

国内初。 人工妊娠中絶*に「薬剤」という選択肢、現る。

★：【4.効能又は効果】子宮内妊娠が確認された妊娠63日(9週0日)以下の者に対する人工妊娠中絶



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

本剤の処方を受けていただくにあたって

WEB登録申請は
こちらから

製品情報サイト

<https://www.mefeego.jp>

メフィーゴパック登録申請

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。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、当該者の居住地が全ての要件を満たす場合に限る。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。

(令和6年11月29日 医薬薬審発1129第3号 こ成母第705号より抜粋)

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)

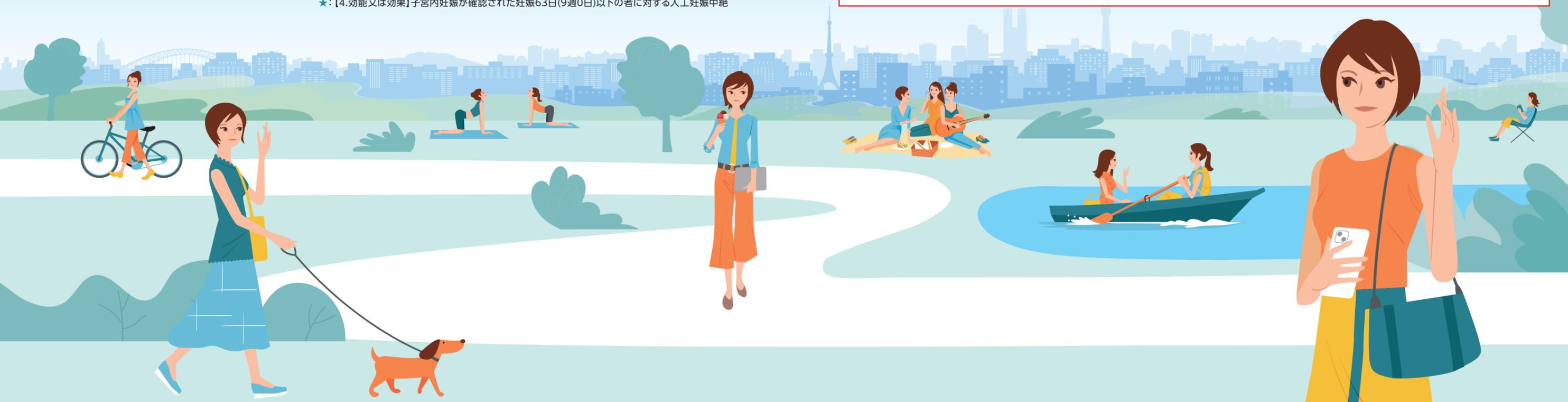
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者
- 2.2 プロスタグランジンE₁誘導体制剤に対し過敏症の既往歴のある者
- 2.3 ポルフィリン症の患者[ミフェプリストン投与により、症状が悪化するおそれがある。]
- 2.4 全身性又は吸入の副腎皮質ステロイドを投与中でそれらの効果の減弱による状態の悪化や離脱症状の発現が懸念される患者[ミフェプリストン投与により、副腎皮質ステロイドの効果が減弱するおそれがある。]
- 2.5 出血性疾患及びその疑いのある者[重度の子宮出血のおそれがある。][11.1.1参照]
- 2.6 抗凝固薬(ワルファリンカリウム、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩、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、チカグレロール、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、エトラビルン、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]

メフィーゴ[®]パックは、人工妊娠中絶^{*}の新たな選択肢として登場した、国内初の人工妊娠中絶薬です

★：【4.効能又は効果】子宮内妊娠が確認された妊娠63日(9週0日)以下の者に対する人工妊娠中絶

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。

(令和6年11月29日 医薬業審発1129第3号 成母第705号)



メフィーゴ[®]パックとは

ミフェプリストン錠と
 ミソプロストールパッカルの
 計2種類の錠剤が1パックになった
 人工妊娠中絶薬です



メフィーゴ[®]パックの特性

- 国内で初めて、薬剤による人工妊娠中絶法を行うことができる、子宮内妊娠が確認された妊娠63日(9週0日)以下の者に対する人工妊娠中絶薬です。P 5
- 外来で使用可能な人工妊娠中絶法です。P 11~12
注)本剤については、適切な使用体制のあり方が確立されるまでの当分の間、入院可能な有床施設において使用します。
- 本剤は、1回の処置で標準的に使用する、ミフェプリストン錠1錠とミソプロストールパッカルの4錠を1包装単位とするパック製剤です。P 1
- 国内第Ⅲ相試験において、人工妊娠中絶を希望する日本人女性(妊娠63日以下)が、ミフェプリストン投与からミソプロストール順次投与後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%でした。P 8 検証的解析結果

- 本剤による人工妊娠中絶では、一般的な症状として、子宮出血と下腹部痛があらわれます。P 9~10
- 重大な副作用として、本剤投与後に重度の子宮出血(0.8%)、感染症(頻度不明)、ミフェプリストン投与後に重度の皮膚障害(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ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)があらわれることがあります。また、ミソプロストールとの因果関係が否定できない脳梗塞(頻度不明)、心筋梗塞(頻度不明)、狭心症(頻度不明)の報告があります。

国内第Ⅲ相試験において、ミフェプリストン又はミソプロストールとの因果関係ありと判断された副作用は37.5%(45/120例)であり、主なものは下腹部痛15.0%(18/120例)、下痢14.2%(17/120例)、嘔吐10.8%(13/120例)でした。

ミフェプリストンと因果関係ありと判断された副作用は10.8%(13/120例)であり、主なものは嘔吐5.0%(6/120例)、悪心3.3%(4/120例)、下腹部痛2.5%(3/120例)で、ミフェプリストンのみに発現した副作用は腹部不快感、上腹部痛、無力症(各0.8%、1/120例)でした。

ミソプロストールと因果関係ありと判断された副作用は33.3%(40/120例)であり、主なものは下痢14.2%(17/120例)、下腹部痛13.3%(16/120例)、嘔吐8.3%(10/120例)でした。

ミソプロストールのみに発現した副作用は、発熱2.5%(3/120例)、悪寒1.7%(2/120例)、腹痛0.8%(1/120例)、失血性貧血0.8%(1/120例)、振戦0.8%(1/120例)、子宮出血0.8%(1/120例)、腔出血0.8%(1/120例)でした。

ミソプロストールと因果関係ありと判断された重度の副作用は、下腹部痛0.8%(1/120例)でした。

P 9

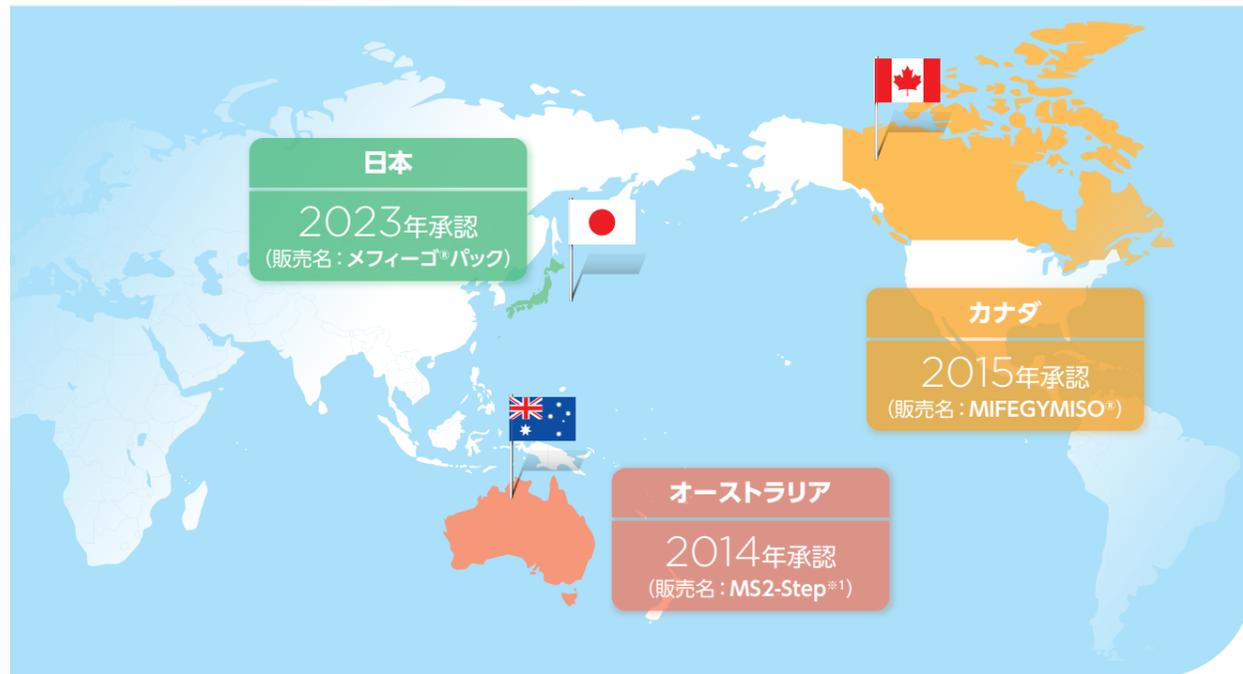
副作用の詳細は、最新の電子添文及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

海外における「人工妊娠中絶薬」の承認状況と使用実態



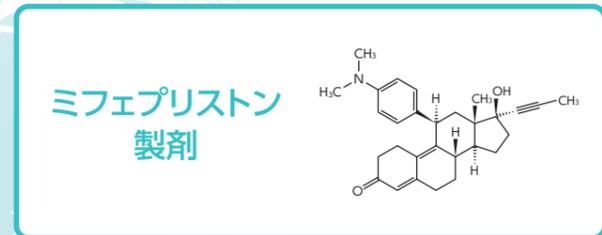
人工妊娠中絶薬（ミフェプリストンとミノプロストールのパック製剤）は、海外では既に2010年代から、オーストラリアとカナダで承認されています

人工妊娠中絶薬（パック製剤）の承認状況（2023年11月時点）

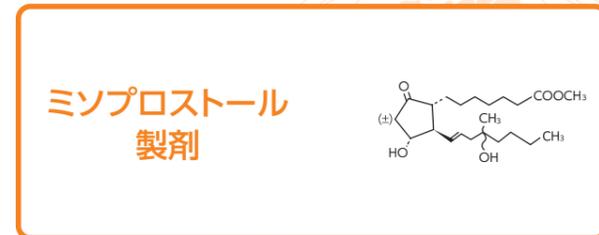


※1：MS2-Stepは、MS Health Pty Ltd社が承認を取得している（Linepharma International Limited社が製品を供給）。社内資料：外国における使用状況等に関する資料（2023年4月28日承認、CTD1.6.1.1）

人工妊娠中絶薬のパック製剤に含まれている各単剤については、ミフェプリストン製剤は65以上の国及び地域、ミノプロストール製剤は93以上の国及び地域で承認されています※2（2022年9月時点）



65以上の国及び地域



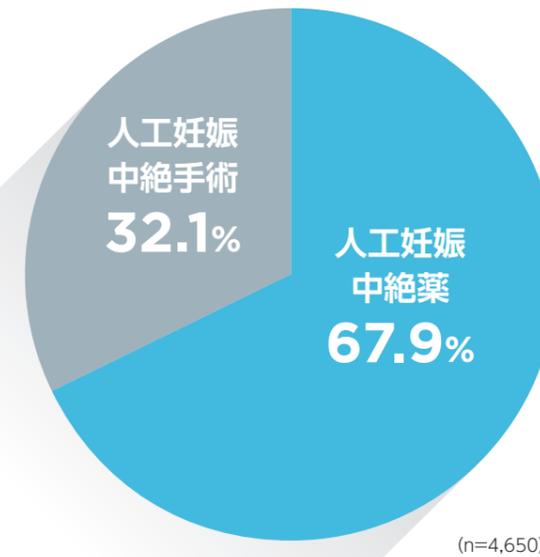
93以上の国及び地域

※2：他社の製品を含む

社内資料：外国における使用状況等に関する資料（2023年4月28日承認、CTD1.6.1.2.1、1.6.1.3.1）

人工妊娠中絶を行ったフランス人女性約4,600例の67.9%が、人工妊娠中絶薬を選択していました

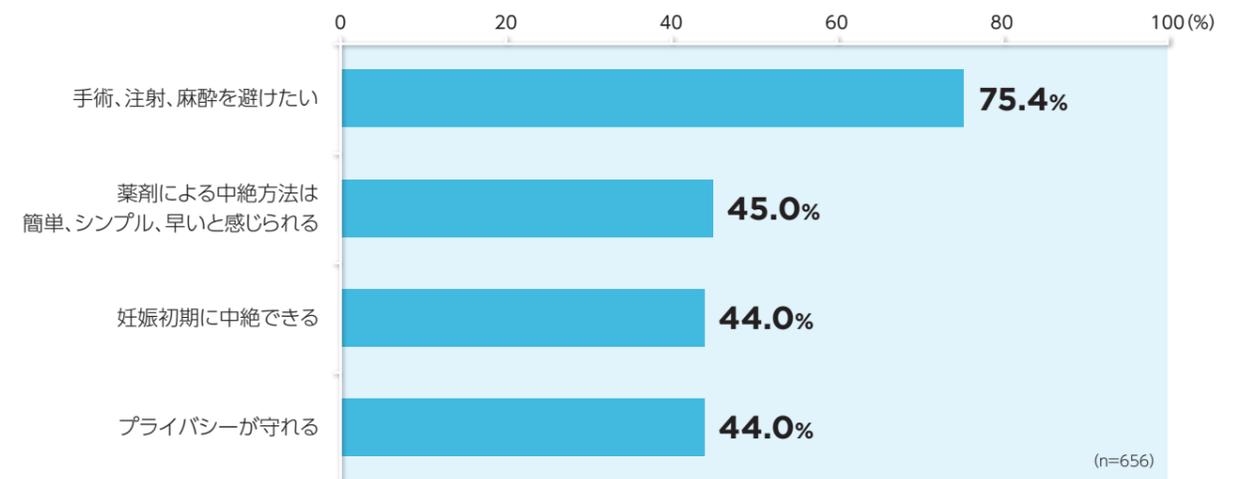
選択された中絶方法 海外データ



対象 人工妊娠中絶を行った13歳～50歳のフランス人女性8,245例のうち、人工妊娠中絶薬および人工妊娠中絶手術のいずれかを選択可能であった4,650例
方法 2007年に、対象が選択した中絶方法について、フランス国内でアンケート調査を実施した。
Moreau C, et al.: Contraception. 84 (3) : 224-229, 2011より作図

人工妊娠中絶薬で人工妊娠中絶を行ったオーストラリア人女性約700例の75.4%が、「手術、注射、麻酔を避けたい」と考えていました

人工妊娠中絶薬で人工妊娠中絶を行った理由 海外データ



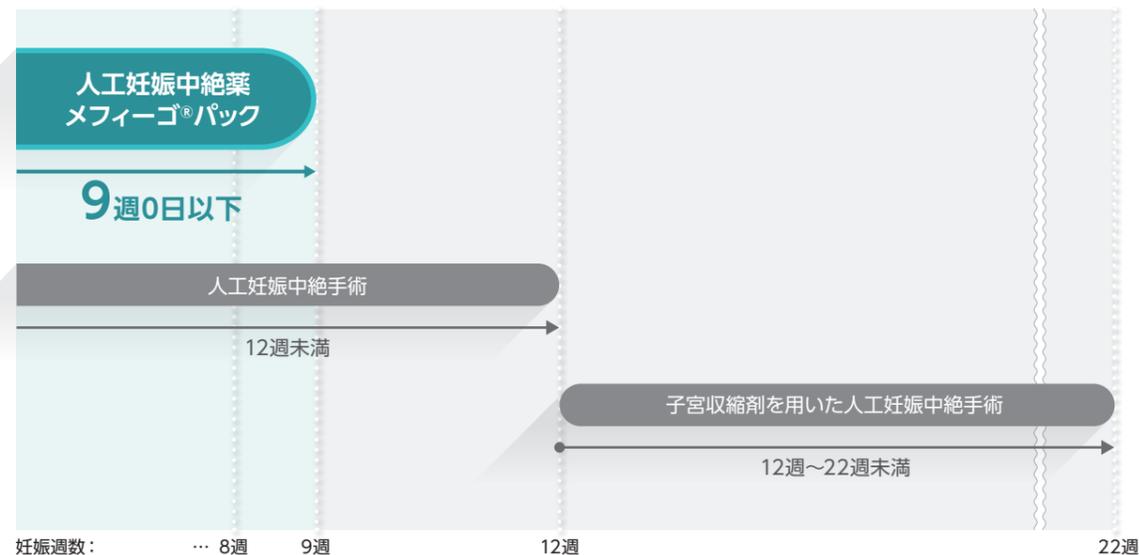
対象 人工妊娠中絶を行った16歳以上のオーストラリア人女性2,326例のうち、中絶方法として人工妊娠中絶薬を選択した656例
方法 2014年11月～2015年4月に、対象が人工妊娠中絶薬を選択した理由についてアンケート調査を実施した。
リミテーション ①英語が話せる女性を対象としていたため、本調査の結果が必ずしも、オーストラリアで中絶を希望するすべての女性に当てはまるわけではない。②回答率が低く、クリニックによってばらつきがある。③人工妊娠中絶自体がデリケートかつ精神的に傷つきやすい内容であるため、本調査への参加を拒否した可能性がある。④自己回答式の調査であったため、いくつかのデータは欠損している可能性がある。

Shankar M, et al.: Aust N Z J Public Health. 41 (3) : 309-314, 2017より作図

人工妊娠中絶の新たな選択肢 「メフィーゴ® パック」



メフィーゴ®パックは、子宮内妊娠が確認された妊娠9週0日以下の「妊娠初期」の女性に対して薬剤による中絶を行うことができる、国内初の人工妊娠中絶薬です



丸尾 伸之(監修), 柴田 綾子 他(著者)「産婦人科研修 ポケットガイド 第2版」, 株式会社金芳堂, 2024, p120-125より作図

「ミフェプリストン」による抗プロゲステロン作用と、「ミソプロストール」によるプロスタノイド受容体を介した作用の2つの作用によって、人工妊娠中絶効果が期待されます

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^{1), 2)}

- 子宮内膜の肥厚・分化の抑制
- 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^{3), 4), 5)}

- 子宮筋の収縮
- 子宮頸管の熟化

1) Philibert, et al. Pharmacological profile of RU 486 in animals. New York: Plenum Press, 1985
 2) Holt R, et al. : Endocrinology. 152(3) : 1036-1046, 2011
 3) Timmons BC, et al. : Endocrinology. 155(1) : 287-298, 2014
 4) Malik M, et al. : Acta Physiol (Oxf). 231(4) : e13607, 2021
 5) Arrowsmith S, et al. : Obstet Gynaecol Reprod Med. 20(8) : 241-247, 2010

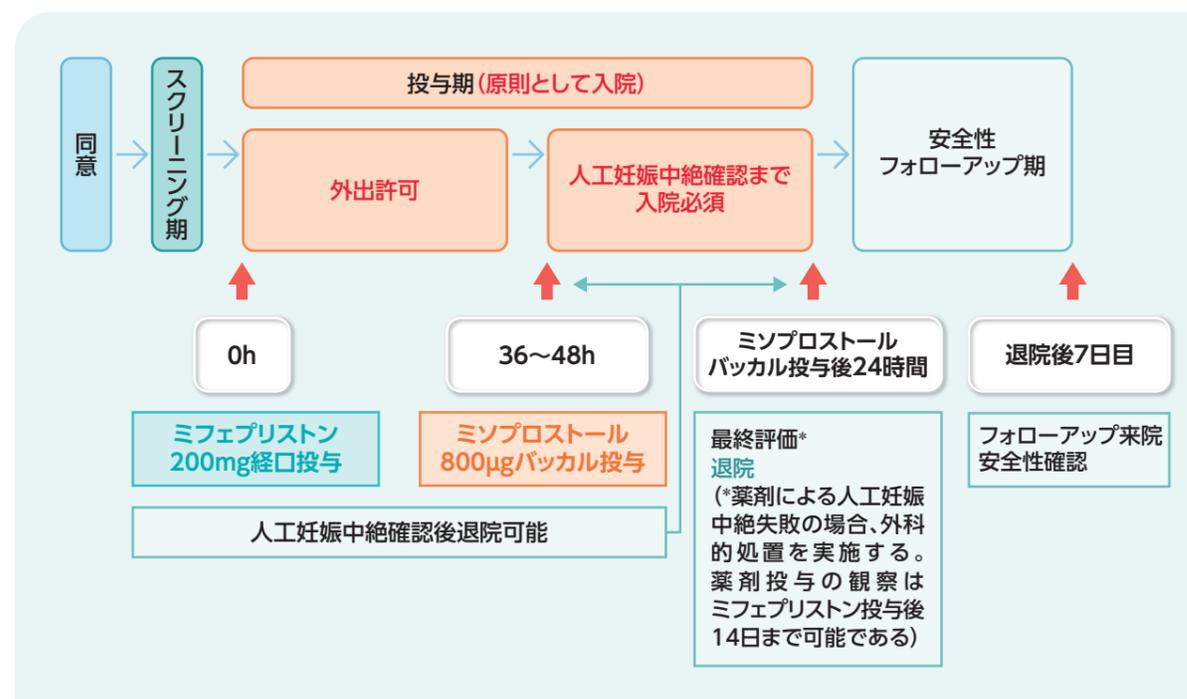
「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等については、D.I.頁をご参照ください。

国内第Ⅲ相試験

社内資料：国内第Ⅲ相試験(2023年4月28日承認, CTD2.7.6.8) Osuga Y, et al. : Reprod Med Biol. 22(1) : e12512, 2023
 本試験はラインファーマ株式会社(現ノルディックファーマジャパン株式会社)の資金提供により実施された。

試験概要

- 目的** 妊娠63日以下の人工妊娠中絶を希望する日本人女性を対象に、ミフェプリストン200mg経口投与とミソプロストール800µgパッカルの投与の順次投与の有効性を検証する。また、妊娠63日以下の人工妊娠中絶を希望する日本人における安全性を評価する。
- 試験デザイン** 多施設共同、非盲検、非対照、前向き国内第Ⅲ相試験
- 対象** 妊娠63日以下の人工妊娠中絶を希望する日本人女性
【主な選択基準】
 - 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)
 - ミフェプリストン経口投与の来院時に、妊娠63日以下の正常な子宮内妊娠が確認された女性
 - 臨床検査の結果及び既往歴を含む臨床評価の観点から、人工妊娠中絶が可能であると判断された女性
 - 必要時には外科的妊娠中絶処置を実施する意思を有する女性
- 試験方法** 本試験は、スクリーニング期、投与期、安全性フォローアップ期で構成され、投与期は原則として入院下で実施した。
 スクリーニングで適格であった被験者に対し、ミフェプリストン経口投与前に入院させ、入院下でミフェプリストン200mgを経口投与した(Day 1)。ミフェプリストン経口投与後36~48時間(Day 3)にミソプロストール800µg(200µg錠4錠、単回)をパッカルの投与した(左右の臼歯の歯茎と頬の間に2錠ずつ、30分間静置し、残った破片は飲み込む)。併用薬として、鎮痛剤をミソプロストールのパッカルの投与前に予防的に投与した。入院期間は、Day 1から最大Day 15までとし、Day 3から人工妊娠中絶完了確認までは入院を必須とした。入院期間中、治験担当医師は、被験者を休ませるための夜間(21時~翌7時)を除き、ミフェプリストン又はミソプロストールの投与後4時間ごとに被験者を観察し、妊娠が継続しているか否かを判断し、経腔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。胎嚢排出の確認は、必要に応じて4時間ごと、及び被験者が要望した時点で実施した。経腔超音波検査により胎嚢の排出を確認した時点で、「薬剤による人工妊娠中絶が確認された」とし、治験担当医師による安全性を確認後、被験者は退院できることとした。なお本試験では、妊娠継続(経腔超音波検査により胎嚢の有無を確認する)、及び長期で多量の出血又は持続する発熱を伴う子宮内容遺残物がある場合は「人工妊娠中絶不成功」と定義した。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。また、フォローアップ検査後に次の月経情報を収集した。





評価項目

◎主要評価項目(検証的解析項目)

- ミフェプリストン投与からミソプロストール順次投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合
(「人工妊娠中絶成功」は、経膈超音波検査により確認された胎嚢排出と定義した。長期の多量出血又は持続する発熱と関連がない限り、遺残物は許容可能とみなした)

◎副次評価項目

- ミソプロストール投与後4時間ごとの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合 など

◎安全性評価項目

- 有害事象の種類、頻度、重症度、重篤度
- 注目すべき有害事象の開始時期、発現期間、重症度、重篤度
- 臨床検査値及びバイタルサインの臨床的に重要な変動
- 出血(modified 出血量評価チャート(PBAC: Pictorial Blood Assessment Chart)スコア)
- 下腹部痛(数値評価スケール(NRS: Numerical Rating Scale))

解析計画

すべての有効性評価項目の統計解析では、両側95%信頼区間(CI)を使用した。有効性は最大の解析対象集団(FAS: 同意説明文書に署名し、本試験に登録されたすべての被験者のうち、治験薬を服用し、ベースライン後の有効性評価のデータが収集された被験者)に基づいて解析した。安全性は、安全性解析対象集団(同意説明文書に署名し、治験薬を投与されたすべての被験者)に基づいて解析した。

◎主要評価項目:

ミフェプリストン投与からミソプロストール投与後24時間までの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合について、Clopper-Pearsonの正確法を用いて95%CIを算出した。人工妊娠中絶が成功した被験者の割合の95%CIの下限値が0.50(閾値有効率「50%」)を超える場合に、ミフェプリストンとミソプロストールの人工妊娠中絶に対する有効性が検証されたものとした。

◎副次評価項目:

ミソプロストール投与後4時間ごとの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合を算出し、図示した。

◎安全性評価項目:

有害事象については、同意取得から最終来院までの試験期間を通じて収集し、治験薬の初回投与から妊娠中絶確認後のフォローアップ来院終了まで(投与中の有害事象評価期間)に収集されたすべての事象(発現又は悪化)を、投与中に認められた有害事象と定義した。治験担当医師が試験期間を通じて、被験者の状態を観察し、有害事象名、発現日及び発現時間、重症度、重篤性、治験薬との因果関係、治験薬に関する処置、転帰、転帰日・時間について記録した。

被験者背景

本試験の被験者120例(FAS)は、平均年齢28.1歳、妊娠期間で最も多かったのが妊娠7週1日~8週0日(32.5%)でした。また、人工妊娠中絶の既往なしの方が7割以上を占めていました。

	FAS (N=120)
年齢(歳)	28.1±6.84
BMI(kg/m ²)	21.39±3.449
妊娠期間(日)[範囲]	51.7±6.56 [36~63]
42日以下(6週0日以下)	12 (10.0)
43~49日(6週1日~7週0日)	37 (30.8)
50~56日(7週1日~8週0日)	39 (32.5)
57~63日(8週1日~9週0日)	32 (26.7)
妊娠回数(回)*[範囲]	2.6±1.80 [1~9]
初産	63 (52.5)
人工妊娠中絶の既往	
あり	33 (27.5)
なし	87 (72.5)

平均値±標準偏差 例数(%)

*: 妊娠回数は、現在の妊娠も含めた。

社内資料: 国内第Ⅲ相試験(2023年4月28日承認,CTD2.7.6.8) Osuga Y, et al.: Reprod Med Biol. 22(1): e12512, 2023



主要評価項目 検証的解析結果

ミフェプリストン投与からミソプロストール順次投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合

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が成功した被験者の割合は、93.3%(112/120例) [95%CI: 87.3%-97.1%] でした(Clopper-Pearsonの正確法)。

なお、事前に規定した、人工妊娠中絶が成功した被験者の割合の95%CIの下限値が0.50(閾値有効率「50%」)を超えていたため、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有効性が検証されました。

ミフェプリストン投与からミソプロストール順次投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合 (FAS)

主要評価項目 (FAS)	人工妊娠中絶が成功した割合	[95%CI]*
ミフェプリストン投与からミソプロストール順次投与後24時間以内の人工妊娠中絶が成功した被験者の割合	93.3% (112/120例)	[87.3%-97.1%]

*: 95%CIの下限値が0.50(閾値有効率「50%」)を超える場合に、ミフェプリストンとミソプロストールの人工妊娠中絶に対する有効性が検証されたものとした。

社内資料: 国内第Ⅲ相試験(2023年4月28日承認,CTD2.7.6.8) Osuga Y, et al.: Reprod Med Biol. 22(1): e12512, 2023



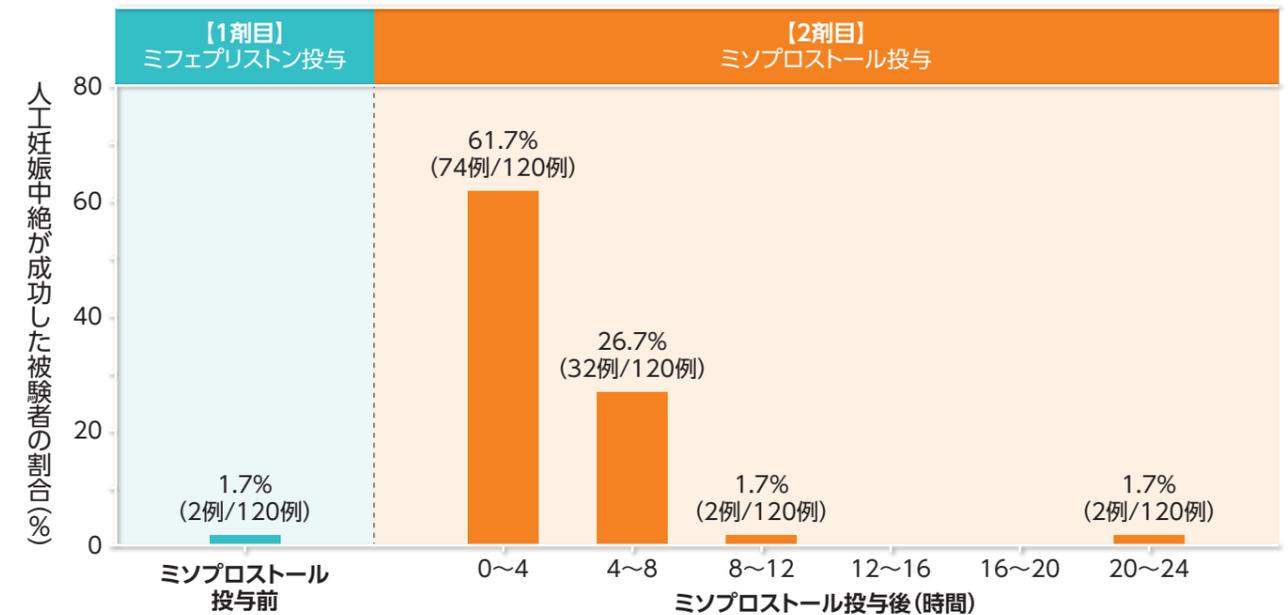
副次評価項目

ミソプロストール投与後4時間ごとの人工妊娠中絶が成功した被験者の割合

2剤目であるミソプロストール投与後4時間ごと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時間が61.7%であったのに対し、投与後4~8時間には26.7%となりました。

なお、ミソプロストールの投与前に、1剤目のミフェプリストン投与で人工妊娠中絶が成功した被験者も2例(1.7%)認められました。

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



社内資料: 国内第Ⅲ相試験(2023年4月28日承認,CTD2.7.6.8) Osuga Y, et al.: Reprod Med Biol. 22(1): e12512, 2023

国内第Ⅲ相試験における、メフィーゴ[®]パックの安全性

国内第Ⅲ相試験における副作用の発現状況 [安全性解析対象集団]

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は37.5% (45/120例) であり、主なもの (発現率10%以上) は下腹部痛15.0% (18/120例)、下痢14.2% (17/120例)、嘔吐10.8% (13/120例) でした。発現した副作用の転帰はすべて回復でした。

ミフェプリストンと因果関係ありと判断された副作用は10.8% (13/120例) であり、主なもの (発現率2%以上) は嘔吐5.0% (6/120例)、悪心3.3% (4/120例)、下腹部痛2.5% (3/120例) でした。ミフェプリストンのみに発現した副作用は、腹部不快感、上腹部痛、無力症 (各0.8%、1/120例) でした。

ミソプロストールと因果関係ありと判断された副作用は33.3% (40/120例) で、主なもの (発現率5%以上) は下痢14.2% (17/120例)、下腹部痛13.3% (16/120例)、嘔吐8.3% (10/120例) でした。ミソプロストールのみに発現した副作用 (発現率1%以上) は、発熱2.5% (3/120例)、悪寒1.7% (2/120例) でした。

本試験における重篤な副作用は、ミフェプリストンと因果関係ありと判断された事象は認められず、ミソプロストールと因果関係ありと判断された事象は1例2件認められました。当該被験者に認められた2件の重篤な副作用は、投与中に発現した中等度の失血性貧血、投与後に発現した中等度の不完全人工流産 (報告された事象名: 胎盤遺残) でした。当該被験者は、不完全人工流産のためミソプロストール投与後に外科的処置を実施しました。

本試験において、死亡及び投与中止に至った副作用は認められませんでした。

(N=120) いずれかの群で発現率1%以上	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
副作用	13 (10.8)	40 (33.3)	45 (37.5)
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)
発熱	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.5)
悪寒	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)

発現例数 (%) MedDRA Ver 22.0でコード化及び集計し、日本語への読替はMedDRA/J Ver 24.0を用いた。

社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (2023年4月28日承認, CTD2.7.6.8) Osuga Y, et al.: Reprod Med Biol. 22 (1): e12512, 2023

期間別にみた「注目すべき有害事象」の発現状況 [安全性解析対象集団]

本試験では、ミフェプリストンとミソプロストールの順次投与による人工妊娠中絶実施時の「注目すべき有害事象」として、出血、下腹部痛、感染症、悪心、嘔吐の発現状況を、期間別に評価しました。

	ミフェプリストン投与から ミソプロストール投与前 までの期間	ミソプロストール投与から 退院までの期間	退院から フォローアップ来院終了 までの期間	Day 1から フォローアップ来院終了 までの期間
出血	0 (0.0)	2 (1.7)	5 (4.2)	6 (5.0)
下腹部痛	3 (2.5)	12 (10.0)	24 (20.0)	36 (30.0)
感染症	3 (2.5)	0 (0.0)	5 (4.2)	8 (6.7)
悪心	6 (5.0)	5 (4.2)	0 (0.0)	10 (8.3)
嘔吐	14 (11.7)	16 (13.3)	0 (0.0)	25 (20.8)

発現例数 (%) MedDRA Ver 22.0でコード化及び集計し、日本語への読替はMedDRA/J Ver 24.0を用いた。

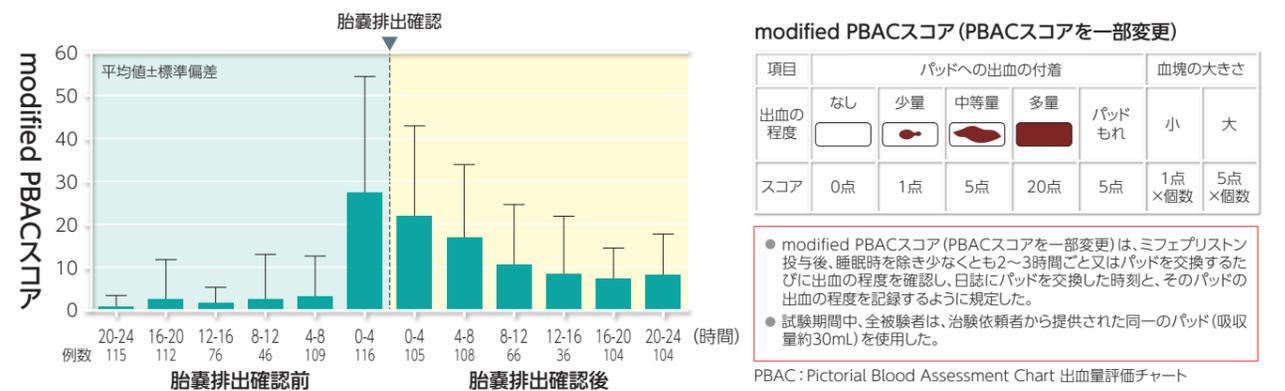
社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (2023年4月28日承認, CTD2.7.6.8) Osuga Y, et al.: Reprod Med Biol. 22 (1): e12512, 2023

安全性評価項目 胎嚢排出確認前後の modified 出血量評価チャート (PBAC) スコアの経時的推移

本試験では、全被験者の人工妊娠中絶に伴う出血の程度を、modified PBACスコアを用いて評価しました。胎嚢排出確認前4~8時間の平均modified PBACスコアが3.4であったのに対し、胎嚢排出確認前0~4時間には27.3、胎嚢排出確認後0~4時間では21.9でした。

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した。

胎嚢排出確認前後のmodified PBACスコアの経時的推移*1 [安全性解析対象集団]



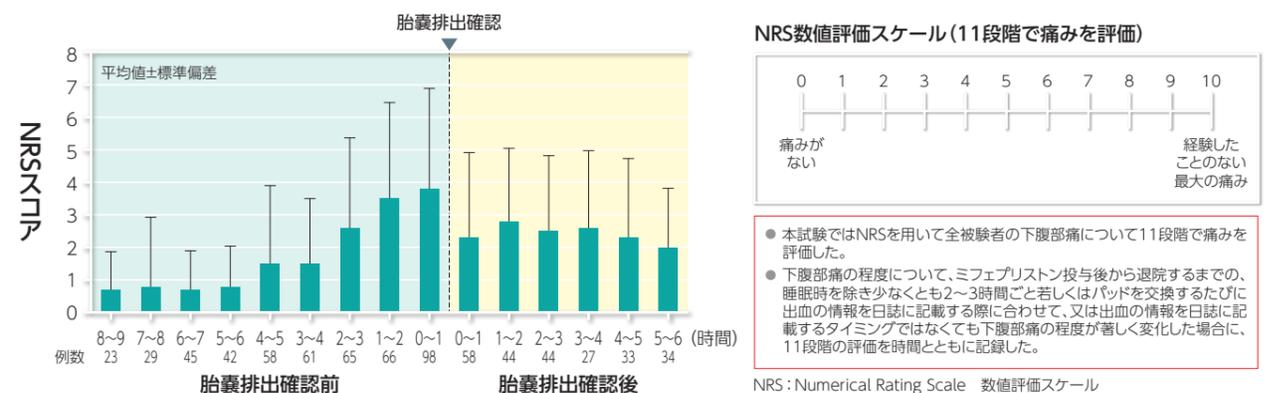
*1: 各評価期間中に同一被験者から複数のmodified PBACスコアが得られている場合、当該被験者のmodified PBACスコアはその期間中の合計値とされた。
社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (2023年4月28日承認, CTD2.7.6.8) Osuga Y, et al.: Reprod Med Biol. 22 (1): e12512, 2023

安全性評価項目 胎嚢排出確認前後の下腹部痛 (NRS) の経時的推移

本試験では、全被験者の人工妊娠中絶に伴う下腹部痛の程度を、NRSを用いて11段階で評価しました。胎嚢排出確認前3~4時間の平均NRSが1.5であったのに対し、胎嚢排出確認前0~1時間には3.8、そして胎嚢排出確認後0~1時間では2.3、胎嚢排出確認後1~2時間では2.8、胎嚢排出確認後3~4時間では2.6でした。

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した。

胎嚢排出確認前後の下腹部痛の経時的推移*2 [安全性解析対象集団]



*2: 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。
社内資料: 国内第Ⅲ相試験 (2023年4月28日承認, CTD2.7.6.8) Osuga Y, et al.: Reprod Med Biol. 22 (1): e12512, 2023

メフィーゴ®パックの投与前及び投与時の注意事項

メフィーゴ®パックは、**1剤目(ミフェプリストン錠200mg)**、**2剤目(ミソプロストールバックル錠800μg)**ともに、**母体保護法指定医師による確認の下で、面前投与を行ってください**

投与前

投与対象者の適切性の確認、本剤の説明・同意取得

- 経腔超音波検査により子宮内妊娠が確認された妊娠63日(9週0日)以下の方であることを確認してください。
- 本剤の【禁忌】に該当しないことを確認してください。
『医師向け適正使用ガイド』の添付資料、「投与にあたっての確認事項」をご活用ください。
- 本剤の**安全性・有効性**ならびに**必要事項を説明し、同意**を得てください。
『医師向け適正使用ガイド』の添付資料、「投与にあたっての確認事項」をご活用ください。
- 緊急時連絡カードを渡してください。



1剤目投与時

1剤目(ミフェプリストン錠200mg)の経口投与

- ミフェプリストン錠**1錠**を、**母体保護法指定医師の面前**で経口投与します。
- 下腹部痛に対する鎮痛剤の処方を検討してください。
- 1剤目の面前投与後は**帰宅可能**ですが、**1剤目から入院**とする医療機関もあります。
- 1剤目の面前投与後は、**36～48時間後の来院予約**をしてください。



帰宅

- 1剤目の面前投与から子宮出血が認められることがあります。☞ **P10参照**
- まれに、1剤目の面前投与で胎嚢排出が起こることがあります。☞ **P8参照**



2剤目投与時

2剤目(ミソプロストールバックル錠800μg)のバックル投与

- **1剤目**の面前投与から**36～48時間後**に、**2剤目**を母体保護法指定医師の面前でバックル投与します。
- ミソプロストールバックル錠**4錠**を、左右の臼歯の歯茎と頬の間に**2錠ずつ**(右図)**30分間静置し**、**30分間静置後**、**口腔内に錠剤が残った場合は飲み込む**よう指導してください。
- 下腹部痛に対する鎮痛剤の処方を検討してください。
- 居住地が投与を受ける医療機関の近隣ではない場合、**2剤目の面前投与後は、胎嚢が排出されるまで入院または院内待機が必須**となります。
- 胎嚢排出の前後において、**子宮出血が増加し、下腹部痛が強くなる**ことがあります。
- 人工妊娠中絶の成否を確認すべく、**2剤目の面前投与後は、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。



ミソプロストールバックル錠

2剤目投与後の帰宅許可

指定医師により帰宅を許可され、自宅で胎嚢排出の管理を行う場合

- 2剤目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剤目投与後1週間**を目途に再来院し、**胎嚢排出の有無の確認**が必要です。
- 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**するよう指導してください。
- 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、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ますが、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。

メフィーゴ®パックの使用・流通上の制限事項について

- 本剤は、**母体保護法指定医師のみが処方**できる薬剤です。
- 本剤の処方始めるにあたっては、事前に、**弊社ノルディックファーマージャパン株式会社への登録申請が必要**となります。
- 本剤を取り扱う可能性のある**医療関係者(薬剤師等)も登録が必要**です。

WEB登録申請は
こちらから

製品情報サイト <https://www.mefeego.jp>

メフィーゴパック登録申請

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、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、エファピレンツ、ダブラフェニブ、エトラピリン、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]

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、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、フェントイン、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、エトラピリン、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 <p>ミフェプリストン錠200mg</p> |
| 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 |
- 3.2 製剤の性状**
- | | | | | | | | |
|---|--|---|----|----|---|---|---|
| 表示名 | メフィーゴ [®] パック 2剤目 <p>ミソプロストールパッカル錠200µg</p> | | | | | | |
| 色・剤形 | 白色の素錠 | | | | | | |
| 大きさ | <table> <tbody><tr> <td>直径</td> <td>厚さ</td> <td>質量</td></tr> <tr> <td>11mm</td> <td>5.0mm</td> <td>350mg</td></tr> </tbody></table> | 直径 | 厚さ | 質量 | 11mm | 5.0mm | 350mg |
| 直径 | 厚さ | 質量 | | | | | |
| 11mm | 5.0mm | 350mg | | | | | |
| 外形 | <table> <tbody><tr> <td>上面</td> <td>下面</td> <td>側面</td></tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td></tr> </tbody></table> | 上面 | 下面 | 側面 |  |  |  |
| 上面 | 下面 | 側面 | | | | | |
|  |  |  | | | | | |
- 3.3 組成・性状**
- | | | | | | | | |
|--|---|--|----|----|--|--|--|
| 表示名 | メフィーゴ [®] パック 2剤目 <p>ミソプロストールパッカル錠200µg</p> | | | | | | |
| 色・剤形 | 白色の素錠 | | | | | | |
| 大きさ | <table> <tbody><tr> <td>直径</td> <td>厚さ</td> <td>質量</td></tr> <tr> <td>8.8mm</td> <td>2.5mm</td> <td>200mg</td></tr> </tbody></table> | 直径 | 厚さ | 質量 | 8.8mm | 2.5mm | 200mg |
| 直径 | 厚さ | 質量 | | | | | |
| 8.8mm | 2.5mm | 200mg | | | | | |
| 外形 | <table> <tbody><tr> <td>上面</td> <td>下面</td> <td>側面</td></tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td></tr> </tbody></table> | 上面 | 下面 | 側面 |  |  |  |
| 上面 | 下面 | 側面 | | | | | |
|  |  |  | | | | | |

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・避光保存
有効期間 ：2年

表示名	メフィーゴ [®] バック 1剤目 <p>ミフェプリストン錠200mg</p>
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 [®] バック 2剤目 <p>ミソプロストールパッカル錠200µg</p>
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 [®] バック 1剤目 <p>ミフェプリストン錠200mg</p>						
色・剤形	白色～微黄色の素錠						
大きさ	<table> <tbody><tr> <td>直径</td> <td>厚さ</td> <td>質量</td></tr> <tr> <td>11mm</td> <td>5.0mm</td> <td>350mg</td></tr> </tbody></table>	直径	厚さ	質量	11mm	5.0mm	350mg
直径	厚さ	質量					
11mm	5.0mm	350mg					
外形	<table> <tbody><tr> <td>上面</td> <td>下面</td> <td>側面</td></tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td></tr> </tbody></table>	上面	下面	側面			
上面	下面	側面					
							

3.3 組成・性状

表示名	メフィーゴ [®] バック 2剤目 <p>ミソプロストールパッカル錠200µg</p>						
色・剤形	白色の素錠						
大きさ	<table> <tbody><tr> <td>直径</td> <td>厚さ</td> <td>質量</td></tr> <tr> <td>8.8mm</td> <td>2.5mm</td> <td>200mg</td></tr> </tbody></table>	直径	厚さ	質量	8.8mm	2.5mm	200mg
直径	厚さ	質量					
8.8mm	2.5mm	200mg					
外形	<table> <tbody><tr> <td>上面</td> <td>下面</td> <td>側面</td></tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td></tr> </tbody></table>	上面	下面	側面			
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** 本剤投与前に経膈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、本剤投与前の経膈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囊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、本剤投与後の胎囊排出時期や胎囊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、胎囊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囊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囊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囊排出時期や胎囊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、胎囊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囊排出時期や胎囊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、胎囊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)又はレボルガ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系血液型を確認し、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、臨床等個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 <p>ワルファリンカリウム(ワーフアリン) <p>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) <p>リバーロキサバン(イグザレルト) <p>アピキサバン(エリキュース) <p>エドキサバントシル酸塩(リクシアナ)[2.6参照]</p></p></p></p></p>	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 <p>アスピリン(バイアスピリン、アスピリン) <p>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) <p>チクロピジン塩酸塩(パナルジン) <p>クロピドグレル硫酸塩(プラビックス) <p>プラスグレル塩酸塩(エフィエント) <p>チカグレロル(プリリント) <p>シロスタゾール(プレタル) <p>イコサペント酸エチル(エパデル) <p>ペラプロストナトリウム(ドルナー) <p>サルボグレラート塩酸塩(アンブラーク)[2.7参照]</p></p></p></p></p></p></p></p></p></p>	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 <p>リファンピシン(リファジン) <p>リファブチン(ミコブチン) <p>カルバマゼピン(テグレート) <p>フェントイン(アレビアチン等) <p>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－プレナ)、プリミドン(プリミドン)、ソトラシブ(ルマクラス)[2.8、16.7.2参照]</p></p></p></p></p>	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 <p>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]</p>	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 <p>モダフィニル等</p>	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 <p>アトルバスタチン、ロバスタチン <p>ベンゾジアゼピン系薬剤 <p>トリアゾラム、ミダゾラム等 <p>抗精神病薬 <p>ハロペリドール、クエチアピン、ルランドン等 <p>ジドロロピジジン系Ca拮抗剤 <p>ニフェジピン、ニソルジピン等 <p>シクロスポリン等</p></p></p></p></p></p></p></p>	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 <p>プレニシロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン等</p>	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 <p>水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム等</p>	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シートの誤読により、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. 取扱以上の注意

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