
抗血小板薬を投与中の患者	子宮出血の程度が悪化するおそれがあります。
強い及び中程度の CYP3A 誘導剤を投与中の方	血漿中ミフェプリストン濃度が低下し本剤の効果が減弱するおそれがあります。
重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者	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ます。

- 3) 本剤の投与前に以下についても確認してください。

重度の貧血のある患者	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ります。本剤の投与の適否を慎重に判断してください。なお、WHO の「妊婦における貧血の重症度に関する基準」では、重度の貧血は血中ヘモグロビン値が 7 g/dL 以下の場合とされています。 ¹⁾
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）装着の有無	装着している場合、本剤投与前に IUD 又は IUS を除去する必要があります。
感作予防のための Rh 式血液型の確認	本剤投与前に Rh 式血液型を確認し、Rh（D）陰性の方の場合には必要に応じて感作予防のための処置を行う必要があります。

・メフィーゴ® パックを用いることへの説明・同意の取得

本剤の投与を受ける方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してください。

同意説明には、「医師向け適正使用ガイド 添付資料」もご活用ください。また、本剤の投与を受ける方に、「メフィーゴ® パックの投与を受ける方へ」及び「緊急時連絡カード」を渡してください。

本剤の投与前に投与を受ける方の居住地を確認した上で、以下について十分に説明してください。

1. 薬剤の投与を受けるに際しては投与を受ける医療機関に来院し、その医療機関の指定医師による確認の下で投与を受ける必要があること
2. 本剤の投与を受ける方の居住地が投与を受ける医療機関の近隣（2 ページを参照ください）ではない場合、2 剤目（ミソプロストール）投与後は、胎嚢が排出されるまで入院又は院内待機が必須となること
3. 2 剤目（ミソプロストール）を投与された方の帰宅の許可は、本剤の投与を受ける方が自宅での経過観察を希望し、居住地が投与を受ける医療機関の近隣（2 ページを参照ください）であることを満たす場合に限られること
4. 2 剤目（ミソプロストール）投与後に帰宅する場合、自宅での胎嚢排出の有無にかかわらず、遅くとも 2 剤目（ミソプロストール）投与後 1 週間を目途に再来院し、胎嚢排出の有無の確認の徹底が必要なこと。なお、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められた場合は、1 週間を待たずして必ず来院すること。万が一、再来院がない場合は、本剤による人工妊娠中絶の成否の確認及び人工妊娠中絶の安全性を担保する観点から、医療機関から直接連絡があること。
5. 異常時には処方医療機関に連絡すること、緊急時に医療機関に来院できるようにする必要があること
6. 本剤により「子宮出血」と「下腹部痛」が現れること、及び胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の子宮出血及び下腹部痛の状況
7. 下腹部痛に対しては、必要に応じて鎮痛剤を使用すること、鎮痛剤で管理が困難な異常な痛みが継続する場合は速やかに処方医療機関に伝えること
8. 「重度の子宮出血（0.8%）」が現れることがあるので、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 時間以上続く場合は、速やかに処方医療機関に伝えること
9. 本剤投与後一定期間経過した後でも「感染症」が現れることがあるので、発熱、悪寒、倦怠感、膣からの異常な分泌物等の感染症が疑われる症状が認められた場合は速やかに処方医療機関に連絡すること
10. 出血に伴い失神することもあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作を控えること
11. 本剤には先天異常のリスクのある成分が含まれているため、人工妊娠中絶が未達成で妊娠を継続した場合には胎児の先天異常の可能性があること
12. 人工妊娠中絶の未達成の場合、外科的処置が必要になること
13. 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
14. 自宅等で子宮内容物が排出された場合であっても、医学的な評価に用いる可能性も考慮し、医療機関に持参することが推奨されること（ただし、排出された子宮内容物を医療機関に持参することについては、当事者の心情等を踏まえ、医療機関において十分に情報提供を行い、各地域における取り扱いを確認の上で最も適切な対応が行われるようお願いいたします）



医師向け適正使用ガイド 添付資料

投与を受け方への説明	
本剤を用いて人工妊娠中絶を行う場合、胎嚢の排出を確認するため、メフィーゴ® パックの投与を受ける方へ、「緊急時連絡カード」を渡し、以下の説明を十分に説明し、同意を得てから本剤の投与を開始してください。	
1. 薬剤の投与を受けるに際しては投与を受ける医療機関に来院し、その医療機関の指定医師による確認の下で投与を受ける必要があること	本剤の投与を受けるに際しては、必ず医師の指示に従って投与を受ける必要があります。医師の指示に従って投与を受けることが、本剤の効果を最大限に引き出すために重要です。
2. 本剤の投与を受ける方の居住地が投与を受ける医療機関の近隣（2 ページを参照ください）ではない場合、2 剤目（ミソプロストール）投与後は、胎嚢が排出されるまで入院又は院内待機が必須となること	本剤の投与を受ける方の居住地が投与を受ける医療機関の近隣（2 ページを参照ください）ではない場合、2 剤目（ミソプロストール）投与後は、胎嚢が排出されるまで入院又は院内待機が必須となります。
3. 2 剤目（ミソプロストール）を投与された方の帰宅の許可は、本剤の投与を受ける方が自宅での経過観察を希望し、居住地が投与を受ける医療機関の近隣（2 ページを参照ください）であることを満たす場合に限られること	2 剤目（ミソプロストール）を投与された方の帰宅の許可は、本剤の投与を受ける方が自宅での経過観察を希望し、居住地が投与を受ける医療機関の近隣（2 ページを参照ください）であることを満たす場合に限られます。
4. 2 剤目（ミソプロストール）投与後に帰宅する場合、自宅での胎嚢排出の有無にかかわらず、遅くとも 2 剤目（ミソプロストール）投与後 1 週間を目途に再来院し、胎嚢排出の有無の確認の徹底が必要なこと。なお、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められた場合は、1 週間を待たずして必ず来院すること。万が一、再来院がない場合は、本剤による人工妊娠中絶の成否の確認及び人工妊娠中絶の安全性を担保する観点から、医療機関から直接連絡があること。	2 剤目（ミソプロストール）投与後に帰宅する場合、自宅での胎嚢排出の有無にかかわらず、遅くとも 2 剤目（ミソプロストール）投与後 1 週間を目途に再来院し、胎嚢排出の有無の確認の徹底が必要となります。なお、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められた場合は、1 週間を待たずして必ず来院してください。万が一、再来院がない場合は、本剤による人工妊娠中絶の成否の確認及び人工妊娠中絶の安全性を担保する観点から、医療機関から直接連絡があること。
5. 異常時には処方医療機関に連絡すること、緊急時に医療機関に来院できるようにする必要があること	異常時には処方医療機関に連絡すること、緊急時に医療機関に来院できるようにする必要があります。
6. 本剤により「子宮出血」と「下腹部痛」が現れること、及び胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の子宮出血及び下腹部痛の状況	本剤により「子宮出血」と「下腹部痛」が現れること、及び胎嚢排出時期や胎嚢排出前後の子宮出血及び下腹部痛の状況について説明します。
7. 下腹部痛に対しては、必要に応じて鎮痛剤を使用すること、鎮痛剤で管理が困難な異常な痛みが継続する場合は速やかに処方医療機関に伝えること	下腹部痛に対しては、必要に応じて鎮痛剤を使用すること、鎮痛剤で管理が困難な異常な痛みが継続する場合は速やかに処方医療機関に伝えることについて説明します。
8. 「重度の子宮出血（0.8%）」が現れることがあるので、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 時間以上続く場合は、速やかに処方医療機関に伝えること	「重度の子宮出血（0.8%）」が現れることがあるので、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 時間以上続く場合は、速やかに処方医療機関に伝えることについて説明します。
9. 本剤投与後一定期間経過した後でも「感染症」が現れることがあるので、発熱、悪寒、倦怠感、膣からの異常な分泌物等の感染症が疑われる症状が認められた場合は速やかに処方医療機関に連絡すること	本剤投与後一定期間経過した後でも「感染症」が現れることがあるので、発熱、悪寒、倦怠感、膣からの異常な分泌物等の感染症が疑われる症状が認められた場合は速やかに処方医療機関に連絡することについて説明します。
10. 出血に伴い失神することもあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作を控えること	出血に伴い失神することもあるため、自動車の運転等危険を伴う機械の操作を控えることについて説明します。
11. 本剤には先天異常のリスクのある成分が含まれているため、人工妊娠中絶が未達成で妊娠を継続した場合には胎児の先天異常の可能性があること	本剤には先天異常のリスクのある成分が含まれているため、人工妊娠中絶が未達成で妊娠を継続した場合には胎児の先天異常の可能性があることについて説明します。
12. 人工妊娠中絶の未達成の場合、外科的処置が必要になること	人工妊娠中絶の未達成の場合、外科的処置が必要になることについて説明します。
13. 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	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について説明します。
14. 自宅等で子宮内容物が排出された場合であっても、医学的な評価に用いる可能性も考慮し、医療機関に持参することが推奨されること（ただし、排出された子宮内容物を医療機関に持参することについては、当事者の心情等を踏まえ、医療機関において十分に情報提供を行い、各地域における取り扱いを確認の上で最も適切な対応が行われるようお願いいたします）	自宅等で子宮内容物が排出された場合であっても、医学的な評価に用いる可能性も考慮し、医療機関に持参することが推奨されること（ただし、排出された子宮内容物を医療機関に持参することについては、当事者の心情等を踏まえ、医療機関において十分に情報提供を行い、各地域における取り扱いを確認の上で最も適切な対応が行われるようお願いいたします）について説明します。

医師向け適正使用ガイド 「添付資料」



「メフィーゴ® パックの投与を受ける方へ」

2-2. 投与時の注意事項

・メフィーゴ® パックの投与

母体保護法指定医師による確認の下で、1 剤目（ミフェプリストン）や2 剤目（ミソプロストール）を投与してください。

1 剤目（ミフェプリストン）の経口投与

来院
1 剤目（ミフェプリストン）投与

- ・ 1 剤目（ミフェプリストン）1 錠を経口投与してください。
- ・ 下腹部痛に対する鎮痛剤の処方を検討し、処方した場合は、使用方法を指導してください。（15 ページの「国内第Ⅲ相試験で用いられた鎮痛剤」をご参照ください）
- ・ 1 剤目（ミフェプリストン）投与後 36 ～ 48 時間に 2 剤目（ミソプロストール）を投与する必要があることを踏まえて、来院する日時を指示してください。
- ・ 緊急時連絡カードに投与日時等の必要事項を記入し、常時携帯するよう指導してください。



帰宅

- ・ 1 剤目（ミフェプリストン）投与から子宮出血が認められることがあります。（9 ページの「子宮出血」をご参照ください）
- ・ まれに 1 剤目（ミフェプリストン）投与で胎嚢排出が起こることがあります。（15 ページ「参考：国内第Ⅲ相試験の結果」をご参照ください）



1 剤目（ミフェプリストン）投与から 36～48 時間後に 2 剤目（ミソプロストール）投与を行ってください。

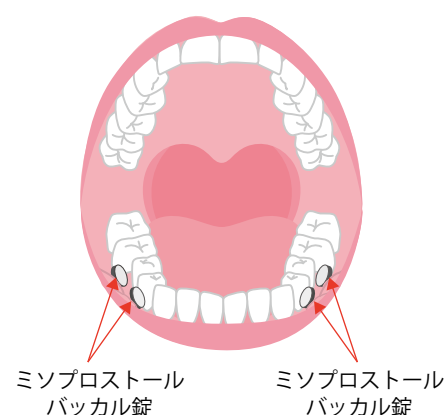
2 剤目（ミソプロストール）の投与

来院
2 剤目（ミソプロストール）投与

- ・ 2 剤目（ミソプロストール）を投与する前に胎嚢の排出が認められた場合は、子宮内容物の遺残の状況を踏まえて、2 剤目（ミソプロストール）の投与の可否を検討してください。
- ・ 下腹部痛に対する鎮痛剤の投与を検討してください。国内第Ⅲ相試験は 2 剤目（ミソプロストール）投与前に鎮痛剤を投与する規定で実施され、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジクロフェナクナトリウム又はアセトアミノフェンが投与されました。（13 ページの「国内第Ⅲ相試験で用いられた鎮痛剤」をご参照ください）



- ・ 2 剤目（ミソプロストール）4 錠を左右の臼歯の歯茎と頬の内側に 2 錠ずつ（下図参照）30 分間静置し、30 分間静置した後、口腔内に錠剤が残った場合には飲み込むように指導してください。
- ・ 緊急時に適切な対応がとれる体制を鑑み、本剤の投与を受ける方の居住地が本剤を投与する医療機関の近隣ではない場合、2 剤目（ミソプロストール）投与後は、胎嚢が排出されるまで入院または院内待機を必須としてください。
- ・ 胎嚢排出の前後において、子宮出血が増加し、下腹部痛が強くなります。
- ・ 本剤による人工妊娠中絶の成否を確認するために、2 剤目（ミソプロストール）投与後、超音波検査により胎嚢の排出の有無を確認してください。
- ・ 緊急時連絡カードに投与日時等の必要事項を記入し、常時携帯するよう指導してください。



2-3. 2 剤目（ミソプロストール）投与後の帰宅の許可

- ・ 2 剤目（ミソプロストール）を投与された方が、胎嚢が排出される前の帰宅と自宅での経過観察を希望する場合、その帰宅の許可は、本剤の投与を受ける方の居住地が以下の（1）及び（2）の全ての要件を満たす場合に限られます。医療機関においては本剤の投与を希望する方の居住地及び緊急時の来院方法等の確認を確実に実施してください。
 - (1) 当該医療機関に容易に通院可能（医療機関を起点として半径 16 キロメートルの区域内）
 - (2) 当該医療機関が所在する二次医療圏又は周産期医療圏内
- ・ 医療機関に速やかに来院できるように、遠方への外出を控えるよう指導してください。
- ・ 緊急時連絡カードに投与日時等の必要事項を記入し、常時携帯するよう指導してください。
- ・ 胎嚢排出の前後において、子宮出血が増加し、下腹部痛が強くなります。下腹部痛に対する鎮痛剤の処方を検討し、処方した場合は、使用方法を指示してください。
- ・ 自宅での胎嚢排出の有無にかかわらず、遅くとも 2 剤目（ミソプロストール）投与後 1 週間を目途に再来院させ、胎嚢排出の有無の確認を徹底してください。なお、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められた場合は、1 週間を待たずして必ず来院させてください。
- ・ 万が一、再来院がない場合は、本剤による人工妊娠中絶の成否の確認及び人工妊娠中絶の安全性を担保する観点から、本剤の投与を受けた方に対して医療機関から直接連絡を行い、再来院を指示してください。
- ・ 自宅等で子宮内容物が排出された場合であっても、医学的な評価に用いる可能性も考慮し医療機関に持参いただくよう推奨します。妊娠 4 か月未満の死胎は墓地、埋葬等に関する法律（昭和 23 年法律第 48 号）の対象ではありませんが、人工妊娠中絶を経験した女性等の心情に配慮しながら、各医療機関において、適切に取り扱われるようお願い致します。ただし、排出された子宮内容物を医療機関に持参することについては、当事者の心情等を踏まえ、医療機関において十分な情報提供を行い、各地域における取り扱いを確認の上で最も適切な対応が行われるようお願い致します。
- ・ 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、外科的処置を考慮してください。

3. 「本剤投与後に全例で認められる症状」と「注意すべき副作用」

本剤投与後に全例で認められる症状

本剤投与後、人工妊娠中絶が達成されるまでに、子宮出血と下腹部痛があらわれます。胎嚢排出の前後において、子宮出血が増加し、下腹部痛が強くなります。下腹部痛には鎮痛薬の投与をご検討ください。国内第Ⅲ相試験²⁾は、2剤目（ミソプロストール）投与日の2剤目（ミソプロストール）投与前に鎮痛薬を投与する規定で実施されました。投与された鎮痛剤は、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アセトアミノフェンでした。子宮出血、下腹部痛について9ページ以降にまとめています。

注意すべき副作用

重度の子宮出血（0.8%）、感染症があらわれることがあり、海外では、敗血症、中毒性ショック症候群が発現した症例が報告されており、それらの報告の中には死亡した症例も含まれます。さらに、海外では、重度の皮膚障害、ショック、アナフィラキシー、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、先天異常の報告があります。それぞれの症状の発現状況について、9ページ以降にまとめています。

- ①重度の子宮出血
- ②感染症
- ③重度の皮膚障害
- ④脳梗塞、心筋梗塞、狭心症
- ⑤ショック、アナフィラキシー
- ⑥人工妊娠中絶が未達成で、妊娠を継続した場合における胎児の先天異常のリスク

①子宮出血

本剤投与後は子宮出血があらわれます。

重度の子宮出血（0.8%）があらわれることがあり、まれに失神に至った症例も報告されています。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ります（国内第Ⅲ相試験成績²⁾）。国内第Ⅲ相試験では、出血は治療を要するもの、治験責任医師等が異常な出血と判断したものを有害事象としました。

海外の安全性情報（副作用報告等）では、使用者数から推定される発現割合は高くないものの、救急搬送や外科的処置又は輸血が必要となる重度の子宮出血が報告されています。必要に応じ外科的処置や輸血を考慮してください。

【本剤の投与を受ける方への指導】

本剤により子宮出血があらわれ、通常、少量の出血は一定期間持続します。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を説明するとともに、重度の子宮出血（0.8%）があらわれることがあり、まれに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、速やかに処方医療機関に伝えるよう指導してください。**

国内第Ⅲ相試験²⁾では modified PBAC スコアを用いて全 120 例の出血の程度を評価しました。

modified PBAC スコア*

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

* modified PBAC スコア：生理用品への血液の付着の程度、使用数、血塊の大きさと数などを点数化し合計したもの

b：試験期間中、全被験者は、治験依頼者から提供された同一の生理用ナプキン（多い昼用、長さ 23cm、吸収量約 30 mL）を使用した

1) 胎嚢排出前後の子宮出血の推移について

胎嚢排出確認前 4～8 時間の modified PBAC スコア（合計点の平均値 ± 標準偏差）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した。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、徐々に減少しましたが、通常、少量の出血は一定期間持続します。

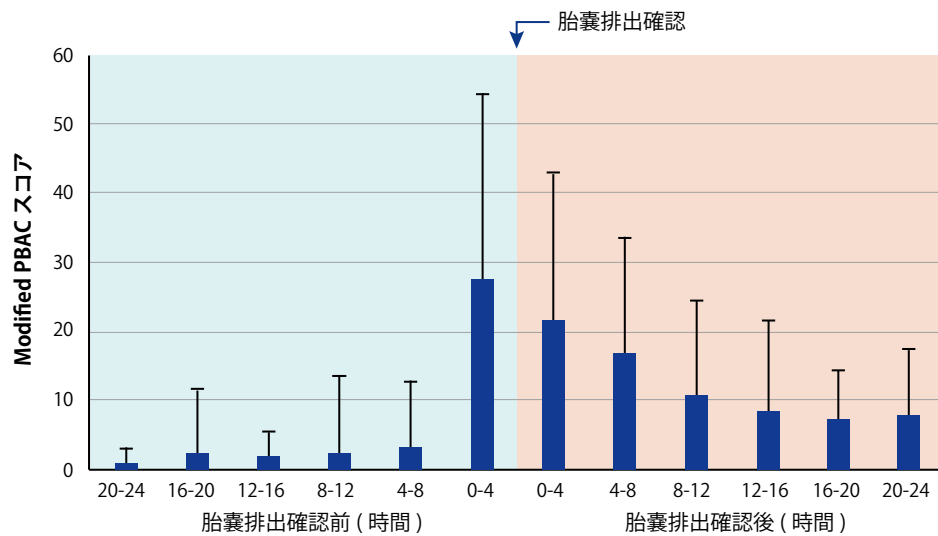
右表及び下図は、胎嚢排出確認前後 24 時間までの推移を示していますが、それ以前又は以降の時間帯も子宮出血は認められています。

胎嚢排出確認前後の modified PBAC スコアの経時的推移^a

	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値 (最小値、最大値)
胎嚢排出確認前			
20～24 時間	115	0.8 ± 2.51	0.0 (0,18)
16～20 時間	112	2.6 ± 9.21	0.0 (0,76)
12～16 時間	76	1.7 ± 3.74	0.0 (0,20)
8～12 時間	46	2.6 ± 10.04	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 スコアその期間中の合計値とされた

胎嚢排出確認前後の子宮出血の推移について¹⁾



1) 平均値 ± 標準偏差

2) 1 剤目（ミフェプリストン）投与から出血発現までの時間、2 剤目（ミソプロストール）投与から出血発現までの時間及び出血の持続時間

1 剤目（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) でした。一方、2 剤目（ミソプロストール）投与から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：2 剤目（ミソプロストール）投与まで子宮出血が認められなかった症例）でした。子宮出血の持続時間（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) でした。

出血の発現時間及び持続期間

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

a : 1 剤目（ミフェプリストン）又は 2 剤目（ミソプロストール）投与から、被験者が日誌に記録した modified PBAC スコアに最初に 1 以上の数字が確認された日時までを算出した。

b : 2 剤目（ミソプロストール）投与後に子宮出血が最初に発現した被験者のみを算出対象とした。

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

3) 副作用として報告された子宮出血

国内第Ⅲ相試験では、子宮出血については治療を要するもの又は治験担当医師が異常な出血と判断した場合に有害事象としました。出血関連の副作用は、2 剤目（ミソプロストール）投与後に失血性貧血、子宮出血及び膣出血が各 1 例認められました。これら事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、いずれも回復しました。

②下腹部痛

本剤投与後は下腹部痛があらわれます。必要に応じて鎮痛剤を投与してください。強い痛みが持続する場合には、**正所異所同時妊娠の可能性もあることに留意した対応をお願いします。**

【本剤の投与を受ける方への指導】

本剤により下腹部痛があらわれます。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を説明するとともに、必要に応じ**鎮痛剤を投与すること**を説明してください。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、速やかに処方医療機関に伝えるよう指導してください。

国内第Ⅲ相試験での下腹部痛について

国内第Ⅲ相試験では、「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ました。また、国内第Ⅲ相試験²⁾ではNRSを用いて全120例の下腹部痛について11段階（0～10、0は疼痛なし、10は経験したことのない最大の痛み）で痛みを評価しました。

1) 胎嚢排出確認前後の下腹部痛のNRSの経時的推移

胎嚢排出確認前3～4時間のNRS（平均値 ± 標準偏差）は 1.5 ± 2.00 （61例、範囲：0～9、中央値：1.0）と、大半の下腹部痛は弱いものでしたが、胎嚢排出確認前1～2時間から下腹部痛は強くなり、胎嚢排出確認前0～1時間では、 3.8 ± 3.10 （98例、範囲：0～10、中央値：3.0）と下腹部痛は最も強くなりました。その後、胎嚢排出確認後0～1時間では 2.3 ± 2.62 （58例、範囲：0～10、中央値：1.5）、胎嚢排出確認後1～2時間では 2.8 ± 2.25 （44例、範囲：0～10、中央値：3.0）であり、下腹部痛はわずかに軽減しましたが、胎嚢排出確認後3～4時間でも 2.6 ± 2.36 （27例、範囲：0～10、中央値：2.0）とある程度下腹部痛は継続しており、胎嚢排出確認後24時間以降も下腹部痛が認められた症例がありました。

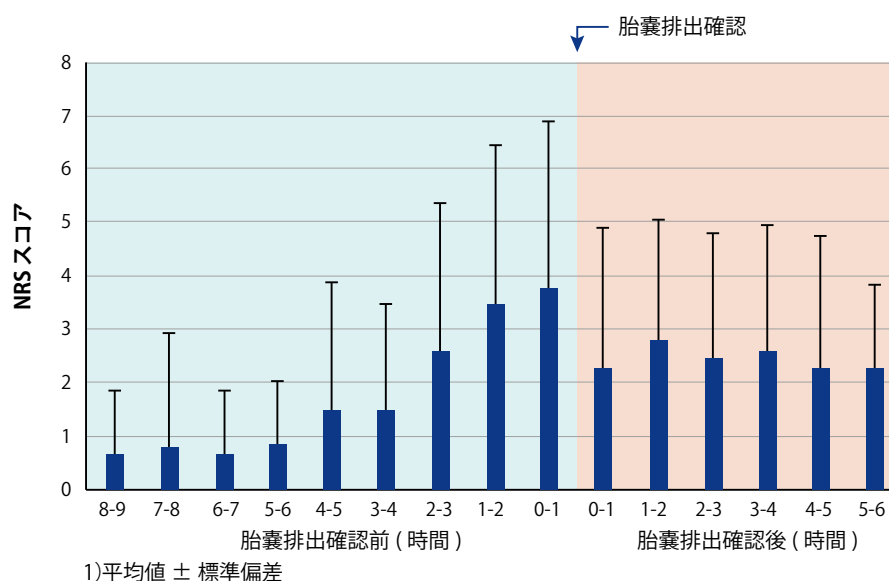
右表及び下図は、胎嚢排出確認前9時間から確認後6時間までの推移を示していますが、それ以前又は以降の時間帯も下腹部痛は認められています。

胎嚢排出確認前後の下腹部痛のNRSの経時的推移^{a)}

	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値 (最小値、最大値)
胎嚢排出確認前			
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 ± 2.25	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その期間中の最大値が採用された。

胎嚢排出確認前後の下腹部痛の推移について¹⁾



2) 胎嚢排出確認前後 5 時間において、下腹部痛の NRS スコアが 10 を報告した症例

胎嚢排出確認前後で下腹部痛の NRS 7 ～ 10 (強い痛み) を経験した症例は一定数おり、NRS 10 のスコアは、胎嚢排出確認前 4 ～ 5 時間で 2 例、2 ～ 3 時間で 3 例、1 ～ 2 時間で 5 例、0 ～ 1 時間で 10 例、胎嚢排出確認後 0 ～ 1 時間で 2 例、1 ～ 2 時間、2 ～ 3 時間、3 ～ 4 時間、4 ～ 5 時間で各 1 例でした。

胎嚢排出確認前後で下腹部痛の NRS 7 ～ 10 と評価した例数^a

	例数 ^b	NRS 7	NRS 8	NRS 9	NRS 10	NRS 7-10 の合計 (%)
胎嚢排出確認前						
4 ～ 5 時間	58	1	1	0	2	4 (6.9%)
3 ～ 4 時間	61	0	0	1	0	1 (1.6%)
2 ～ 3 時間	65	2	1	1	3	7 (10.8%)
1 ～ 2 時間	66	2	2	1	5	10 (15.2%)
0 ～ 1 時間	98	2	4	2	10	18 (18.4%)
胎嚢排出確認後						
0 ～ 1 時間	58	1	1	2	2	6 (10.3%)
1 ～ 2 時間	44	0	2	0	1	3 (6.8%)
2 ～ 3 時間	44	2	0	0	1	3 (6.8%)
3 ～ 4 時間	27	0	1	0	1	2 (7.4%)
4 ～ 5 時間	33	0	2	0	1	3 (9.1%)

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

b : 各時間において NRS スコアを記載した被験者数

3) 下腹部痛に対して用いた鎮痛剤

国内第Ⅲ相試験²⁾では、**下腹部痛は一般的に月経痛に用いられる鎮痛剤でコントロール可能でした。**
鎮痛剤は、下記の①及び②の目的で投与されました。

① 疼痛管理のための2剤目（ミソプロストール）投与前の鎮痛剤の投与

国内第Ⅲ相試験は、2剤目（ミソプロストール）投与日において、2剤目（ミソプロストール）投与前に鎮痛薬を投与する規定で実施されました。

② 発現した下腹部痛に対する投与

国内第Ⅲ相試験において、発現した下腹部痛に対しても鎮痛剤の投与が行われました。

投与された鎮痛剤（重複を含む）

国内第Ⅲ相試験で用いられた鎮痛剤	① 疼痛管理のための投与	② 発現した下腹部痛に対する投与		
	2剤目（ミソプロストール）投与日に事前に投与	1剤目（ミフェプリストン）投与～2剤目（ミソプロストール）投与前	2剤目（ミソプロストール）投与後～入院期間中	退院～フォローアップ来院まで
ロキソプロフェンナトリウム水和物	62例*	1例	6例	13例
ジクロフェナクナトリウム	49例*	1例	6例	7例
アセトアミノフェン	8例		1例	1例
イブプロフェン		1例	1例	2例
トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤			1例	
イブプロフェン・アセトアミノフェン・アリルイソプロピルアセチル尿素・無水カフェイン・乾燥水酸化アルミニウムゲル配合剤			1例	
アリルイソプロピルアセチル尿素・無水カフェイン・イブプロフェン配合剤				1例

*：1例はロキソプロフェンナトリウム水和物とジクロフェナクナトリウムを併用

③ 感染症

国内第Ⅲ相試験²⁾において、有害事象として、子宮内容遺残に起因する子宮内膜炎が1例に認められましたが、副作用として報告された「感染症」はありませんでした。

なお、海外では敗血症、中毒性ショック症候群が発現した症例が報告されており、それらの報告の中には死亡した症例も含まれます。

【本剤の投与を受ける方への指導】

本剤投与後は一定期間経過した後も含め、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、膣からの異常な分泌物等の感染症が疑われる症状が認められた場合には、速やかに本剤の処方医療機関に連絡するように指導してください。

④ ①～③以外の注意すべき副作用

1) 重度の皮膚障害

海外で、ミフェプリストン投与後に、因果関係が否定できない中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）³⁾ 及び急性汎発性発疹性膿疱症（Acute Generalised Exanthematous Pustulosis：AGEP）^{4)、5)} 等の重度の皮膚障害の報告があります。

2) 脳梗塞、心筋梗塞、狭心症

海外で、ミソプロストールとの因果関係が否定できない脳梗塞⁶⁾、心筋梗塞⁷⁾、急性冠動脈症候群⁸⁾の報告があります。

3) ショック、アナフィラキシー

ミソプロストールとの因果関係が否定できないショック、アナフィラキシーの報告があります。

4) 人工妊娠中絶が未達成で、妊娠を継続した場合における胎児の先天異常のリスク

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について、海外の論文において、胎児の先天異常の報告があります^{9)、10)、11)}

【本剤の投与を受ける方への指導】

重度の皮膚障害、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、ショック、アナフィラキシーについて、治療に先立ち、本剤の投与を受ける方へ適切に説明してください。本剤による人工妊娠中絶が未達成で妊娠を継続した場合には、胎児がミフェプリストン及びミソプロストールに曝露されているため、胎児の先天異常が発現する可能性があることを説明してください。

4. 参考：国内第Ⅲ相試験の結果²⁾

試験デザイン

多施設共同非盲検第Ⅲ相試験

試験の目的

妊娠 63 日（妊娠 9 週 0 日）以下（ミフェプリストン投与時点）の正常な子宮内妊娠が確認され、母体保護法に基づき人工妊娠中絶の適応となると判断された日本人を対象に、ミフェプリストンとミソプロストールを順次投与する本剤による人工妊娠中絶法の有効性及び安全性を評価した。

試験方法

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 を単回バツカル投与（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。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。

入院期間中、ミフェプリストン又はミソプロストール投与後 4 時間ごとに被験者を観察し、経膈超音波検査による胎嚢排出が確認された時点で人工妊娠中絶完了とみなした。

なお、人工妊娠中絶の成功は、経膈超音波検査により確認された胎嚢排出と定義し、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。

投与期間中、長期で多量の出血又は持続する発熱が認められる被験者に対し、子宮内容遺残除去のための真空吸引（又は吸引が利用できない場合は掻把）による外科的介入を行った。

また、妊娠継続の場合については、ミソプロストール投与後 24 時間以降に外科的介入を実施できる規定とした。

実施医療機関から退院 7 日後（許容範囲：±3 日）にフォローアップ検査を実施した。

① 本剤投与後「24 時間以内」の人工妊娠中絶成功割合

1 剤目（ミフェプリストン）投与から 2 剤目（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（主要評価項目）

国内第Ⅲ相試験では、主要評価項目の 1 剤目（ミフェプリストン）投与から 2 剤目（ミソプロストール）投与後 24 時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合は 93.3%（95%CI: 87.3-97.1%）（112/120 例）でした（主解析、Clopper-Pearson の正確法）。

1 剤目（ミフェプリストン）投与から 2 剤目（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)}
--	---

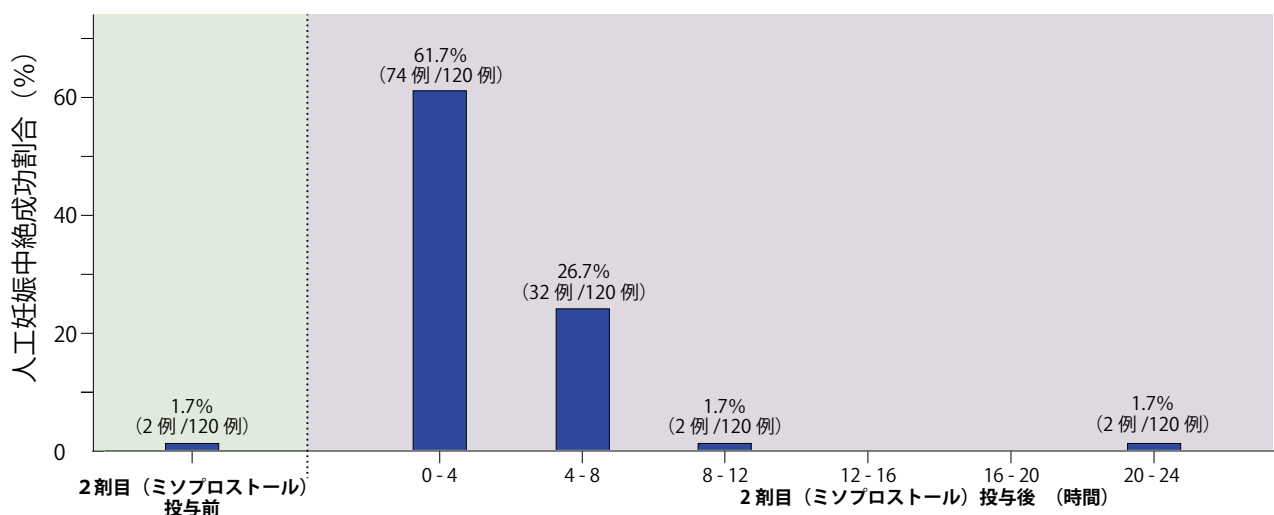
a：人工妊娠中絶の成功は、経腔超音波検査により確認された胎嚢排出と定義し、長期の多量出血又は持続する発熱と関連がない限り、子宮内容物の遺残は許容可能とされた。

b：Clopper-Person の正確法

2 剤目（ミソプロストール）投与後 4 時間ごとの人工妊娠中絶成功割合

2 剤目（ミソプロストール）投与後の人工妊娠中絶成功割合は、2 剤目（ミソプロストール）投与から投与後 4 時間までが最も高く 61.7%（74/120 例）、次いで、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）でした。1 剤目（ミフェプリストン）投与後、2 剤目（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）でした。この 2 例は、それぞれ 1 剤目（ミフェプリストン）投与後 39.40 時間及び 45.10 時間において、2 剤目（ミソプロストール）投与前に胎嚢排出が確認されました。また、この 2 例に 2 剤目（ミソプロストール）を投与しませんでした。子宮内容物の遺残に起因した有害事象は認められませんでした。

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



② 副作用の発現割合

国内第Ⅲ相試験では、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) でした。

国内第Ⅲ相試験²⁾の副作用一覧

SOC	N = 120		
	ミフェプリストンと 因果関係あり	ミソプロストールと 因果関係あり	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
PT	n (%)	n (%)	n (%)
副作用	13 (10.8)	40 (33.3)	45 (37.5)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
失血性貧血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
胃腸障害	12 (10.0)	39 (32.5)	44 (36.7)
下腹部痛	3 (2.5)	16 (13.3)	18 (15.0)
嘔吐	6 (5.0)	10 (8.3)	13 (10.8)
下痢	1 (0.8)	17 (14.2)	17 (14.2)
悪心	4 (3.3)	5 (4.2)	8 (6.7)
腹部不快感	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
上腹部痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (4.2)
発熱	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.5)
悪寒	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)
無力症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
振戦	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)
子宮出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
膣出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)

N：被験者数（安全性解析対象集団）、n：発現した被験者数、%：被験者の割合
MedDRA Ver 22.0 でコード化及び集計し、日本語への読替えは MedDRA/J Ver 24.0 を用いた。

5. Q & A

Q1 ミフェプリストン錠に食事の影響はありますか？

日本人健康閉経女性 6 例にミフェプリストン 200 mg を食後投与したとき、C_{max}、AUC はいずれも空腹時投与と食後投与で大きな違いは認められませんでした。¹²⁾

Q2 中等度の肝機能障害を有する方に本剤の投与は可能ですか。

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）の方には投与できません。中等度の肝機能障害の方には投与の可否を慎重に判断してください。ただし、以下にご注意ください。

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類スコア B）を有する女性においては、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、安全性上の懸念すべき問題は認められず忍容性は良好でしたが¹³⁾、ミフェプリストンの C_{max} は 51% 低下し AUC_{0-inf} は 43% 減少しました。血漿中濃度低下の要因として、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ます。

重度肝機能障害女性にミフェプリストンを投与したときの血漿中非結合形ミフェプリストンの濃度の増加の程度は、中等度肝機能障害女性より大きいと推定されます。

Q3 抗凝固薬や抗血小板薬は禁忌に記載されていますが、休薬すれば本剤の投与ができますか？

本剤の投与を受ける方の状態や妊娠週数を考慮して、抗凝固薬等の休薬の可否を慎重に判断してください。休薬が可能な場合に限り、適切な休薬期間を経た上であれば、この他の禁忌等の本剤を投与できない条件に該当しない方に対して本剤の投与が可能です。

ただし、休薬期間は、それぞれの薬剤によって異なり、また、本剤の投与を受ける方の状態も影響します。各施設の出血を伴う手術における抗凝固薬、抗血小板薬の休薬期間を参考にしてください。

なお、本剤は、以下の抗凝固薬、抗血小板薬との併用を禁忌としています。

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

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

Q4 強い及び中程度の CYP3A 誘導剤は禁忌に記載されていますが、休薬すれば本剤の投与ができますか？

休薬してこれらの薬剤の影響がなくなれば本剤の投与は可能です。ただし、これらの薬剤の誘導作用の程度及び誘導作用が継続する期間は薬剤毎に異なりますので、個別に休薬することでの本剤投与の可否を検討ください。

健康成人女性 18 例にミフェプリストン（200 mg 単回経口投与）と強い CYP3A4 誘導剤のリファンピシン（200 mg 反復投与）を併用投与したとき、ミフェプリストン未変化体の C_{max} は 0.58 倍、AUC_{0-inf} は 0.17 倍に減少しました。¹⁴⁾

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）を投与中の方は、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でください。影響がなくなるまでの期間は、誘導剤により異なりますが、カルバマゼピンで誘導された CYP3A は、カルバマゼピン休薬後に半減期 70 時間で消失した報告¹⁵⁾があります。

Q5 その他、注意すべき併用薬剤はありますか？

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ます。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）には緩下作用がありますので、両剤の併用で下痢が発現しやすくなります。

Q6 Rh(D)陰性の方に対して本剤を投与する場合、感作予防は必要ですか？

本剤投与前にRh式血液型を確認し、Rh(D)陰性の方の場合には必要に応じて感作予防のための処置を行ってください。なお、妊娠週数による感作予防の要否については、産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020¹⁶⁾の「CQ008-1 Rh(D)陰性妊婦の取扱いとは？」の項において、妊娠7週以降まで児生存が確認できた自然流産後、妊娠7週以降の人工流産では、抗D免疫グロブリンを投与することとされています（推奨レベルB）。海外の報告では7週以前よりRh(D)抗原の胎児血の母体への流入が報告されています。^{17)、18)}

Q7 国内第III相試験で外科的処置が必要になった症例はどのような症例ですか？

人工妊娠中絶が不成功とみなされた8例の内訳は、以下のとおりでした。

- ・ミソプロストール投与24時間後に被験者の希望により外科的処置が実施された症例：4例
- ・ミソプロストール投与24時間以内に胎嚢排出が確認されましたが、その後、本試験で人工妊娠中絶不成功として定義した「長期で多量の出血又は持続する発熱を伴う子宮内遺残物がある場合」に合致した症例：3例
- ・ミソプロストール投与後48時間以内に胎嚢排出が確認されたものの、子宮内膜炎により外科的処置が行われた症例：1例

なお、ミソプロストール投与後、24時間以内に胎嚢排出が確認された被験者は115例（95.8%）でした。

人工妊娠中絶が不成功とみなされた8例について

年齢 (歳)	妊娠期間 (日)	ミソプロストール投与後 24時間の胎嚢排出の有無	外科的処置の 理由	外科的処置に至った有害事象 (報告された事象名)	重篤性	治験薬との 因果関係
31	45	胎嚢排出確認	投与中の有害事象	性器出血 (性器出血)	非重篤	なし
				不完全人工流産 (遺残物(脱落膜,絨毛組織))	非重篤	なし
28	42	胎嚢排出確認	投与中の有害事象	不完全人工流産 (子宮内遺残物)	非重篤	なし
24	61	胎嚢排出確認	投与後期間の有害事象	不完全人工流産 (胎盤遺残)	重篤	ミソプロストール
28	56	胎嚢未排出 (48時間後に胎嚢排出確認)	投与中の有害事象	子宮内膜炎 (子宮内膜炎)	重篤	なし
37	46	胎嚢未排出	被験者の希望	該当なし	該当なし	該当なし
31	42	胎嚢未排出	被験者の希望	該当なし	該当なし	該当なし
23	55	胎嚢未排出	被験者の希望	該当なし	該当なし	該当なし
34	62	胎嚢未排出	被験者の希望	該当なし	該当なし	該当なし

Q8 本剤による人工妊娠中絶が達成されなかった場合、ミフェプリストンやミソプロストールの追加投与はできますか？

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、外科的処置を考慮してください。

ミソプロストールの追加投与については多くの報告があり、その際の人工妊娠中絶の成功割合については様々な報告がありますが、N Engl J Med 1993; 328: 1509-13¹⁹⁾、Int J Fertil Menopausal Stud 1995; 40 Suppl 2: 85-91²⁰⁾の文献ではミソプロストールの追加投与による人工妊娠中絶の成功割合については有意な上昇は示されておりません。

WHO は 2022 年に、これまでの WHO 手引きを改訂した「Abortion care guideline」²¹⁾を発行しており、その中では妊娠 12 週未満の場合で、人工妊娠中絶が達成されない場合に、ミソプロストールの追加投与を考慮することができるとされていますが、その用法・用量に関する記載はありません。また、ミフェプリストンの追加投与に関する記載はありません。国内第Ⅲ相試験では、本剤による人工妊娠中絶が達成されなかった場合におけるミフェプリストンやミソプロストールの追加投与の有効性、安全性は検討しておりません。そのため、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、外科的処置を考慮してください。

Q9 出産回数によって人工妊娠中絶の成功率が変わりますか？

海外において、ミフェプリストン錠 200 mg 経口投与とミソプロストールバツカル錠 800 µg 経腔投与を順次投与する本剤による有効率は出産回数が増えるとやや低下する（出産回数 0 回：92% (304/330 例)、出産回数 1 回：91.7% (66/72 例)、出産回数 2 回：85.4% (76/89 例) 及び出産回数 3 回以上：83.3% (35/42 例)）という報告があります。²²⁾ なお、本剤は、ミフェプリストン錠 200 mg とミソプロストールバツカル錠 800 µg を順次投与する製剤です。本剤の国内第Ⅲ相試験では出産回数別の部分集団の比較では、有効率に大きな違いはありませんでした。

Q10 本剤による人工妊娠中絶後の次の排卵はいつ頃起こりますか？

ミフェプリストン 200 mg（経口投与）、ミソプロストール 800 µg（経腔投与）の投与にて人工妊娠中絶を受けた方 27 名において、ミソプロストール投与後、胎嚢が排出してから、次の排卵が再開するまでの期間は平均 3 週間（8 ～ 36 日）であったという報告があります。²³⁾

Q11 本剤の投与にあたって、授乳について指導することはありますか？

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ましたが、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限界未満でした（外国人データ）。ミソプロストールの場合、ヒトに 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ました（外国人データ）。治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮して、本剤投与及び授乳継続の可否を検討してください。

6. 本剤の保管管理

メフィーゴ® パックの流通・保管・管理に関して、母体保護法指定医師のみが使用できるよう厳密に管理され、転売、流用を防止することを目的として、流通等の管理の手順書を作成しています。

メフィーゴ® パック流通等の管理の手順書に従い、本剤の厳密な流通・保管・管理をお願い致します。

7. 参考文献

- 1)Haemoglobin concentration for the diagnosis of anaemia and assessment of severity, WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.
- 2) 社内資料：薬剤による人工妊娠中絶を希望する妊娠 63 日以下の日本人女性を対象とした国内第Ⅲ相試験
- 3)Lecovaisier-Pito C, et al. Toxic epidermal necrolysis after mifepristone/gemeprost-induced abortion. J Am Acad.Dermatol 1996; 35:112.
- 4)Zhang L, et al. First case report of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) caused by mifepristone. Contact Dermatitis 2020; 82:177-9.
- 5)Kirsch BM, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by mifepristone. JAAD Case Reports 2015; 1: 191-5.
- 6)Patel N, et al. Cryptogenic stroke in the setting of intravaginal prostaglandin therapy for elective abortion. Clin Neurol Neurosurgery 2008; 110: 529-31.
- 7)Levin G, et al. Acute myocardial infarction following misoprostol treatment. J Obstet Gynaecol 2020; 41: 310-1.
- 8)Mazhar F, et al. Misoprostol-induced Acute Coronary Syndrome in a Premenopausal Woman: A Case Report with Literature Review. Curr Drug Saf. 2018; 13: 65-8.
- 9)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; 13:147-51.
- 10)Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. BJOG. 2000; 107: 519-23.
- 11)Bernard N, Elefant E, Carlier P, Tebacher M, Barjhoux CE, Bos-Thompson MA, Amar E, Descotes J, Vial T. Continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone: an observational prospective study. BJOG. 2013; 120: 568-574.
- 12) 社内資料：ミフェプリストンの食事の影響を検討した国内第Ⅰ相試験
- 13) 社内資料：中等度の肝機能障害を有する外国人女性を対象としたミフェプリストンの海外第Ⅰ相試験
- 14) 社内資料：ミフェプリストンと CYP3A4 誘導剤の薬物相互作用試験
- 15)Magnusson MO et al., Pharmacodynamics of Carbamazepine-mediated Induction of CYP3A4, CYP1A2, and Pgp as Assessed by Probe Substrates Midazolam, Caffeine, and Digoxin. Clin. Pharmacol. Ther. 2008; 84: 52-62.
- 16) 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020. 編集・監修 公益社団法人 日本産科婦人科学会、公益社団法人 日本産婦人科 医会
- 17)ACOG Practice Bulletin No.181: Prevention of Rh D Alloimmunization, Obstetrics & Gynecology. 2017;130(2): e57-e70.
- 18)Bowman JM. The prevention of Rh immunization. Transfus Med Rev 1988;2(3):129-50.
- 19)Peyron R et al., Early Termination of Pregnancy with Mifepristone (RU 486) and the Orally Active Prostaglandin Misoprostol. N Engl J Med 1993; 328: 1509-1513.
- 20)Aubeny E 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.
- 21)World Health Organization. (2022). Abortion care guideline. World Health Organization.
- 22)Child TJ, Thomas J, Rees M, MacKenzie IZ. A comparative study of surgical and medical procedures: 932 pregnancy terminations up to 63 days gestation. Hum Reprod. 2001 Jan;16:67-71.
- 23)Schreiber C A et al., Ovulation resumption after medical abortion with mifepristone and misoprostol. Contraception 2011; 84: 230-233.

本剤は入院可能な有床施設（病院又は有床診療所）において使用すること。緊急時に適切な対応がとれる体制を確め、本剤の投与を受ける者の居住地が本剤を投与する医療機関の近隣ではない場合、ミソプロストール投与後は、胎嚢が排出されるまで入院または院内待機を必須とする。ミソプロストールを投与された者の帰宅の許可は、本剤の投与を受ける者が自宅での経過観察を希望し、当該者の居住地が以下の（１）及び（２）の全ての要件を満たす場合に限る。医療機関においては、本剤の投与を希望する者の居住地及び緊急時の来院方法等の確認を確実に実施すること。

（１）当該医療機関に容易に通院可能（当該医療機関を起点として半径 16 キロメートルの区域内）及び（２）当該医

療機関が所在する二次医療圏又は周産期医療圏内

帰宅を許可した場合においては、自宅での胎嚢排出の有無にかかわらず、遅くともミソプロストール投与後 1 週間を目途に再来院させ、胎嚢排出の有無の確認を徹底すること。なお、胎嚢排出に至った可能性のある子宮出血が認められた場合は、1 週間を待たずして必ず来院させること。万が一、再来院がない場合は、本剤による人工妊娠中絶の成否の確認及び人工妊娠中絶の安全性を担保する観点から、本剤の投与を受けた者に対して医療機関から直接連絡を行い、再来院を指示すること。

人工妊娠中絶用製剤

薬価基準未収載

メフィーゴ[®]パック

ミフェプリストン錠、ミソプロストールパッカール錠 MEFEEGO[®] Pack

劇薬、処方箋医薬品^注

注）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E₁誘導体制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、リバーロキサパン、アピキサパン、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、ペ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、ミソプロストールパッカール錠は4錠が含まれる。各々の組成・性状は以下のとおりである。

日本標準商品分類番号	872499
承認番号	30500AMX00126000
販売開始	2023年5月

貯法：室温・遮光保存
有効期間：2年

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200mg
有効成分	1錠中ミフェプリストン200mg
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 ミソプロストールパッカール錠200µg
有効成分	1錠中ミソプロストール200µg
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200mg		
色・剤形	白色～微黄色の素錠		
大きさ	直径	厚さ	質量
	11mm	5.0mm	350mg
外形	上面	下面	側面
			

表示名	メフィーゴ [®] パック 2剤目 ミソプロストールパッカール錠200µg		
色・剤形	白色の素錠		
大きさ	直径	厚さ	質量
	8.8mm	2.5mm	200mg
外形	上面	下面	側面
			

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 本剤投与前に経陰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、本剤投与前の経陰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200mg）を経口投与し、その36～48時間後の状態に応じて、ミソプロストールパッカール錠4錠（ミソプロストールとして計800µg）を左右の臼歯の歯茎と頬の間に2錠ずつ30分間静置する。30分間静置した後、口腔内にミソプロストールの錠剤が残った場合には飲み込む。

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態を踏まえて、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、膣からの異常な分泌物等の感染症が
疑われる症状が認められた場合には、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 フルアリナカリウム(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(ブラザキサ) リバーロキサパン(イグザレルト) アピキサパン(エリキュース) エドキサパントシル酸塩(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、 コンプラピン配合錠、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) チカグレロロ(プリリンタ) シロスタゾール(プレアール) イコサペント酸エチル(エパデール) ペ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(アンブ ララグ)[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)、エトラピリン (インテレンス)、ロルラチニブ (ロープレナ)、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	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。
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾン、メチルプレドニ ゾン、デキサメタゾン等	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。
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		

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				筋痙攣

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〉

ミソプロストールパッカル錠は、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。

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤が母体保護法指定医師のみにより使用されるよう、関連団体等と連携して流通等の管理を実施
することも含め、必要な措置を講じること。

22. 包装

メフィーゴ®バック1剤目(ミフェプリストン錠)：PTP包装1錠

メフィーゴ®バック2剤目(ミソプロストールパッカル錠)：ストリップ(SP)包装4錠

2023年4月作成(第1版)

● 警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。詳細は、製品電子添文をご参照ください。

製造販売業者(文献請求先及び問い合わせ先)

linepharma

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: 03-4510-4033

受付時間: 9:00～17:00(土・日・祝日及び会社休日を除く)



ラインファーマ株式会社

MEF-MED-D 2.00 (2024 年 12 月)