使用の制限あり

2025 年 7 月改訂（第 17 版）

日本標準商品分類番号
872549，872529

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

子宮内黄体ホルモン放出システム
レボノルゲストレル放出子宮内システム

ミレーナ®52mg

Mirena intrauterine delivery system

剤形	レボノルゲストレル放出子宮内システム
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1システム中レボノルゲストレル52 mg含有
一般名	**和名**：レボノルゲストレル（JAN） **洋名**：Levonorgestrel（JAN、INN）
製造販売承認年月日 **薬価基準収載年月日** **販売開始年月日**	**製造販売承認年月日**：2007 年 1 月 26 日 **薬価基準収載年月日**：2014 年 9 月 2 日（健保等一部限定適用） **販売開始年月日**：2007 年 4 月 16 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	**製造販売元**：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは 2023 年 6 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 2
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 3
(1)承認条件..... 3
(2)流通・使用上の制限事項..... 3
６．ＲＭＰの概要 3

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 4
(1)和名..... 4
(2)洋名 4
(3)名称の由来..... 4
２．一般名 4
(1)和名（命名法）..... 4
(2)洋名（命名法）..... 4
(3)ステム..... 4
３．構造式又は示性式 4
４．分子式及び分子量 4
５．化学名（命名法）又は本質..... 4
６．慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 5
(1)外観・性状..... 5
(2)溶解性 5
(3)吸湿性..... 5
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点..... 5
(5)酸塩基解離定数..... 5
(6)分配係数..... 5
(7)その他の主な示性値..... 5
２．有効成分の各種条件下における安定性..... 6
３．有効成分の確認試験法、定量法..... 6

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 7
(1)剤形の区別..... 7
(2)製剤の外観及び性状..... 7
(3)識別コード..... 7
(4)製剤の物性..... 7
(5)その他..... 7
２．製剤の組成 8
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.... 8
(2)電解質等の濃度..... 8
(3)熱量..... 8
３．添付溶解液の組成及び容量..... 8
４．力価 8
５．混入する可能性のある夾雑物..... 8
６．製剤の各種条件下における安定性..... 8
７．調製法及び溶解後の安定性..... 9
８．他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 9
９．溶出性 9
10．容器・包装 9
(1)注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報..... 9
(2)包装..... 9
(3)予備容量..... 9
(4)容器の材質..... 9
11．別途提供される資材類 9
12．その他 9

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果..... 10
２．効能又は効果に関連する注意 10
３．用法及び用量 11
(1)用法及び用量の解説..... 11
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠..... 11
４．用法及び用量に関連する注意..... 11
５．臨床成績 12
(1)臨床データパッケージ..... 12
(2)臨床薬理試験..... 12
(3)用量反応探索試験..... 13
(4)検証的試験..... 14
1)有効性検証試験 14
2)安全性試験 26
(5)患者・病態別試験..... 26
(6)治療的使用..... 26
1)使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 26
2)承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 27
(7)その他..... 27

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群... 28
２．薬理作用 28
(1)作用部位・作用機序..... 28
(2)薬効を裏付ける試験成績..... 28
(3)作用発現時間・持続時間..... 30

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 31
(1)治療上有効な血中濃度..... 31
(2)臨床試験で確認された血中濃度..... 31
(3)中毒域..... 31
(4)食事・併用薬の影響..... 31
２．薬物速度論的パラメータ 32
(1)解析方法 32
(2)吸収速度定数..... 32
(3)消失速度定数..... 32
(4)クリアランス..... 32
(5)分布容積..... 32
(6)その他 32

目　次

３．母集団（ポピュレーション）解析 32
(1)解析方法 32
(2)パラメータ変動要因..... 32
４．吸収 33
５．分布 33
(1)血液－脳関門通過性..... 33
(2)血液―胎盤関門通過性..... 33
(3)乳汁への移行性 33
(4)髄液への移行性 33
(5)その他の組織への移行性..... 34
(6)血漿蛋白結合率..... 34
６．代謝 35
(1)代謝部位及び代謝経路..... 35
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 35
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 35
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 35
７．排泄 36
８．トランスポーターに関する情報 36
９．透析等による除去率 36
10．特定の背景を有する患者..... 36
11．その他 36

Ⅷ．安全性（注意事項等情報）に関する項目
１．警告内容とその理由 37
２．禁忌内容とその理由 37
３．効能又は効果に関連する注意とその理由... 39
４．用法及び用量に関連する注意とその理由... 39
５．重要な基本的注意とその理由..... 39
６．特定の背景を有する患者に関する注意..... 47
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 47
(2)腎機能障害患者..... 48
(3)肝機能障害患者..... 48
(4)生殖能を有する者..... 48
(5)妊婦 48
(6)授乳婦..... 49
(7)小児等..... 49
(8)高齢者..... 49
７．相互作用 50
(1)併用禁忌とその理由..... 50
(2)併用注意とその理由..... 50
８．副作用 50
(1)重大な副作用と初期症状..... 50
(2)その他の副作用..... 52
９．臨床検査結果に及ぼす影響..... 60
10．過量投与 60
11．適用上の注意 60
12．その他の注意 60
(1)臨床使用に基づく情報..... 60
(2)非臨床試験に基づく情報..... 60

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験 61
(1)薬効薬理試験..... 61
(2)安全性薬理試験 61
(3)その他の薬理試験 61
２．毒性試験 62
(1)単回投与毒性試験..... 62
(2)反復投与毒性試験..... 62
(3)遺伝毒性試験..... 63
(4)がん原性試験..... 63
(5)生殖発生毒性試験..... 64
(6)局所刺激性試験..... 64
(7)その他の特殊毒性..... 64

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分 65
２．有効期間 65
３．包装状態での貯法..... 65
４．取扱い上の注意..... 65
５．患者向け資材..... 65
６．同一成分・同効薬..... 65
７．国際誕生年月日..... 65
８．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 66
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容..... 66
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 66
11．再審査期間 66
12．投薬期間制限に関する情報..... 66
13．各種コード 66
14．保険給付上の注意 66

ⅩⅠ．文献
１．引用文献 67
２．その他の参考文献 69

ⅩⅡ．参考資料
１．主な外国での発売状況..... 70
２．海外における臨床支援情報..... 71

ⅩⅢ．備考
１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報..... 73
(1)粉砕 73
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性 73
２．その他の関連資料 73

略語表

略語	略語内容
^{3}H-	^{3}Hで標識した
α2-PI	α 2 -プラスミンインヒビター（α2 Plasmin Inhibitor）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine Aminotransferase）
ANOVA	分散分析（Analysis of variance）
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間（Activated Partial Thromboplastin Time）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate Aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（Area Under the Plasma Concentration-Time Curve）
C_{max}	最高血漿（清）中濃度（Maximum Plasma Concentration）
CYP	チトクロームP450（Cytochrome P450）
CYP3A4	チトクロームP450 3A4（Cytochrome P450 3A4 Enzyme）
EE	エチニルエストラジオール（Ethynylestradiol）
FAS	最大の解析対象集団（Full Analysis Set）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
FFPRHC	英国の家族計画及び生殖に関する健康管理機関 （Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care）
γ-GTP	γグルタミルトランスペプチダーゼ（γ-Glutamyltranspeptidase）
HDL	高比重リポ蛋白質（High-Density Lipoprotein）
HIV	ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus）
HOT番号	（管理番号の通称）
HPLC	高速液体クロマトグラフー（High Performance Liquid Chromatography）
ICD	イソクエン酸脱水素酵素（Isocitrate Dehydrogenase）
IgG	免疫グロブリン（Immunoglobulin）
INN	医薬品国際一般的名称（International Nonproprietary Name）
IR	赤外線（Infrared）
ITT	Intent to Treat
IUD	子宮内避妊用具（Intrauterine Device）
IUPAC	国際純正・応用化学連合（International Union of Pure and Applied Chemistry）
IUS	子宮内避妊システム（Intrauterine System）
JAN	日本医薬品一般的名称（Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals）
LD_{50}	半数致死量（50% Lethal Dose）
LNG	レボノルゲストレル（Levonorgestrel）
LNG-IUS	レボノルゲストレル放出子宮内システム（Levonorgestrel Intrauterine System）
MedDRA	国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MPA	酢酸メドロキシプロゲステロン（Medroxyprogesterone Acetate）
n (N)	検体数（Number of Samples）、症例数（Number of Patients）
OC	経口避妊薬（Oral Contraceptive）
PBAC	過多月経定量的評価用ツール（Pictorial Blood loss Assessment Chart）
pH	水素イオン指数（Hydronium Ion Concentration）
PID	骨盤内炎症性疾患（Pelvic Inflammatory Disease）
pKa	酸解離定数（Acid Dissociation Constant）
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）
PT	プロトロンビン時間（Prothrombin Time）
RH	相対湿度（Relative Humidity）
S.D.(SD)	標準偏差（Standard Deviation）
SHBG	性ホルモン結合グロブリン（Sex Hormone Binding Globulin）
$T_{1/2}$	消失半減期（Elimination Half-Life）
T_{max}	最高血漿（清）中濃度到達時間（Time to Reach Maximum Plasma Concentration）

略語表

略語	略語内容
TT	トロンビン時間（Thrombin Time）
UV	紫外線（Ultraviolet）
VAS	視覚的アナログ尺度（Visual Analogue Scale）
VRS	口頭式評価尺度（Verval Rating Scale）
WHO	世界保健機関（World Health Organization）
WHO-ART	世界保健機関の副作用用語集（WHO Adverse Reactions Terminology）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は黄体ホルモンであるレボノルゲストレル（以下LNG）を子宮内に長期間直接投与する子宮内黄体ホルモン放出システムである。経口避妊薬（OC：oral contraceptive）と同様のホルモンによる高い避妊効果と、子宮内避妊用具（Intrauterine device：以下IUD）の長期間持続する可逆的な避妊方法という二つの特徴を併せ持っており、その起源は、それぞれホルモンによる避妊の歴史とIUDの歴史とに遡ることができる。

本邦において、1999年に承認・発売された低用量経口避妊薬は、避妊法のひとつであり、主に排卵を抑制することによって高い避妊効果を発揮する。経口避妊薬の高い避妊効果は、その成分である女性ホルモンによって発揮されるが、この高い避妊効果を得るために、IUDに銅ではなくホルモンを徐放する薬剤放出部を付加した製剤の開発が試みられた。

1970年代後半よりPopulation Council（米国）は旧：Schering Oy(※1)（フィンランド）と共に、黄体ホルモンとしてLNGを用いることによって、高い避妊効果と長期間にわたる避妊が可能である製剤の開発を開始した。

この製剤は「IUDに薬剤を付加したもの」ではなく、「薬物を子宮内に放出する」ために薬剤放出部を留置する器具としてIUDのT型フレームを使用していることから、「レボノルゲストレル放出子宮内システム（LNG-IUS：levonorgestrel-releasing intrauterine system）」と呼ばれることとなった。

開発の結果、LNG-IUSとしてLNG初期放出速度が20 μg/日の製剤において、長期間にわたる避妊効果が確認され、1990年フィンランドにおいて世界で初めてLevonova®(※2)という商標で承認・発売された。現在では125ヵ国において避妊の適応を取得している(※3)。

ミレーナ52 mgは、LNGを子宮内に持続的に放出することによって、経口避妊薬のような避妊効果と、IUDの長期間にわたる避妊が可能であるという長所を併せ持つ、LNG-IUSとして、2007年4月に「避妊」の適応にて本邦で発売した。

また、海外での本剤の過多月経及び月経困難症治療における使用経験に基づき、2011年に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、日本産科婦人科学会より「過多月経」及び「月経困難症」に対する適応拡大の要望が提出された。「過多月経」については、2014年2月に厚生労働省「薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会」において、公知申請(※4)を行っても差支えないと判断されたことを受け、「過多月経」の効能又は効果追加に関する公知申請を行い、2014年6月に承認された。「月経困難症」については、2014年5月に厚生労働省「薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会」において、公知申請を行っても差支えないと判断されたことを受け、「月経困難症」の効能又は効果追加に関する公知申請を行い、2014年11月に承認された。避妊に関する563例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2014年6月に、カテゴリーI（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）との再審査結果を得た。

（※1）現:Bayer Oy

（※2）現:Mirena®

（※3）2024年5月時点

（※4）公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

Ⅰ．概要に関する項目

２．製品の治療学的特性

1）経口避妊薬の避妊効果と、IUDの長期間にわたる避妊が可能であるという長所を有する製剤である。[「Ⅴ.5.(4) 1)有効性検証試験＜避妊＞を対象とした試験」の項（P.14）参照]

・パール指数は国内での臨床試験（1年間、A10982試験）[1)]では0.5であった。

・海外での2つの臨床試験（5年間、AY99試験[2)]、B078試験[3)]）において、パール指数は0.14であった[4)]。

・装着期間は最長5年間で長期間にわたる避妊が可能である。

2）過多月経と月経困難症の治療において有効性が認められ、下記のデータを用いて過多月経と月経困難症の効能又は効果追加に関する公知申請を行い、承認された。

・特発性過多月経において酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）群と比較し、月経血量を有意に減少させた。[「Ⅴ.5.(4) 1)有効性検証試験＜過多月経＞を対象とした試験」の項（P.23）参照]

・月経困難症（子宮内膜症の疼痛）において、VAS*スコアを有意に減少させた。[「Ⅴ.5.(4) 1)有効性検証試験＜月経困難症（子宮内膜症に伴う疼痛）＞を対象とした試験」の項（P.25）参照]

*視覚的アナログ尺度（Visual Analogue Scale）

3）重大な副作用として骨盤内炎症性疾患（PID）、異所性妊娠、穿孔、卵巣のう胞破裂（頻度不明）があらわれることがある。[「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項（P.50）参照]

３．製品の製剤学的特性

1）局所にレボノルゲストレルを持続的に放出するレボノルゲストレル放出子宮内システム（LNG-IUS）である。[「Ⅶ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項（P.31）参照]

2）ミレーナ本体は、アーチ状のT型フレームで、専用インサーターに装填されている。
[「Ⅳ.1.(2) 製剤の外観及び性状」の項（P.7）参照]

・子宮腔にフィットするよう水平アームをアーチ状にしたT型フレームである。

・穿孔の可能性を低減するために水平アームの先端部分を丸くしている。

・片手で挿入操作ができるよう、専用インサーターにミレーナ本体が装填されている。

・より無菌的・容易に挿入するために、挿入時はミレーナ本体が専用インサーターの挿入管内に収納される設計である。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （平成26年9月2日付　保医発0902第1号） [「Ⅹ.14.保険給付上の注意」の項（P.66）参照]

（2025年7月時点）

・「過多月経」及び「月経困難症」の効能又は効果追加に関しては、2011年に、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2014年6月に「過多月経」、2014年11月に「月経困難症」に対する効能又は効果追加が承認された。

Ⅰ．概要に関する項目

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

医師の処方に関する制限

本剤の取扱いは、産婦人科医（母体保護法指定医又は日本産科婦人科学会認定医）が行うこと。

［「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」の項（P.39）参照］

６．ＲＭＰの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ミレーナ® 52 mg

(2) 洋名

Mirena®

(3) 名称の由来

古代ローマの知恵、戦略、医術の女神「Minerva（ミネルヴァ）」を基本とし、Mirenaと命名した。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

レボノルゲストレル（JAN）

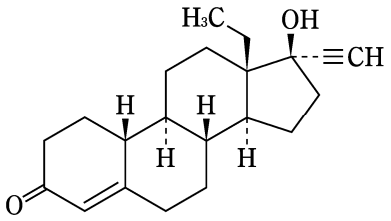
(2) 洋名（命名法）

Levonorgestrel（JAN、INN）

(3) ステム

プロゲストーゲン：gest

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{21}H_{28}O_2$

分子量：312.45

５．化学名（命名法）又は本質

レボノルゲストレル（LNG）

(-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-one (IUPAC)

６．慣用名、別名、略号、記号番号

略号：LNG

記号番号：SH G 00650 A（治験番号）

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品はテトラヒドロフラン又はクロロホルムにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール、エタノール（99.5）、アセトン又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25℃/93%RHに保存しても吸湿性を認めない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：235～241℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：14以上（推定）

(6) 分配係数

1-オクタノール/水系においてlog Pow＝3.59（25±1℃）

(7) その他の主な示性値

比旋光度［α］$^{20}_{D}$：-30～-35°（乾燥後、0.2 g、クロロホルム、10 mL、100 mm）

Ⅲ．有効成分に関する項目

２．有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-1　レボノルゲストレルの安定性

試　　験		保存条件	保存形態	保存期間	結　果
長期保存試験		25℃　75%RH	無色硬質ガラス瓶＋紙箱包装	24ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	50℃	無色硬質ガラス瓶（閉栓）	6ヵ月	規格内
	湿度	40℃　85%RH	無色硬質ガラス瓶（開栓）	6ヵ月	規格内
	光	室内散乱光下	ガラスシャーレ（フィルム）	6ヵ月	規格内
		白色蛍光灯下 （約1000ルクス）	ガラスシャーレ（フィルム）	200万 Lx･hr	規格内
		近紫外線蛍光灯下	ガラスシャーレ（フィルム）	48時間	規格内

測定項目：性状、UVスペクトル、IRスペクトル、旋光度、融点、乾燥減量、分解生成物の確認（薄層クロマトグラフィー）、定量

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

1）不飽和ステロイドの硫酸呈色反応による確認

2）赤外吸収スペクトル（参照スペクトルとの比較）

定量法

水酸化ナトリウム液による電位差滴定法

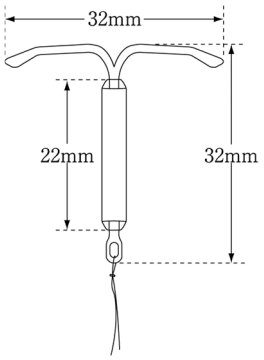
Ⅳ. 製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

本剤はT型のポリエチレン製フレームの垂直軸に、ポリジメチルシロキサン硬化チューブMで被膜された内容薬剤の薬剤放出部を取り付けた子宮内システム（コンビネーション製品）である。インサーターと称する挿入補助具を使って子宮腔内に装着して使用する。垂直軸の下端はループになっており、ポリエチレン製の除去糸が取り付けられている。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ミレーナ52 mg
色・性状	T型フレームの垂直軸に白色円筒状の内容薬剤を取り付け、この内容薬剤の部分を半透明の剤皮で覆ったものである。このT型フレームは白色で、垂直軸の上端が 2本の弓状のアームとなっており、垂直軸の下端はループになっている。このループには除去糸が取り付けられている。
外形・大きさ	

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

日局 無菌試験法に適合

Ⅳ. 製剤に関する項目

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ミレーナ52 mg
有効成分	1システム中レボノルゲストレル52 mg含有
添加剤	ポリジメチルシロキサン硬化エラストマーM、 ポリジメチルシロキサン硬化チューブM

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

特に製剤中で規定される不純物（原薬の純度試験で規定）はない

６．製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ-1　ミレーナ52mgの安定性

試 験	温 度	湿 度	光	保存形態	保存期間	結 果
苛酷試験	－	－	近紫外蛍光ランプ +白色蛍光ランプ	容器なし	49時間	規格内
長期保存試験	25℃	60%RH	暗　所	ポリエステル製トレイ、 ポリエチレン製シート+/ 紙箱包装	60ヵ月	規格内
	30℃	60%RH	暗　所	ポリエステル製トレイ、 ポリエチレン製シート+/ 紙箱包装	60ヵ月	規格内
加速試験	45℃	75%RH	暗　所	ポリエステル製トレイ、 ポリエチレン製シート+/ 紙箱包装	6ヵ月	規格内

測定項目：性状、放出速度、無菌、含量（HPLC法）、類縁物質（HPLC法）

Ⅳ. 製剤に関する項目

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

放出速度試験

専用の試験液を用いて、製剤からのレボノルゲストレルの放出速度を試験する。

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤はエチレンオキサイドガス滅菌済みである。本剤のヒートシール包装が開封前に破損していないことを確認すること。

(2)包装

1個×1

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

トレイ：ポリエステル製フィルム

ガス透過シート：ポリエチレン製フィルム

11. 別途提供される資材類

本剤には、挿入菅、ストッパー、プランジャー、スライダー及びハンドルで構成されたインサーターが組み合わされている。

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

○避妊
○過多月経
○月経困難症

【設定根拠】

＜避妊＞

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験（1年間、試験名A10982）[1)]の結果、妊娠例は482例中2例でパール指数は0.5、海外での2つの臨床試験（5年間、AY99試験[2)]、B078試験[3)]）において、パール指数は0.14[4)]と避妊効果が示されたことから、本医薬品の効能又は効果として、「避妊」を設定した。

＜過多月経：公知申請＞

本剤から放出されたレボノルゲストレルは子宮内で局所的なプロゲスチン作用を示し、子宮内膜における高濃度のレボノルゲストレルは子宮腺の萎縮や間質の脱落膜化などの形態変化をもたらす。このような形態学的変化をもたらす作用により、月経血量を減少させると考えられている。本剤は、「避妊」及び「過多月経（又は特発性過多月経）」を効能又は効果として、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州を含む多くの国で承認されており、海外ガイドラインにおいて、過多月経患者を対象とした無作為化比較試験の結果に基づく本剤の有用性が記載されている。以上より、本剤の効能又は効果として「過多月経」を追加することとした。

＜月経困難症：公知申請＞

月経困難症は、子宮内膜から過剰に産生されるプロスタグランジン、ロイコトリエン等が子宮の過度な収縮及び虚血を引き起こすことにより生じると考えられており、本剤を子宮内に留置し、黄体ホルモンであるレボノルゲストレルを局所的に作用させることで、子宮内膜が萎縮し、プロスタグランジン、ロイコトリエン等の産生量が減少する結果、月経困難症が改善すると考えられている。本剤は、国内外のガイドラインによると、その疼痛緩和効果から、機能性及び器質性月経困難症の薬物治療の選択肢として示されており、海外の論文において、月経困難症（月経時の疼痛）を改善することが示されている。また、本邦ではエストロゲン・プロゲスチン配合剤が「月経困難症」を適応として承認されている。以上より、本剤の効能又は効果として「月経困難症」を追加することとした。

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意 〈過多月経〉 器質性過多月経の患者では、原疾患の治療を優先すること。

（解説）

器質性疾患に伴う過多月経については、原疾患の治療を最優先することが必要と考えられることから、原疾患が特定できる場合、その原疾患の治療を優先すること。

Ⅴ．治療に関する項目

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

本剤1個を子宮腔内に装着する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜避妊＞

本剤は、本剤52 mg 1個を子宮腔に留置し、長期間にわたり徐々にレボノルゲストレルを子宮内に放出するように設計されたシステムであり、臨床試験[2),3)]においては5年間の使用期間にわたり、その有効性及び安全性について検討された。本剤は添付のインサーターを用いて医師により子宮腔内に挿入されるものであるため、用法及び用量を「1個を子宮腔内に装着」とした。

＜過多月経：公知申請＞

海外で実施された過多月経患者を対象とした臨床試験における本剤の有効性及び安全性は、本剤52 mg 1個を子宮内に投与して得られた情報であり、他の用法及び用量の本剤を過多月経に用いた際の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、本剤52 mg 1個の子宮内投与が、過多月経に対する必要最少量であるとまでは判断できない。しかしながら、上記の海外臨床試験において本剤52 mgの過多月経に対する有効性が示されていることに加え、一般的にホルモン剤使用中の妊娠はできる限り避けるべきであると考えられており、本剤装着中に妊娠が起こった場合の胎児への影響の危険性を完全に否定することはできないため、過多月経の治療として本剤を装着している患者における妊娠の可能性を最小限に抑える必要があることを踏まえると、過多月経に対する本剤の用量を十分な避妊効果が確認されている52 mgとすることは妥当と判断した。

＜月経困難症：公知申請＞

月経困難症に対する本剤の有効性及び安全性の検討を主たる目的とした臨床試験を実施していないが、避妊に関する本剤の有効性及び安全性の検討を目的として海外で実施した無作為化比較試験において、月経困難症に関する評価も行っている。当該試験では本剤52 mg 1個が子宮内に留置され、他の用法及び用量の本剤を月経困難症に用いた際の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、本剤52 mg 1個の子宮内投与が月経困難症に対する最も適切な用量であるとまでは判断できないものの、本剤52 mgの月経困難症に対する有効性は示唆されていると考える。また、一般的にホルモン剤使用中の妊娠はできる限り避けるべきであると考えられており、本剤装着中に妊娠が起こった場合の胎児への危険性を完全に否定することはできないため、月経困難症の治療を目的として本剤を装着している患者における妊娠の可能性は最小限に抑える必要がある。以上を踏まえると、月経困難症に対する本剤の用量を十分な避妊効果が確認されている52 mgとすることは妥当と判断した。

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意 本剤は装着後5年を超えないうちに除去又は交換すること。

Ⅴ．治療に関する項目

５．臨床成績

(1)臨床データパッケージ

＜避妊＞

表Ⅴ-1　評価資料（有効性と安全性について評価した主要な５報告書）

Phase	試験実施国	試験番号	対象 （例/総婦人月数）	装着期間	概要
国内 第Ⅲ相試験	日本	A10982[1)]	20～40歳の経産婦 （482/5260）	1年	多施設共同非盲検非対照試験
海外 第Ⅲ相試験	米国	A00551[5)]	18～45歳の経産婦 （509/5249）	1年	多施設共同非盲検非対照試験
海外 第Ⅳ相試験	フィンランド、 スウェーデン	AV97[6)]	18～25歳の未経産婦又は未妊婦 （94/977）	1年	多施設共同無作為化非盲検並行群間試験 （デソゲストレル/エチニルエストラジオール含有低用量経口避妊薬との比較）
海外 第Ⅲ相試験	フィンランド、 スウェーデン、 ノルウェー、 ハンガリー、 デンマーク、英国	AY99[2)]	18～38歳の女性 （1855/68420）	5年	多施設共同非盲検非対照試験 （レトロスペクティブな再評価）
海外 第Ⅲ相試験	フィンランド	B078[3)]	18～38歳の経妊婦 （390/16938）	5年	多施設共同無作為化盲検比較試験（添加剤［エラストマー］の処方変更前の製剤との比較）

＜過多月経、月経困難症＞

該当しない

（本剤は公知申請に基づき、過多月経、月経困難症の効能又は効果を取得した医薬品である）

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

〈参考〉

海外における用量設定は、3つの用量探索試験結果の検討により行われた[7)~9)]。

表Ⅴ-2　用量探索試験に関する報告

試験	装着期間	被験薬用量	登録例数 (婦人月)	妊娠例数 (パール指数)	継続率
A[7)]	1年	LNG-IUS 10 μg/日	30例 (－)	0 (－)	97%
		LNG-IUS 30 μg/日	40例 (－)	0 (－)	90%
		銅付加IUD 200 mm²Cu	40例 (－)	0 (－)	90%
B[8)]	1年	LNG-IUS 10 μg/日	30例 (273)	1 (4.8)	76%
		銅付加IUD 200 mm²Cu	30例 (233)	0 (0.0)	75%
C[9)]	5年	LNG-IUS 20 μg/日	141例 (5459)	1 (0.2)	55.2%
		LNG-IUS 30 μg/日	140例 (5109)	0 (0.0)	50.8%
		銅付加IUD 200 mm²Cu	136例 (5176)	7 (1.6)	49.7%

注意：本邦で承認されたLNG-IUSの初期放出速度は20 μg/日である。

上記試験結果から、レボノルゲストレル（LNG）初期放出速度10 μg/日では避妊効果は不十分と考えられた。LNG初期放出速度20 μg/日及び30 μg/日のレボノルゲストレル放出子宮内システム（LNG-IUS）はともに高い避妊効果を示し、避妊法として使用することが可能であると考えられた。

両製剤間の妊娠率に関して統計学的な有意差が認められなかった。その他有効性及び安全性に差が認められなかった。出来る限りホルモンによる全身への影響を低減するため、より低用量の製剤が好ましい、との理由から、LNG初期放出速度20 μg/日の製剤が選択された。

なお、5年後には10 μg/日に減少し、5年間の平均放出速度は15 μg/日である[10)]。

Ⅴ. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜避妊＞を対象とした試験

国内臨床試験（A10982試験）においては1年目までに482例中2例[1]（パール指数は0.5）、海外臨床試験（4試験：A00551[5]、AV97[6]、AY99[2]、B078[3]試験）においては1年目までに2848例中4例の妊娠が報告された。また、装着期間が5年であった海外臨床試験（2試験：AY99[2]、B078[3]試験）2245例における5年目までのKaplan-Meier推定による累積妊娠率は0.71％であった（パール指数は0.14）[4]。

1. 国内第Ⅲ相非盲検非対照試験（A10982試験）[1]

目　的	避妊希望の経産婦を対象とした多施設無比較非盲検試験による本剤［レボノルゲストレル放出型子宮内避妊システム（LNG-IUS）］の12ヵ月間装着における有効性、安全性及び薬物動態の検討
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験（国内66施設）
対　象	20～40歳の日本人経産婦 解析対象数：482例（安全性解析対象例）、482例（完全解析対象例）、462例（治験実施計画書適合例）、481例［骨盤内炎症性疾患（PID）解析対象例］、443例（薬物動態評価における治験実施計画書適合例）
主な選択基準	・20～40歳の経産婦 ・長期避妊を希望しており、本剤の使用が禁忌ではないもの
主な除外基準	・妊娠あるいはその疑いのある女性 ・先天性あるいは後天性子宮異常のある女性 ・現在あるいは再発性のPIDのある女性 ・子宮頚部あるいは子宮体部に癌又は癌の疑いのある女性 ・スクリーニング前3ヵ月以内に経口避妊薬等の性ステロイドホルモン剤を服用していた女性
試験方法	各来院日に妊娠検査を実施し、パール指数を算出した（健康手帳を用いて、コンドームの使用及び性交の有無を毎月記録した）。 用法及び用量：本剤（放出速度：20 μg/日）、子宮内投与 投与期間：12ヵ月
評価項目 主要・副次	有効性の主要評価項目：妊娠率 有効性の副次評価項目：継続率、中止理由別中止率、出血パターン、被験者及び医師による挿入及び除去に関する評価、ならびに本剤の使用中の満足度 安全性：有害事象、一般臨床検査、バイタルサイン、乳房検査、子宮頚部スメア検査、婦人科検査、及び内分泌検査
解析方法	有効性の主要評価項目については、パール指数及びKaplan-Meier推定を用いた妊娠率ならびにそれぞれの95%信頼区間を算出した。有効性の副次評価項目である継続率の算出には、Kaplan-Meier推定を使用し、他の副次評価項目及び安全性の評価項目については、記述統計及びANOVA（反復測定）を用いた。

Ⅴ．治療に関する項目

■有効性の結果

・計482例の日本人経産婦（平均年齢32.2歳）に本剤を挿入した。本剤の曝露量は、計5260婦人月であった。

・**妊娠率**：1年間にわたる本剤使用中に2件の子宮内妊娠が認められた。パール指数は、完全解析対象例（Full Analysis Set：FAS）及び治験実施計画書適合例（Per Protocol Set：PPS）において、それぞれ0.5（95%信頼区間：0.1～1.6）及び0.5（0.1～1.7）であった。また、Kaplan-Meier推定による100例あたりの妊娠率は両解析対象集団ともに0.5%（95%信頼区間：0.0～1.1）であった。

・**継続率**：Kaplan-Meier推定による1年間の100例あたりの継続率は、FAS及びPPSにおいて、それぞれ85.0%（95%信頼区間：79.6～90.4）及び86.9%（81.4～92.4）であった。

・**中止率**：重篤な有害事象2例（0.4%）を含む41例（8.5%）が有害事象のため治験を中止した。FASにおける1年間の中止理由別中止率は、不正出血16例（3.3%）、その他の中止9例(1.9%)、他の個人的理由10例（2.1%）、脱出7例（1.5%）、ホルモンに関連した理由8例（1.7%）、疼痛5例（1.0%）、妊娠2例（0.4%）、他の医学的理由2例（0.4%）、妊娠の計画2例（0.4%）、及びPID1例（0.2%）であった。

・**満足度**： 78.8%の被験者（477例中376例）は本剤に満足したと回答した。

■安全性の結果：

・**有害事象**：全被験者482例中、有害事象及び副作用が少なくとも1件報告されたのは、それぞれ453例（94.0%）及び428例（88.8%）であった。発現頻度が高かった副作用は、月経異常（過長月経、月経周期異常等）379例（78.6%）、卵巣のう胞61例（12.7%）、除去後の消退出血57例（11.8%）、月経中間期出血48例（10.0%）、腹痛38例（7.9%）であった。計9件の重篤な有害事象が8例の被験者において報告され、さらに1例の自然流産が治験依頼者により重篤な有害事象と判定された。本試験において死亡例、異所性妊娠及び穿孔の報告はなかったが、完全脱出4例と部分脱出4例を含む脱出8例が報告された。

■結論

避妊を希望する経産婦を対象とした多施設非盲検非対照試験において、1年目までに482例中2例の妊娠が報告された。副作用は482例中428例（88.8%）に認められ、主な副作用は、月経異常（過長月経、月経周期異常等）379例（78.6%）、卵巣のう胞61例（12.7%）、除去後の消退出血57例（11.8%）、月経中間期出血48例（10.0%）、腹痛38例（7.9%）であった。

Ⅴ. 治療に関する項目

2. **海外臨床試験（A00551[5]、AV97[6]、AY99[2]、B078[3] 試験；外国人のデータ）**

海外臨床試験（4試験）において、1年目までに2848例中4例の妊娠が報告された。また、装着期間が5年であった海外臨床試験（2試験）[2,3] 2245例における5年目までのKaplan-Meier推定による累積妊娠率は0.71%であった。

①海外第Ⅲ相非盲検非対照試験（A00551試験；外国人のデータ）[5]：

目　的	本剤の挿入時の評価、被験者への情報提供の評価、被験者の本剤への満足度、及び継続率、中止理由、挿入手順や出血パターン等を分析する事により、本剤の臨床的有用性を評価すること。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験（米国29施設）
対　象	18歳～45歳の経産婦509例
主な選択基準	・18～45歳の経産婦 ・長期避妊を希望しており、本剤の使用が禁忌ではないもの
試験方法	挿入日と除去日又は脱出日を記録した。治験後も本剤の使用を継続する被験者については、治験終了日を用いて使用期間を算出した。治験責任医師及び被験者の両者から、製品情報の妥当性を評価する質問表への回答を得た。被験者からは、製品に対する総合的満足度を評価する質問表への回答も取得した。
評価項目 主要・副次	有効性：継続率、中止頻度、挿入失敗、脱出及び穿孔、予期しない妊娠 安全性：有害事象、理学的検査、婦人科検査、臨床検査値評価
解析方法	継続率はKaplan-Meier推定により算出した。被験者に提供された製品情報のレベルと本剤の使用期間及び製品に対する満足度との関係は、適切な回帰モデルへのフィッティングを行って相関係数を算出することにより評価した。有効性及び安全性の副次評価項目については記述統計量を表示し、ANOVA（反復測定）により解析した。

■有効性の結果

・被験者509例の平均年齢は32歳、509例中293例（58%）が白人女性であった。509例中挿入に成功したのは507例（99.6%）であった。本剤の総装着期間は、5249 婦人月であった。平均（±SD）使用日数は325.5（±104.85）日間であり、範囲は1.0～488.0日間であった。

・**継続率：**Kaplan-Meier推定による1 年間の継続率は、79.05%（95%信頼区間：75.50～82.60）であった。

表Ⅴ-3　12ヵ月間の挿入継続率の推移

	ITT*被験者	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月
LNG-IUS挿入被験者	509	482	444	403 [a]
継続率（%）		94.70	87.23	79.05
95%信頼区間		(92.75、 96.64)	(84.33、 90.13)	(75.50、 82.60)

*ITT：Intent-To-Treat

a：1 例の被験者は12ヵ月間以上経過後（456日目）に中止したが、12ヵ月目における継続率の推定においては、12ヵ月目に挿入を終了したものとみなした。

Ⅴ．治療に関する項目

・**満足度：**同意取得時の情報提供に関する被験者の評価は、挿入後3 ヵ月目及び12 ヵ月目において、それぞれ72.1%及び80.2%の被験者が満足であったと評価した。また、12 ヵ月目又は本剤使用中止時点における本剤使用に関する被験者の満足度評価では、64.8%の被験者が満足であったと評価した。本剤の使用期間と満足度の間に有意な相関が認められたのは、12ヵ月目における被験者の満足度のみであった。ピアソンの相関係数はr=0.09104（p＝0.04854）であった。

・**挿入及び除去：**治験責任医師による本剤挿入時の評価では、91.8%（509例中467例）が容易、8.2%（509例中42例）が困難と評価された。被験者による本剤挿入時の疼痛の評価では、疼痛なしが13.8%（509例中70例）、軽度の疼痛が54.4%（509例中277例）、中等度の疼痛が26.1%（509例中133例）、高度の疼痛が5.7%（509例中29例）であった。治験責任医師による本剤除去時の評価では、95.1%（82例中78例）が容易、4.9%（82例中4例）が困難と評価された。被験者による本剤除去時の疼痛の評価では、疼痛なしが50.6%（81例中41例）であった。

■安全性の結果

・**有害事象：**全被験者509例中、本剤と関連があると考えられる有害事象が報告されたのは、329例（64.6%）であった。副作用のうち主なものは、月経異常35.4%（180例）、月経中間期出血11.0%（56例）、無月経11.0%（56例）、疼痛6.1%（31例）、ざ瘡4.9%（25例）、IUD合併症4.7%（24例）、腹痛4.3%（22例）、陰茎疾患3.3%（17例）であった。全有害事象例数（発現率）は440例（86.4%）であり、重症度別では軽度又は中等度が343例（67.4%）、高度のものは96例（18.9%）に報告された。治験薬と関連があるかもしれないと考えられる重篤な有害事象（副作用）が2例（異所性妊娠、月経異常（出血）各1例）に発現した。有害事象により投与中止に至った症例は63例であった。このうち本剤に関連する合併症は27例であり、その内訳は、完全又は部分的脱出（23例）、本剤の位置のずれ（1例）、本剤の偶発的な除去（3例）であった。臨床検査、バイタルサイン、理学的検査、婦人科検査において予想外の所見はなかった。試験期間中に死亡例と子宮穿孔は報告されなかった。

・**その他：**出血日数及び点状出血日数は、装着期間の経過と共に、出血の回数及び長さと同様に減少した。本剤を1 年間装着した被験者のうち、15%の被験者が無月経であったと報告し、13.7%の被験者が少量出血のみであったと報告した。69.4%の被験者はこのような出血パターンの変化を本剤使用に関する利点であったと報告した。

■結論

長期避妊を希望する18～45歳の妊娠可能な女性509例に対し、本剤を12ヵ月間使用した継続率は79.05%であった。また、異所性妊娠1例が認められ、本剤と関連があると考えられる有害事象は509例中329例（64.6%）であった。副作用のうち主なものは、月経異常35.4%（180例）、月経中間期出血11.0%（56例）、無月経11.0%（56例）、疼痛6.1%（31例）、ざ瘡4.9%（25例）、IUD合併症4.7%（24例）、腹痛4.3%（22例）、陰茎疾患3.3%（17例）であった。

②海外第Ⅳ相無作為化非盲検並行群間試験（AV97試験；外国人のデータ）[6]：

目　的	若齢未経産婦を対象に、本剤とデソゲストレル／エチニルエストラジオールを含有する低用量経口避妊薬（OC）の臨床成績を比較すること。
試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検並行群間試験（スウェーデン、フィンランド）
対　象	18歳～25歳の未経産婦及び未妊婦200例
主な選択基準	・避妊を希望している18～25歳の未経産婦及び未妊婦 ・全身の健康状態が良好であること。
試験方法	LNG-IUS52 mg（放出速度：20 μg/24時間）又はデソゲストレル150μg／エチニルエストラジオール30μgを16周期投与。試験期間：1年
評価項目 主要・副次	有効性： 有効性の主要評価項目：継続率 有効性の副次的評価項目：妊娠率、中止理由別の中止率、本剤の挿入時の評価 安全性： 有害事象、婦人科検査、血圧、体重、子宮頸部スメア検査、主観的評価、出血パターン
解析方法	有効性評価項目の統計解析は、Intent-To-Treat（ITT）集団及びPer Protocol Set（PPS）集団に基づいて実施した。妊娠率、継続率及び中止理由別中止率の算出には、Kaplan-Meier推定を用いた。

■有効性の結果

・本試験において登録され、無作為化された200例のうち193例を試験対象とした。本剤群に割り付けられた99例中94例が本剤を挿入した（ITT集団）。ITT集団における本剤の総装着期間は977婦人月であった。ITT集団のうち卵胞ホルモンが投与された1例を除く93例をPPS集団（956婦人月）とした。低用量OCに割り付けられた101例中、投与に至らなかった2例を除く99例をITT集団とした（998婦人月）。

・**継続率：**12ヵ月間のKaplan-Meier 推定による継続率は、本剤群で79.79%（95%信頼区間：71.67～87.91）、OC群で72.68%（95%信頼区間：63.90～81.47）であった。

・**妊娠率：**本試験においては、妊娠例は報告されなかった。したがって、ITT 集団及びPPS集団における妊娠率は、共に0であった。

・**中止率：**1 年間のKaplan-Meier推定による中止理由別中止率を表V-4 に示した。

表Ⅴ-4　12ヵ月における累積中止率

中止理由	避妊処置群						群間比較（p 値*）
	本剤群			OC群			
	中止数（n）	中止率（%）	95% 信頼区間	中止数（n）	中止率（%）	95% 信頼区間	
妊娠	0	0.00	-	0	0.00	-	-
穿孔	0	0.00	-	N/A	N/A	N/A	N/A
脱出	1	1.20	0.00-3.55	N/A	N/A	N/A	N/A
PID	0	0.00	-	0	0.00	-	-
出血	2	2.52	0.00-5.96	0	0.00	-	0.16
疼痛	6	6.66	1.51-11.82	0	0.00	-	0.012
ホルモンに関連した理由	4	4.95	0.22-9.67	9	9.75	3.67-15.84	0.18
点状出血	0	0.00	-	1	1.25	0.00-3.68	0.31
他の医学的理由	2	2.13	0.00-5.04	1	1.09	0.00-3.21	0.53
計画的妊娠	0	0.00	-	2	2.56	0.00-6.07	0.16
他の個人的理由	4	4.56	0.19-8.93	14	15.35	7.93-22.77	0.020

*：カイ二乗ログランク検定

■安全性の結果

・**有害事象：**治験中に報告された有害事象は、本剤群で85例（90.4%）、OC群では78例（78.8%）であった。本剤群の主な有害事象は、腹痛36例（38.3%）、頭痛26例（27.7%）、上気道感染症及び月経困難症がそれぞれ22例（23.4%）であった。本試験中に5 件の重篤な有害事象（本剤群2 件及び低用量OC群3 件）が報告され、このうち本剤群の1件（腹痛）は、治験責任医師により本剤と関連のある有害事象（副作用）と判断された。

■結論

若齢未経産婦例を対象に、本剤と配合型低用量OCの臨床成績を比較したところ、12ヵ月間の継続率は本剤群で79.79%、OC群で72.68%であった。妊娠は認めなかった。

③海外第Ⅲ相非盲検非対照試験（AY99試験；外国人のデータ）[2)]

目　的	銅付加IUD（Nova T）と本剤の臨床成績及び避妊効果を比較した欧州での大規模臨床試験に参加した本剤の使用者を対象に、本剤の安全性及び有効性をレトロスペクティブに再評価すること。
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験（レトロスペクティブな再評価） ［デンマーク（2施設）、フィンランド（4施設）、ハンガリー（1施設）、ノルウェー（1施設）、スウェーデン（4施設）、英国（1施設）］
対　象	Leiras治験8216に参加した18～38歳の本剤使用者1855例
主な選択基準	・日常的に妊娠の危険性がある18～38歳の健康な女性 ・避妊法として子宮内システムを使用する意思があるもの ・偶発的に妊娠した場合には人工中絶を受ける意思があるもの
試験方法	本剤（放出速度：20 μg/24時間）を5年間投与した。本剤使用者が5年目以降も使用を継続した場合は本剤除去時までのデータを収集した。
評価項目 主要・副次	有効性：妊娠率、継続率、中止理由別中止率及び挿入時の評価（子宮腔長、挿入の容易さ、挿入時の疼痛及び挿入時の穿孔） 安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、子宮頸部スメア検査
解析方法	統計解析はIntent-To-Treat（ITT）集団に基づき実施した。妊娠率、継続率及び中止理由別中止率の算出には、Kaplan-Meier推定を用いた。

■有効性の結果

・本剤を挿入した1855例をITT集団とした（68420婦人月）。

・**妊娠率：**試験期間中に7例の被験者が妊娠した。Kaplan-Meier推定による100人あたりの妊娠率は、1年間0.12%（95%信頼区間：0.00～0.29）、2年間0.21%（95%信頼区間：0.00～0.44）、3年間0.40%（95%信頼区間：0.04～0.75）、4年間0.61%（95%信頼区間：0.15～1.07）、5年間0.61%（95%信頼区間：0.15～1.07）であった。パール指数は1年目と5年間のいずれも0.12であった。

・**継続率：**本剤の装着を5 年間継続した症例は43.0%（798例）であった。ITT集団における100人当たりのKaplan-Meier 推定による継続率は、1年間で77.1%（95%信頼区間：75.2～79.1）、5 年間で43.0%（95%信頼区間：40.7～45.2）であった。

・**中止率：**本剤を装着した57.0%（1855 例中1057例）が何らかの理由で試験を中止した。ITT 集団におけるKaplan-Meier 推定による中止理由別中止率は、多いものから、妊娠の計画14.6%（185 例）、他の個人的理由12.3%（157 例）、出血11.6%（165 例）、ホルモンに関連する理由11.4%（144 例）、その他の医学的理由9.9%（134 例）、無月経6.9%（92 例）、脱出5.7%（87 例）、疼痛4.5%（56 例）、PID 1.5%（22例）、その他の理由0.8%（8 例）、妊娠0.6%（7 例）であった。

■安全性の結果

・**有害事象：**試験期間中に、1806例（97.4%）の被験者において有害事象が報告された。主な有害事象は月経異常1403例（75.6%）、月経中間期出血613例（33.0%）、無月経577例（31.1%）、及び腹痛559例（30.1%）等であった。重篤な有害事象は168例（9.1%）が報告された。本剤に関連があるとみなされた重篤な有害事象（副作用）の中で最も多く報告されたのは、子宮内膜炎、骨盤内炎症及び卵管炎等の性器感染症、並びに卵巣のう胞であった。死亡例、子宮穿孔は報告されなかった。

■結論

本剤を使用した日常的に妊娠の危険性がある女性1855例のうち、妊娠は5年間で7例に認められ、Kaplan-Meier推定による100人当たりの5年間での妊娠率は、0.61％（95％信頼区間：0.15～1.07）であった。Kaplan-Meier推定による100人当たりの継続率は、1年間で77.1％、5 年間で43.0％であった。

④海外第Ⅲ相無作為化盲検比較試験（B078試験；外国人のデータ）[3)]

目　的	本剤の添加剤（エラストマー）の処方変更前（製剤組成B）と変更後の製剤（製剤組成C）を用いて、経産婦を対象に本剤の避妊効果及び安全性を評価すること。
試験デザイン	多施設共同無作為化盲検比較試験（フィンランド） （2処方間における血清中LNG濃度の無作為化盲検比較を行うためのサブグループを含む試験）
対　象	健康な経産婦390例（製剤組成C群：340例、製剤組成B群：50例）
主な選択基準	・18～38歳の健康な経妊婦 ・避妊を希望しており、本剤の使用が禁忌ではないもの
試験方法	いずれもLNG初期放出速度が20μg/24時間の製剤組成C又は製剤組成Bを子宮内に投与し、治療期間は5年間とした。2製剤の無作為化盲検比較を実施するため、製剤組成C群と製剤組成B群の2つのサブグループに無作為化し、血清中LNG濃度を測定した。
評価項目 主要・副次	有効性：5年間の累積妊娠率、継続率、中止率、及び挿入時の評価 安全性：有害事象、子宮頸部スメア検査、一般検査及び骨盤検査所見、バイタルサイン、血清中LNG濃度
解析方法	生命表による累積総妊娠率及び累積総中止率。差の検定はMantel-Coxのlog-rank法により行った。

■有効性の結果

・本試験では被験者390例（製剤組成C群：340例、製剤組成B群：50例）をITT集団とし、ITT集団390例を対象に本剤の安全性を評価した。この対象集団における曝露量は、16938婦人月であった。また、本試験では、現行の製剤組成C群（n=49）又は変更前の製剤組成B群（n=50）の2つのサブグループに無作為化し、血清中LNG濃度を測定した。

・**妊娠率：**試験期間中に製剤組成C群において妊娠3例が認められ、いずれも異所性妊娠であった。製剤組成B群では妊娠は認められなかった。その結果、ITT集団における5年目までのパール指数は0.21（製剤組成C群：0.24、製剤組成B群：0.00）であった。Kaplan-Meier推定による5年間の累積妊娠率は、1.07％（95％信頼区間：0.00～2.29、製剤組成C群：1.22％、製剤組成B群：0.00％）であった。

・**継続率：**Kaplan-Meier推定による5年間の継続率は、56.41％（95％信頼区間：51.49～61.33、製剤組成C群：55.67％、製剤組成B群：58.00％）であった。

・**中止率：**Kaplan-Meier推定による5年間の中止率は、製剤組成C群で44.33%及び製剤組成B群で42.00%であった。製剤組成間に統計学的有意差は認められなかった（p=0.99、ログランク検定による群間比較）。ITT 集団の製剤組成C 群におけるKaplan-Meier 推定による中止理由別中止率は、多いものから、妊娠の計画12.2％（32例）、ホルモンに関連した理由9.9％（27例）、出血7.4％（21例）、疼痛7.4％（19例）、医学的理由6.8％（18例）、脱出2.7％（8例）、個人的理由2.5％（6例）、PID2.1％（6例）、その他の理由1.7％（5例）、無月経1.3％（3例）、妊娠1.2％（3例）、経過観察不能0.8％（2例）であった。

表Ⅴ-5　ITT集団におけるKaplan-Meier推定による5年間の中止理由別中止率

中止理由	Kaplan Meier推定における中止率（%）		p値*
	製剤組成B群（50例）	製剤組成C群（340例）	
妊娠の計画	15.31	12.17	0.489
ホルモンに関連した理由	11.47	9.94	0.567
疼痛	7.04	7.40	0.882
脱出	5.88	2.65	0.465
個人的理由	5.34	2.52	0.272
その他の理由	4.26	1.72	0.191
出血	2.77	7.42	0.270
医学的理由	0.00	6.84	0.110
PID	0.00	2.09	0.353
無月経	0.00	1.25	0.522
妊娠	0.00	1.22	0.511
経過観察不能	0.00	0.77	0.609

*：ログランク検定による群間比較

■安全性の結果

・**有害事象：**本試験中に報告された有害事象は、390例中382例（97.9%）であった。重篤な有害事象は31件が報告された。そのうち13件（3.3%）は生殖器領域又は乳房の異常による入院［PID5件（1.28%）、卵巣のう胞3件（0.03%）、乳房手術、子宮頸部異形成、腹痛、卵管卵巣摘出術、壊死性子宮筋腫の疑いが各1件（0.26%）］、抑うつ及び乳癌がそれぞれ1件（0.26%）であり、残り16件は、婦人科以外の疾患による入院であった。

■結論

避妊を希望する女性390例に本剤を60ヵ月使用させた場合のKaplan-Meier推定による累積妊娠率は1.07%（製剤組成C群：1.22%、製剤組成B群：0.00%）、パール指数は0.21（製剤組成C群：0.24、製剤組成B群：0.00）、継続率は56.41%（製剤組成C群：55.67%、製剤組成B群：58.00%）であった。本剤の有効期間は少なくとも5年間であった。

Ⅴ. 治療に関する項目

＜過多月経＞を対象とした試験（外国人のデータ）[11)]

過多月経患者を対象とした海外第Ⅲ相無作為化非盲検実薬対照比較試験

目　的	本剤と経口酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）の、特発性過多月経（アルカリ・ヘマチン法で測定した月経周期あたりの月経血量が80 mL）における有効性及び安全性を比較する。
試験デザイン	多施設共同無作為化非盲検実薬対照比較試験（米国等）
対　象	18歳以上の特発性過多月経患者165例 本剤群：82例、MPA群：83例
主な選択基準	・18歳以上の特発性過多月経患者（月経周期あたりの月経血量が80 mL以上） ・避妊を希望しており、子宮内システムを使用する意思があるもの　等
試験方法	本剤群（月経開始から7日以内に子宮腔内に装着し、装着日から30日を1周期）又はMPA群（月経周期の16日目から1日1回10 mg10日間投与を1周期）に無作為に割付け、6周期間治療を行った。
主要評価項目	ベースラインから治療終了時までの月経血量の変化量、及び治療が有効であった患者の割合（定義：月経血量が80 mL未満でありベースラインに比べ50%以上の月経血量の減少）］
解析方法	ベースラインから治療終了時までの月経血量の変化量をWilcoxon rank-sum test、治療が有効であった患者の割合はピアソンのカイ二乗検定を用いて評価した。

■有効性の結果

本剤群及びMPA群でのベースラインから最終評価時の月経血の減少量（中央値）は、それぞれ－128.8 mL、－17.8 mLであり、両群間に有意な差が認められた（p＜0.001、Wilcoxon rank-sum test）。また、治療が有効であった症例の割合は、それぞれ84.8%（79例中67例）及び22.2%（81例中18例）であり、両群間に有意な差が認められた（p＜0.001、ピアソンのカイ二乗検定）。

表Ⅴ-6　本剤群及びMPA群の月経血減少効果

	月経血の減少量（mL）	
	中央値	範囲
本剤群（82例）	－128.8	－393.6～＋1242.2
MPA群（83例）	－17.8	－271.5～＋78.6

Ⅴ. 治療に関する項目

■安全性の結果

本剤に割り付けられた82例のうち部分脱出が2例（2.4%）、完全脱出が2例（2.4%）報告され、部分脱出2例は本剤の使用を中止した。本剤群（80例）の主な有害事象は、頭痛13例（16.3%）、卵巣のう胞10例（12.5%）、細菌性腟炎9例（11.3%）、尿路感染6例（7.5%）であった。本剤群で中止に至った有害事象は4例でその内訳は、下腹部痛1例、位置異常・過多月経・子宮痙攣1例、下腹部痛・細菌性腟炎及び子宮頸管炎・過多月経1例、位置異常1例であった。薬剤に関連した重篤な有害事象（副作用）は発現しなかった。

表Ⅴ-7　試験期間中の治療に伴って発現した有害事象*

有害事象	本剤群（n=80）	MPA群（n=82）
頭痛	13 (16.3)	9 (11.0)
卵巣のう胞†	10 (12.5)	2 (2.4)
腟炎	9 (11.3)	3 (3.7)
尿路感染症	6 (7.5)	3 (3.7)
座瘡	5 (6.3)	5 (6.1)
高血圧	5 (6.3)	1 (1.2)
副鼻腔炎	5 (6.3)	3 (3.7)
上気道の炎症	5 (6.3)	1 (1.2)
乳房痛	4 (5.0)	3 (3.7)
倦怠感	4 (5.0)	2 (2.4)
骨盤痛	4 (5.0)	2 (2.4)
体重増加	4 (5.0)	5 (6.1)
下腹部痛	3 (3.8)	5 (6.1)

表中の数値は、症例数（%） を示す。

*：いずれかの治療群で、少なくとも5%の発現率があった治療に伴って発現した全ての有害事象

†：卵巣のう胞は、軽度な事象であり、本治験に用いた治療に関連していると一般的に考えられている。

Ⅴ．治療に関する項目

＜月経困難症（子宮内膜症に伴う疼痛）＞を対象とした試験（外国人のデータ）[12)]

子宮内膜症患者を対象とした海外第Ⅳ相非盲検非対照試験

目　的	本剤による治療を受けている症候性子宮内膜症患者における有効性、継続率及び副作用を検討すること
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験（米国等）
対　象	18～42歳の子宮内膜症患者34例
主な選択基準	・18～42歳の腹腔鏡により診断された軽度～中等度の症候性子宮内膜症患者 ・過去3ヵ月以内にホルモン療法を受けていないもの ・妊娠を希望しておらず、本剤が禁忌でないもの ・PIDの既往歴がないもの　等
試験方法	本剤装着後、3ヵ月及び6ヵ月、及びその後3年間まで6ヵ月毎に追跡調査を行った。副作用を日誌に記録し、視覚的アナログ尺度（VAS）及び口頭式評価尺度（VRS）を用いて症状を記録、過多月経定量的評価用ツール（Pictorial Blood loss Assessment Chart：PBAC）を用いて効果を評価した。PBACスコア＞100が過多月経と定義される。
評価項目	有効性、安全性（副作用）、継続率

■有効性の結果

症状の改善は36ヵ月を通して認められた。VASは開始時の7.7±1.3 から12ヵ月で3.5±1.8へ有意に低下し（p＜0.002、対応のあるt検定）、36ヵ月後には2.7±1.5まで低下した（p＜0.002、対応のあるt検定）。VRSは開始時の25±13.8から12ヵ月で14±9.4へ有意に低下し（p＜0.002、対応のあるt検定）、36ヵ月後には8.4±3.5まで低下した（p＜0.002、対応のあるt検定）。PBACスコアは開始時の204±196から12ヵ月で60±50へ有意に低下し（p＜0.002、対応のあるt検定）、36ヵ月後には70±30になった（p＜0.002、対応のあるt検定）。6、12、24及び36ヵ月における継続率は、それぞれ85%、68%、62%及び56%であった。

表Ⅴ-8　3年間のVAS、VRS、PBACスコアの変化

使用期間	0ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月
症例数	34	34	29	23	23	21	21	19
VAS	7.7(1.3)	6.1(2.4)[a]	4.6(3.0)[b]	3.5(1.8)[c]	3.2(2.0)[c]	2.8(1.6)[c]	2.4(1.3)[c]	2.7(1.5)[c]
VRS	25(13.8)	22(15.7)[a]	19(18.9)[b]	14(9.4)[c]	11(5.2)[c]	10(3.7)[c]	10.4(2.9)[c]	8.4(3.5)[c]
PBACスコア	204(196)	129(273)[b]	90(157)[b]	60(50)[c]	64(32)[c]	58(28)[c]	63(40)[c]	70(30)[c]

p値は挿入前の値との比較（対応のあるt検定）
a：p＞0.05　b：p＜0.05　c：p＜0.002

■安全性の結果

主な副作用は不正出血5例（14.7%）、片側性の腹痛4例（11.8%）及び体重増加3例（8.8%）であった。3年間の試験期間中に、15例（44.1%）が本剤の使用を中止した。使用開始から6ヵ月より前に5例、6ヵ月後に6例、12ヵ月以降に4例が中止し、主な中止理由は、不正出血、持続性の骨盤痛、体重増加であった。

■結論

本剤は3年間を通して症状の管理に有効であり、使用中止は6ヵ月後までの間に多く発生した。

2)安全性試験

本剤の避妊効果、安全性及び薬物動態を検討するため、20～40歳の491例の経産婦を対象に、1年間の装着による臨床試験を実施した[1)]。解析対象症例482例中2例に妊娠が認められ、パール指数は0.5であった。1年間の試験中、88.8%（428例/482例）に少なくとも1件の副作用が発現した。［「Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目」の項（P.37-60）参照］

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

a)避妊に関する使用成績調査（終了）[13)]

試験の目的	本剤の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況の把握、及び安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因について調査する。
調査方式	中央登録方式
対象	避妊を望む日本人女性
症例数	収集症例数563例（目標症例数550例）
調査期間等	2007年4月～2012年10月 （観察期間：本剤装着後から調査期間終了まで）
主な評価項目	安全性、有効性
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例563例中315例（56.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、不正子宮出血37.3%（210/563例）、性器出血14.0%（79/563例）、脱出6.2%（35/563例）、月経過多5.5%（31/563例）、下腹部痛4.6%（26/563例）等であった。 有効性 調査期間中の装着者の妊娠は確認されなかった。そのため、本調査におけるパール指数は0.0%であった。

b)過多月経又は月経困難症患者を対象とした特定使用成績調査（終了）[14]

<table>
<tr><td>試験の目的</td><td>本剤の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況の把握、及び安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因について調査する。</td></tr>
<tr><td>調査方式</td><td>中央登録方式</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>日本人の過多月経又は月経困難症の治療のために本剤が装着される患者で、本剤の使用経験のない患者（避妊のみを目的とした使用は除外する）</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>収集症例数600例（目標症例数600例）</td></tr>
<tr><td>調査期間等</td><td>2015年6月1日～2018年5月31日
（観察期間：本剤の初回装着時より最長12ヵ月）</td></tr>
<tr><td>主な評価項目</td><td>安全性、有効性</td></tr>
<tr><td>主な試験結果</td><td>安全性
安全性解析対象症例595例中355例（59.7%）に576件の副作用が認められた。主な副作用は、不正子宮出血291例（48.9%）、処置による疼痛84例（14.1%）、卵巣嚢胞37例（6.2%）、疼痛25例（4.2%）、下腹部痛18例（3.0%）、腹痛16例（2.7%）等であった。

有効性
有効性解析対象症例593例に本剤が装着され、VASスコアの推移は、表のとおりであった。

VASスコアの推移
<table>
<tr><th></th><th>装着前</th><th>装着
1ヵ月後</th><th>装着
3ヵ月後</th><th>装着
6ヵ月後</th><th>装着
12ヵ月後</th></tr>
<tr><td>症例数</td><td>170例</td><td>132例</td><td>132例</td><td>120例</td><td>117例</td></tr>
<tr><td>VASスコア中央値
（第1四分位-第3四分位）</td><td>46.5
（13.0-68.0）</td><td>15.0
（2.0-39.5）</td><td>4.0
（0.0-21.0）</td><td>2.0
（0.0-18.0）</td><td>1.0
（0.0-13.0）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

黄体ホルモン補充作用のある化合物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤から放出されたレボノルゲストレルは子宮内で局所的なプロゲスチン作用を示し、子宮内膜における高濃度のレボノルゲストレルは子宮腺の萎縮や間質の脱落膜化などの形態変化をもたらす。本剤の避妊効果は主として子宮内膜への局所作用によるが、局所的な異物反応も寄与している。また、レボノルゲストレルは子宮頸管粘液の粘性を高めて精子の通過を阻止し、一部の女性では排卵が抑制される。

子宮内膜への形態学的変化をもたらす作用により、月経血量を減少させるとともに、月経困難症の症状を軽減させると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

子宮内膜増殖抑制作用

（ヒト）

レボノルゲストレル放出子宮内システム（LNG-IUS）を5年間装着したヒトの除去時に採取した100例の子宮内膜生検検体について病理組織学検査を行った[15]。レボノルゲストレル（LNG）の局所曝露により100検体中92検体が子宮内膜機能低下を示した。主な所見は、子宮内膜間質の偽脱落膜化反応、腺萎縮及び局所性炎症であった。

除去後3ヵ月に得られた検体では子宮内膜のこれら変化の急速な回復が認められた。

表Ⅵ-1　LNG-IUSを5年間投与（留置）したヒトの除去時に採取した子宮内膜生検検体（100検体）の病理組織学的所見

組織所見	頻度（%）
子宮内膜の機能低下	92*
子宮内膜分泌腺萎縮	45
子宮内膜間質の偽脱落化反応	74
薬剤性子宮内膜機能低下	29
巣状所見	49
巣状性炎症	39
巣状性壊死	10
周期性変化	26
局所性増殖兆候	24
局所性分泌兆候	2

*：3所見のうち1所見でも認められた時の%

（サル）

サル用に改変したLNGの放出速度がそれぞれ約2 μg/日及び8 μg/日のLNG-IUSを子宮内に9ヵ月間投与（留置）し、子宮内膜組織の病理組織検査を行った[16]。その結果、子宮腺の萎縮や子宮内膜間質の脱落膜形成などの子宮内膜抑制を示す形態学的変化が認められ、LNGは子宮内膜への直接作用により子宮内膜の形態を変化させ、卵の着床を阻害することが示された。

表Ⅵ-2　動物用LNG-IUSを9ヵ月間投与（留置）したサルにおける組織学的所見

器官	組織所見	投与量（例数）			
		対照（n=8）	プラセボ（n=8）	2 μg/日（n=8）	8 μg/日（n=8）
卵管	上皮の萎縮	0	0	0	6/3*
子宮	プロゲスチン作用グレード3**	3/P	5/P	8/P	8/P
	間質の脱落膜形成	0	2/2	8/3.6	8/4
	子宮腺の萎縮	0	0	5/3	8/3
	のう胞性子宮腺	0	1/3	1/2	3/3
子宮頸管	管腔の粘液増加	0	1/P	0	4/P

*：変化の認められた動物数/変化の評点の平均値

評点：1＝軽微；2＝軽度；3＝中等度；4=高度；P＝認められる（評点化せず）

**：ヒトの正常周期において排卵後13～14日に認められる分泌腺活性及び脱落前の間質変化に相当

注：プラセボ（LNGを含有しないIUS）；月経期間の延長2/8

2 μg/日；月経期間の延長4/8、月経期間の延長後に停止1/8、月経の停止1/8

8 μg/日；月経期間の延長後に停止1/8、停止7/8

子宮頸管粘液に対する影響

（ヒト）

正常な月経周期を有する健康女性9名のLNG-IUS装着前及び装着後3ヵ月に子宮頸管粘膜検体を採取した[17]。装着前と比較し粘液重量が有意に減少した。免疫グロブリン（IgG）、アルブミン及びムチン含量に有意な低下は認められず、粘液重量の減少は主に水分含量の低下によると考えられた。この子宮頸管粘液の水分含量の低下は子宮頸管において精子の進入に適さない環境を作ると推測された。

（ウサギ）

ウサギにLNG（0.01～0.1 mg/kg）を8日間皮下投与すると共に、FSH（Follicle Stimulating Hormone）とhCG（Human Chorionic Gonadotropin）を投与し排卵を惹起した[18]。排卵日に5000万～1億個の精子を膣に注入すると共に右側子宮角の卵巣に近い部分に約5000万個の精子を注入し、注入部位から精子が漏れないように注入部位の卵巣側を結紮した。左側子宮角は結紮しないままとした。その結果、非結紮側の左側子宮角では、LNGの用量に依存して分割卵の割合が減少し、0.1 mg/kgの投与では正常分割卵の割合が6%と低かった。

以上の結果から、LNGはそのプロゲストーゲン作用により子宮頸管粘液の性状を変化させ、精子の進入を抑制することが示された。

排卵抑制作用

（ヒト）

LNG-IUSを4年以上使用している健康被験者20名において、12名は定期的に月経がみられ、8名は最低6ヵ月前から無月経であった[19]。

プロゲステロンのピーク濃度＞2 ng/mLを排卵の指標とした場合、排卵抑制は25％の被験者に認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

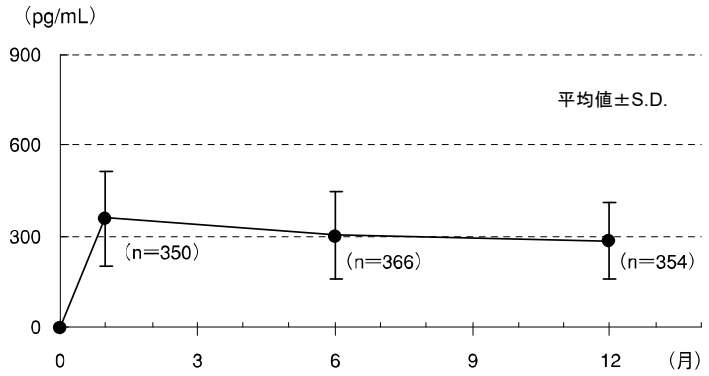
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

本剤のレボノルゲストレルの子宮腔への初期放出速度は20 μg/日である。

なお、1年後には18 μg/日、5年後には10 μg/日に減少し、5年間の平均放出速度は15 μg/日である[10]。

国内臨床試験において、1年間の平均血清中LNG濃度の変化を検討した結果、装着1ヵ月後で359 pg/mL、6ヵ月後で303 pg/mL、12ヵ月後で286 pg/mLであった[1]。



図Ⅶ-1　LNG-IUS挿入後1、6、12ヵ月後の平均血清中LNG濃度

最高血中濃度到達時間（外国人のデータ）

健康女性にレボノルゲストレル放出子宮内システム（LNG-IUS）を装着後30分でレボノルゲストレル（LNG）が血漿中に検出され、LNGの子宮内膜からの吸収は速やかであることが示された[20]。血漿中LNG濃度の個体間変動は認められるが、個体内変動は小さく、LNG濃度は数日以内に定常状態に達すると考えられた。

〈参考：アカゲザル〉

アカゲザルに動物用LNG-IUS（LNG放出速度12.3 μg/日）を子宮切開により投与（留置）したところ、血漿中LNG濃度は投与後2週間に約0.6 ng/mLの最高濃度を示し、以後漸減したが、0.1～0.4 ng/mLを維持した[21]。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

〈参考〉
経口投与
クリアランス及び分布容積については、オープン2-コンパートメントモデルを適用した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

〈参考〉
経口投与
2.0 mL/min/kg（LNG：0.075 mg 経口、女性7名）[22)]
1.9 mL/min/kg（LNG：0.125 mg 経口、女性7名）[22)]

(5) 分布容積

該当資料なし

〈参考〉
経口投与
90.6L（LNG：0.075 mg 経口、女性7名）[22)]
85.0L（LNG：0.125 mg 経口、女性7名）[22)]

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

４．吸収

該当資料なし

〈参考〉

経口投与（外国人のデータ）

3人の健康女性にLNG（0.03 mg）を経口投与し、薬物の血中濃度測定を行い、尿中及び糞中排泄について測定した[23]。

表Ⅶ-1　経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	結果
T_{max}（h）	1.3 ± 0.6
C_{max}（ng/mL）	0.84 ± 0.48
$T_{1/2}$（h）	14.8 （8～24h）*
絶対的バイオアベイラビリティ（%）**	87 ± 9

平均値±SD

*：括弧内は半減期算出の時間範囲

**：静脈内投与後のAUCを用いて算出

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液―胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性（外国人のデータ）

産後6週目からLNG-IUS（初期放出速度10及び30 μg/日が各5 例）[注)]を12週間装着した授乳中の外国人女性10例での乳汁中LNG濃度は平均血漿中濃度（207 ± 64 pg/mL及び235 ± 87 pg/mL）の約1/7～1/4（56 ± 35 pg/mL及び57 ± 34 pg/mL）であり、母親への投与量の約0.1%が母乳を介して乳児に移行すると考えられた[24]。

注）本邦で承認されたLNG-IUSの初期放出速度は20 μg/日である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性（外国人のデータ）

子宮摘出術を予定していた13名を対象に、LNG-IUS（初期放出速度30 μg/日）[注)]（n=9）装着群及び経口LNG含有製剤（吉草酸エストラジオール2 mg＋LNG250 μg）服用群（n=4）の2群に分けて、子宮摘出直後の組織検体を採取し、組織別LNG濃度を測定した[25)]。また、血漿中LNG濃度については、子宮摘出時に採血した。

LNG-IUS装着群及び経口LNG含有製剤服用群の子宮内膜、子宮筋層、卵管、及び脂肪におけるLNG濃度を検討した結果、子宮内膜中LNG濃度はLNG-IUS装着群において、経口LNG含有製剤服用群よりも高値であった。

表Ⅶ-2　各組織におけるLNG濃度

組　織		LNG-IUS（平均値 ± SD）	例数	経口LNG含有製剤（平均値 ± SD）	例数
血漿（pg/mL）		202 ± 102	7	559 ± 209	4
脂肪（ng/g）		1.23 ± 0.46	7	4.41 ± 1.06	4
子宮筋層	湿重量（ng/g）	2.43 ± 1.86	6	1.42 ± 0.46	4
	蛋白質（pg/mg）	34 ± 23	4	25 ± 15	4
子宮内膜	湿重量（ng/g）	808 ± 511	4	3.5	2
	蛋白質（pg/mg）	6937 ± 3126	4	44	2
卵 管	湿重量（ng/g）	1.8	3	1.7	2
	蛋白質（pg/mg）	17	3	19	2

注）本邦で承認されたLNG-IUSの初期放出速度は20 μg/日である。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

〈参考〉

経口投与

LNGはヒトの血漿蛋白と高い（99.3%）結合を示した。ヒトでの蛋白結合は、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）との親和性の高い特異的結合と、アルブミンとの非特異的結合によるもので、それぞれの蛋白に対する結合率はヒトで約80%、20%であった[26)]。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

６．代謝

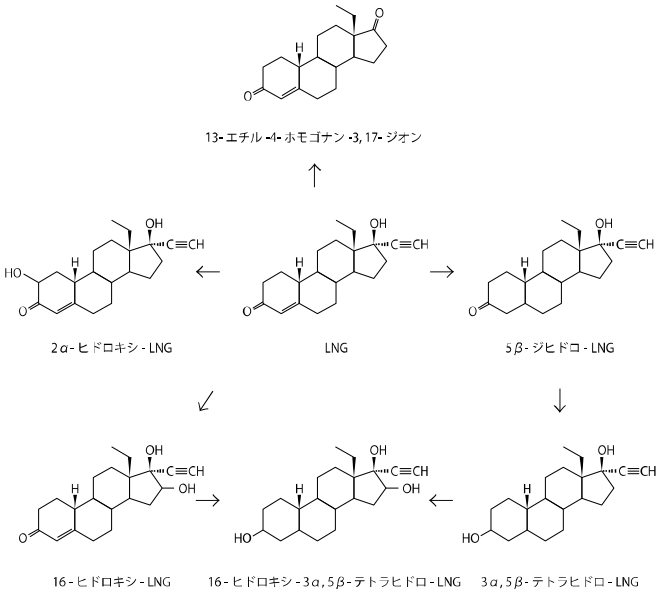
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

〈参考〉

経口投与（外国人のデータ）

ヒトでのレボノルゲストレル（LNG）の主代謝物は、A環が還元されており、グルクロン酸及び硫酸抱合体として尿中に排泄された。構造が明らかにされていないLNGの代謝物は多数存在する。LNGの代謝物の構造と推定代謝経路は以下のとおりである[27]。



図Ⅶ-2　LNGの主代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

LNGの酸化にはチトクロムP450酵素のうち、CYP3A、CYP2E及びCYP2Cが関与していると考えられる[27]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

７．排泄

該当資料なし

〈参考〉

経口投与（外国人のデータ）

ヒトに^{3}H-LNG（0.25 mg、非標識EEを配合投与）を経口投与後、8日以内に投与量の約95%が糞尿中（糞：46%、尿：49%）に排泄され、排泄半減期は糞尿共に約0.9日であった[28]。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

冒頭の注意事項とその理由

本剤は、HIV感染（エイズ）及び他の性感染症（例えば梅毒、性器ヘルペス、淋病、クラミジア感染症、尖圭コンジローマ、腟トリコモナス症、B型肝炎等）を防止するものではないこと、これらの感染防止には、コンドームの使用が有効であることを使用者に十分説明すること。

【解説】
本邦において承認・販売されていたIUDの注意事項と同様に電子添文の冒頭に記載した。

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

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女性

【解説】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある女性では、本剤投与により過敏症状が発現するおそれがあるので、使用しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.2 性器癌及びその疑いのある患者［癌の悪化のおそれがある。］［8.4参照］

【解説】
本剤は、黄体ホルモン作用を有するレボノルゲストレルを含有しており、また子宮腔内に直接投与されることによる物理的な影響から、原疾患を悪化させるおそれがあるので、使用しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.3 黄体ホルモン依存性腫瘍及びその疑いのある患者［ホルモン依存性腫瘍の悪化のおそれがある。］［8.4参照］

【解説】
本剤は、黄体ホルモン作用を有するレボノルゲストレルを含有するため、黄体ホルモン依存性腫瘍がある場合、原疾患の悪化のおそれがあるので、使用しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.4 診断の確定していない異常性器出血のある患者［性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、悪化のおそれがある。］［8.3、8.4参照］

【解説】
異常性器出血をきたす疾患は多岐にわたるが、その中には性器癌も含まれる。異常性器出血がある場合は、異常出血の診断が確定するまで、使用しないこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.5 先天性、後天性の子宮の形態異常（子宮腔の変形を来しているような子宮筋腫を含む）又は著しい位置異常のある女性［本剤を正確な位置に装着することが困難である。］［8.4参照］

【解説】

先天性、後天性の子宮の形態異常又は著しい位置異常のある女性では、本剤を子宮内の正確な位置に装着することが困難であるので、使用しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.6 性器感染症（カンジダ症を除く）のある患者［骨盤内炎症性疾患（PID）のリスクが上昇するおそれがある。］［8.4、11.1.1参照］

2.7 過去3ヵ月以内に性感染症（細菌性腟炎、カンジダ症、再発性ヘルペスウイルス感染、B型肝炎、サイトメガロウイルス感染を除く）の既往歴のある女性［PIDのリスクが上昇するおそれがある。］［8.4、11.1.1参照］

【解説】

PIDは一般に腟や子宮頸管からの上行性感染が原因と考えられるため、性器感染症（カンジダ症を除く）のある患者や過去3ヵ月以内に性感染症（細菌性腟炎、カンジダ症、再発性ヘルペスウイルス感染、B型肝炎、サイトメガロウイルス感染を除く）の既往歴のある女性では、PIDのリスクが上昇するおそれがあるので、使用しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.8 頸管炎又は腟炎の患者［PIDを起こすおそれがある。］［8.4、11.1.1参照］

2.9 再発性又は現在PIDの患者［症状が悪化することがある。］［8.4、11.1.1参照］

【解説】

PIDは一般に腟や子宮頸管からの上行性感染が原因と考えられるため、頸管炎又は腟炎の患者では、PIDを起こすおそれがあるので、使用しないこと。また、再発性又は現在PIDの患者では、PIDが再発・悪化することがあるので、使用しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.10 過去3ヵ月以内に分娩後子宮内膜炎又は感染性流産の既往歴のある女性［子宮内膜炎を起こすおそれがある。］［8.4参照］

【解説】

子宮内膜炎は一般に腟や子宮頸管からの上行性感染が原因と考えられるため、過去3ヵ月以内に分娩後子宮内膜炎又は感染性流産の既往歴のある女性では、子宮腔内に本剤を装着することで、子宮内膜炎を起こすおそれがあるので、使用しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.11 異所性妊娠の既往歴のある女性［異所性妊娠が起こるおそれがある。］［11.1.2参照］

【解説】

本剤の主な作用は、子宮における局所作用であり、通常は排卵を抑制しない。本剤は子宮腔内に装着するため、子宮内の妊娠をより強く阻害すると考えられ、本剤使用中に妊娠した場合、異所性妊娠の割合が高くなる。また、異所性妊娠の既往歴のある女性では、異所性妊娠の頻度が高くなるとの報告[29]があるので、使用しないこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.12 本剤又は子宮内避妊用具（IUD）装着時又は頸管拡張時に失神、徐脈等の迷走神経反射を起こしたことのある女性［本剤の装着及び除去に際して迷走神経反射を起こすおそれがある。］

【解説】
一般に頸管刺激を伴う操作により、迷走神経反射として、失神、徐脈等が起こる可能性がある。よって、本剤又はIUD装着時又は頸管拡張時に失神、徐脈等の迷走神経反射を起こしたことのある女性では、本剤の装着及び除去に際して迷走神経反射を起こすおそれがあるので、使用しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.13 重篤な肝障害の患者［9.3.1参照］
2.14 肝腫瘍の患者［肝臓への負担が増加し、症状が増悪するおそれがある。］

【解説】
本剤は、黄体ホルモン作用を有するレボノルゲストレルを含有している。ホルモンは主に肝臓で代謝されるため、肝機能が低下している場合、肝臓への負担が増加し、その症状が増悪するおそれがあるので、重篤な肝障害又は肝腫瘍の患者には、使用しないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.15 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［8.4、9.4、9.5.1参照］

【解説】
本剤は子宮腔内に装着し、ホルモンを放出する製剤であるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、使用しないこと。本剤使用中に妊娠した場合については、9.5.2の項（P.49）を参照すること。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由
「Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意」（P.10）を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由
「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」（P.11）を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由
8. 重要な基本的注意
＜効能共通＞
8.1 本剤の取扱いは、産婦人科医（母体保護法指定医又は日本産科婦人科学会認定医）が行うこと。

【解説】
本剤装着時の合併症（穿孔あるいは感染など）を避け、十分な効果を得るために正しい位置に装着する必要があるので、取扱いについて十分な知識があり、訓練を受けた医師が本剤を取扱う必要がある。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8.重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.2 本剤の装着前に、副作用の可能性についてよく説明すること。また、他の避妊法と同様に、本剤による避妊効果は必ずしも100%ではないことを説明すること。また、妊娠や異所性妊娠が疑われる場合の対応についても説明しておくこと。［9.5.2、17.1.1、17.1.2参照］

【解説】

本剤は、装着前にリスクとベネフィットを理解してもらった上で装着することが重要である。
また、本剤の避妊効果は、他の避妊法同様、必ずしも100％ではないことを説明する必要がある。［「Ⅴ.5.(4) 検証的試験」の項（P.14）参照］もし、妊娠した場合は適切な処置をとる必要がある。妊娠や異所性妊娠が疑われる兆候［8.7の項（P.41）参照］について事前に説明し、これらが疑われる兆候が認められた場合は、直ちに受診するなどの対応や処置の内容について説明しておく必要がある。［9.5.2の項（P.49）参照］。

8.重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.3 本剤の装着後、出血パターンが不規則になる。装着後数ヵ月間は月経中間期出血が発現することが多いが、通常は装着継続中に消失する。長期間持続する場合は、子宮内膜の疾患によるものでないことを確認するために適切な検査を考慮すること。［2.4参照］

【解説】

本剤は黄体ホルモン作用を有するレボノルゲストレルを含有し、装着後、出血パターンが変化する。通常、装着後数ヵ月間は月経中間期出血がみられることが多いが、その後、消失する。不規則な出血パターンが長期間持続する場合は、子宮内膜の疾患によるものではないことを確認するため、適切な検査を考慮する必要がある。

8.重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.4 装着前に骨盤内諸臓器、乳房の検査、腟内容の検査を含む診察を行うこと。妊娠していないこと、性感染症に罹患していないことを確認すること。［2.2-2.10、2.15、9.5.1参照］

【解説】

性感染症を含め禁忌にあげられている疾患等に罹患していないこと及び妊娠していないことを確認するために、骨盤内諸臓器、乳房の検査、腟内容の検査等、必要な診察を行ってから、本剤を使用すること。

8.重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.5 本剤は、滅菌処理したディスポーザブル製品であるので、いったん装着した後、除去又は脱出した場合は再度使用しないこと。

【解説】

本剤は子宮腔内へ挿入するためのインサーターにあらかじめ装填された形で包装され滅菌されている。微生物による汚染を防ぐため、いったん装着後、除去又は脱出した場合は再使用せず、新しいものを使用すること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8.重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.6 装着後3ヵ月以内、1年後（又は必要に応じそれ以前）に受診させ、1年以上装着する場合は、以後少なくとも1年に1度は受診するよう指導し、本剤の位置の確認及び必要に応じた諸検査を実施すること。

【解説】

本剤を適正に使用するために、定期検診は必須である。装着後早期は、月経異常をはじめとした副作用が比較的多いことから、装着後の感染、穿孔がないこと、位置のずれがないこと及び副作用の有無の確認のために装着後3ヵ月以内に必ず受診するよう指導すること。また、8.7に示す症状や兆候が認められた場合には、来院予定日より前であっても、受診するよう指導すること。その後、特に痛みや出血の問題がない場合でも、1年に1度は受診するように指導し、本剤の位置の確認と必要に応じ諸検査を実施する必要がある。

8.重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.7 次のような場合には受診するよう指導すること。

- 多量の性器出血があったとき、又は装着後数ヵ月以降に月経中間期出血が継続してみられたとき、あるいは出血量の増加など出血のパターンが変化したとき
- 前回の月経から6週間以内に月経が起こらない場合や、悪心、嘔吐、食欲不振等の妊娠を疑う兆候がみられたとき［9.5.2参照］
- 月経遅延時の下腹部痛又は無月経の女性で出血が始まるなど異所性妊娠を疑う兆候がみられたとき［11.1.2参照］
- 性交痛又は性交後出血があったとき
- 異常な帯下、外陰部そう痒等があったとき
- 発熱を伴う下腹部痛があったとき
- 持続性又は急性の腹部膨満感や下腹部痛（圧痛）があったとき
- 性交時にパートナーが除去糸に触れ、陰茎痛を訴えたとき
- その他、異常を自覚した場合

【解説】

定期検診時以外にも、妊娠や異所性妊娠、脱出や正しい位置に装着されていない可能性あるいは感染症が疑われるような症状が認められた場合には、速やかに受診する必要がある。これらの症状がみられた場合は、受診するよう指導すること。

8.重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.8 子宮穿孔の可能性が考えられたときには、本剤を除去すること。［11.1.3参照］

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.9 本剤の効果は主に子宮内膜への局所作用に基づくものであり、通常排卵周期があるが、卵胞閉鎖が遅れ、卵胞形成が継続することがある。超音波検査時に卵巣のう胞が観察された場合は、経過観察を行うこと。ほとんどは無症状であるが、骨盤痛又は性交痛を伴う場合もある。また、通常2～3ヵ月の観察期間中に消失するが、まれに、大きくなりすぎた卵巣のう胞の切除や卵巣のう胞破裂に伴う出血の処置等を必要とする場合がある。

使用者に経過観察のため来院の必要性を説明し、持続性又は急性の腹部膨満感や下腹部痛（圧痛）が起こった場合は、速やかに受診するよう指導すること。［11.1.4参照］

【解説】

本剤の効果は子宮における局所作用によるため、排卵は抑制されず、通常の月経周期と同様に卵胞が成熟する。本剤の使用に関わらず、卵胞形成が継続して機能性の卵巣のう胞が観察されることがあるが、本剤の使用中は卵巣のう胞の発現率が高くなるとの報告[30)~32)]がある。卵巣のう胞は、ほとんどが無症状であるが、骨盤痛や性交痛を伴う場合もあり、通常2～3ヵ月で自然消失する。本剤の使用中に観察された卵巣のう胞もそのほとんどが自然消失しているが、消失しない場合は継続した経過観察が必要である。

まれに、大きくなりすぎた卵巣のう胞の切除や、卵巣のう胞が破裂した場合は出血等に対し適切な処置が必要になる。

使用者に経過観察のための来院の必要性を説明し、持続性又は急性の腹部膨満感や下腹部痛（圧痛）が起こった場合は、速やかに受診するよう指導すること。

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.10 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。

【解説】

具体的な装着及び除去方法については、製品に同梱されている「装着・除去方法説明書」を参照のこと。

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.10 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。

8.10.1 **装着の時期**

(1) 妊娠初期における装着を防止するため月経開始後7日以内に装着すること。妊娠初期の流産又は妊娠初期の人工妊娠中絶の場合は直後に装着してもよい。本剤使用者が新しいものを装着しなおす場合は、月経周期のいつでも装着が可能である。

【解説】

装着者が妊娠していないことが確認できることから、月経開始後7日以内に装着すること。また、妊娠初期の流産又は妊娠初期の人工妊娠中絶直後に装着することは可能であると報告されている[33),34)]。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.10 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。

8.10.1 **装着の時期**

(2) 分娩後の装着は穿孔や脱出の可能性が高くなるので、子宮の回復（6週間以上）を待つこと。また、授乳中の女性の子宮は穿孔のリスクが高くなるので注意すること。［9.6.1、9.6.2、11.1.3参照］

【解説】

本邦において承認・販売されていたIUDの注意事項と同様に記載した。経腟分娩後の装着は、穿孔や脱出の率が高くなるという報告があるため[33),34)]、子宮の回復（少なくとも6週間以上）を確認してから装着すること。

また、授乳中ではエストロゲンレベルが低くなり、子宮サイズが小さくなるとの報告があるので[35),36)]、穿孔の危険性が高くなることが推察される。

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.10 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。

8.10.1 **装着の時期**

(3) 骨盤内手術（帝王切開術、子宮筋腫核出術等）後の女性では、術部の回復を確認してから装着すること。

【解説】

本剤は子宮腔内に装着するものであり、骨盤内手術後の女性では、子宮穿孔や感染のリスクが高くなる可能性が否定できないことから、本剤装着前に術部の回復を確認してから装着する必要がある。

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.10 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。

8.10.2 **装着時の注意**

(1) 本剤はエチレンオキサイドガス滅菌済みである。無菌的に包装を開封して装着すること。本剤のヒートシール包装が開封前に破損していないことを確認すること。

【解説】

本剤は滅菌処理されたディスポーザブル製品であるため、ヒートシール包装が開封されていたり、破損がある場合は、滅菌性が損なわれており使用できない。そのため、包装を開封する前に破損していないことを確認する必要がある。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.10 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。

8.10.2 装着時の注意

(2) 装着前に子宮頸管及び子宮腔の屈曲方向と長さを測定すること。子宮腔長が比較的短い女性では挿入が困難な場合がある。

【解説】

IUDと同様、本剤を正しい位置に装着するためには子宮頸管及び子宮腔の屈曲方向及び長さを子宮ゾンデにて測定することが必要である。

子宮腔長が比較的短い女性では、挿入が困難な場合があると考えられる。

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.10 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。

8.10.2 装着時の注意

(3) 脱出を防ぎ、効果を確実に発揮させるために、本剤を正しい位置に装着すること。

【解説】

脱出を防ぎ、効果を確実に発揮させるために、本剤を正しい位置に装着する必要がある。

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.10 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。

8.10.2 装着時の注意

(4) 本剤装着時に痛みと出血を伴うことがある。迷走神経反射として、失神、徐脈、またてんかんの患者は発作を起こす可能性があるので注意すること。

【解説】

本剤の装着時に痛みと出血を伴うことがある。また、頸管刺激を伴う操作により、迷走神経反射として失神、徐脈が起こる可能性があり、てんかん患者ではIUDの装着中にてんかん発作を起こす可能性があるとされている。よって本剤の装着においても、これらの発症の可能性について注意する必要がある。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.10 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。

8.10.3 装着後の管理

(1) 自然脱出

自然脱出の可能性があることを説明し、脱出に気付いたら速やかに受診するよう指導すること。子宮腔長が比較的短い女性では脱出のリスクが高くなる。部分脱出の場合でも、効果が低下するおそれがある。部分脱出あるいは完全脱出の兆候として出血及び疼痛があらわれることがあるが、使用者が気付かないうちに脱出することもありうる。正しい位置にない場合は、除去して、新たな本剤を装着すること。なお、使用者自身が除去糸を確認することで脱出の有無を確かめることができる。

【解説】

本邦における臨床試験において482例中8例に脱出が認められている[1)]。

部分脱出あるいは完全脱出した場合、これに起因する妊娠の可能性がある。使用者に自然脱出の可能性があることを説明し、脱出に気付いたら速やかに受診するよう指導すること。

子宮腔長が比較的短い女性では脱出のリスクが高くなる。部分脱出あるいは完全脱出の兆候として、出血及び疼痛があらわれることがあるが、使用者が気付かないうちに脱出することもある。

なお、使用者自身が除去糸を確認することで脱出の有無を確かめることができる。

正しい位置にない場合は、除去して、新たな本剤を装着すること。

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.10 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。

8.10.3 装着後の管理

(2) 位置の確認

定期検診時に本剤の位置を確認すること。また、除去糸が見つからない場合は穿孔若しくは脱出の可能性も考えられるので、本剤の位置を確認すること。本剤の位置は超音波検査によって確認できるが、妊娠していないことが確認されれば単純レントゲン撮影も可能である。

【解説】

海外での大規模なレトロスペクティブ試験において、除去糸が見つからなかった女性のうち98%の女性は超音波検査にて本剤の位置が確認できたが、残りの1.2%の女性で本剤の脱出、0.7%の女性で穿孔が確認されたとの報告[37)]がある。従って、定期健診時には本剤の位置を確認すること。

本剤は腹部及び経腟超音波において確認が可能である。また本剤には硫酸バリウムが添加されているため、妊娠していないことが確認されれば単純レントゲン撮影により位置の確認が可能である。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.10 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。

8.10.3 装着後の管理

(3) 装着後数日間は、出血、下腹部痛、腰痛、帯下等の症状があらわれることがある。これらの症状が継続する場合やひどい場合は受診するよう指導すること。

【解説】

装着後数日間は、出血、下腹部痛、腰痛、帯下等の症状があらわれることがある。しかし、装着後しばらく経ってもこれらの症状が続く場合は、位置のずれや感染等が起きている可能性があるため、受診するように指導する必要がある。

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.10 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。

8.10.4 除去に関する注意

(1) 除去の時期

月経期間以外に除去し、その後新たな本剤又はIUDを装着しない場合、除去前1週間以内に性交渉があれば妊娠する可能性がある。除去後妊娠を望まない場合は月経期間中に除去すること。

【解説】

妊娠を希望せず、また、本剤の除去後に新しい本剤又はIUDを装着しない場合の妊娠のリスクについて記載した。

英国の家族計画及び生殖に関する健康管理機関（FFPRHC：Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care）※が作成したレボノルゲストレル放出子宮内システム使用に関するガイダンス[38]においても、同様の記載がされている。

※現：FSRH：Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

8.10 装着・除去に関しては次のような点に注意すること。

8.10.4 除去に関する注意

(2) 除去時の注意

・本剤除去時に痛みと出血を伴うことがある。迷走神経反射として、失神、徐脈、またてんかんの患者は発作を起こす可能性があるので注意すること。なお、除去後約1週間以内に消退出血が起こることがある。

・本剤が破損する可能性があるので、除去時に本剤を強く引っ張らないこと。円筒部がずれて水平アーム部を包み込んだ例や円筒部が子宮内に残された例が報告されているので、除去後に本剤の外形の異常又は欠損がないかを確認すること。

【解説】

装着時と同様に除去時にも、迷走神経反射による失神、徐脈、また、てんかん患者が発作を起こす可能性があるので注意する必要がある。

なお、除去後約1週間以内に消退出血が起こることがある。

除去時に強い力で引っ張ると本剤が破損する可能性があるため、本剤を強く引っ張らないこと。本剤の垂直軸に取り付けられた円筒部がずれて、水平アームを包み込んだ状態で取り出された例や円筒部が外れて子宮内に残された例がまれではあるが海外で報告されているので、本剤を除去した時には外形の異常や欠損がないかを確認すること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

8.重要な基本的注意

＜月経困難症＞

8.11 器質的疾患を伴う月経困難症患者に対する本剤の使用にあたっては、器質的疾患の増悪の有無を確認するため、不正性器出血の発現に注意し、定期的に内診及び超音波検査等による診察を行うこと。本剤装着中に腫瘤が増大するなど器質的疾患の増悪が認められる場合や、臨床症状の改善がみられない場合は、他の治療法も勘案したうえで装着継続の判断を行うこと。特に、子宮内膜症性卵巣のう胞（卵巣チョコレートのう胞）は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、画像診断や腫瘍マーカー等の検査も行うこと。

【解説】

器質性月経困難症の治療においては、器質的疾患の状態を考慮して外科的治療や他の薬剤の使用が優先される場合もあり、本剤の投与にあたっては、投与中も患者の状態を定期的に観察し、必要に応じて他の治療法を検討することが必要と考えられる。従って、不正性器出血の発現に注意し、内診、超音波検査等による定期的な診察を行い、器質的疾患の増悪が認められる場合や臨床症状の改善がみられない場合には、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うこと。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

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

＜効能共通＞

9.1.1 先天性心疾患又は心臓弁膜症の患者

本剤を装着又は除去するときは抗生物質を予防的に投与することが望ましい。感染性心内膜炎の危険性がある。

【解説】

先天性心疾患や心臓弁膜症は感染性心内膜炎のリスク因子である。

本剤の装着時及び除去時において、微生物による感染のおそれがある。先天性心疾患又は心臓弁膜症の患者では、感染性心内膜炎の危険があると考えられるので、抗生物質を予防的に投与するなど、慎重に使用すること。

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

＜効能共通＞

9.1.2 糖尿病患者

十分コントロールを行うこと。耐糖能が低下することがある。

【解説】

本剤の有効成分であるレボノルゲストレルは糖代謝に影響を及ぼす可能性があるとされていることから、糖尿病患者では、耐糖能を十分に観察しながら慎重に使用すること。

なお、本邦での臨床試験において、空腹時血糖値は本剤によりほとんど変化はなく、いずれの時期でも有意差は認められなかった。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

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
＜避妊＞
9.1.3 未経産婦
第一選択の避妊法としないこと。IUDにおいて経産婦の装着と比較して脱出、妊娠、出血・疼痛、感染症、迷走神経反射の頻度が高いとの報告がある。

(2)腎機能障害患者
設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.特定の背景を有する患者に関する注意
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝障害の患者
装着しないこと。肝臓への負担が増加し、症状が増悪するおそれがある。［2.13参照］
9.3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害の患者を除く）
肝臓への負担が増加し、症状が増悪するおそれがある。

【解説】
本剤は黄体ホルモン作用を有するレボノルゲストレルを含有している。ホルモンは主に肝臓で代謝されるため、肝機能が低下している場合、肝臓への負担が増加し、その症状が増悪するおそれがあるので、肝障害の患者には、慎重に使用すること。
なお、重篤な肝障害のある患者には、使用しないこと。［2.13の項（P.39）参照］

(4)生殖能を有する者

9.特定の背景を有する患者に関する注意
9.4 生殖能を有する者
徐々に稀発月経が発現し、約20%の女性に無月経がみられる。前回の月経から6週間以内に月経が起こらない場合は妊娠の可能性も考慮すること。［2.15、9.5.1、9.5.2参照］

【解説】
本剤は黄体ホルモン作用を有するレボノルゲストレルを含有し、装着後数ヵ月間で、徐々に出血量・出血日数ともに減少する。
女性によっては、無月経となる場合もあるため、妊娠による無月経との区別が必要である。前回の月経から6週間以内に月経が起こらない場合は、妊娠の可能性を考慮する必要がある。

(5)妊婦

9.特定の背景を有する患者に関する注意
9.5 妊婦
9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を装着しないこと。［2.15、8.4、9.4参照］

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

9.5.2 本剤の使用中に妊娠した場合は以下のように適切な処置を行うこと。［8.2、8.7、9.4参照］

（1）異所性妊娠の場合

［11.1.2参照］

【解説】

1)異所性妊娠の場合

速やかに本剤を除去し、必要な処置を行うこと。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

9.5.2 本剤の使用中に妊娠した場合は以下のように適切な処置を行うこと。［8.2、8.7、9.4参照］

（2）子宮内妊娠の場合

・原則として、本剤を除去すること。使用者には本剤の除去や子宮ゾンデ診は自然流産に至ることがあることを説明すること。

・黄体ホルモンの局所的曝露による胎児への影響を完全に否定することはできないため、使用者に胎児への影響の危険性について十分に説明した上、妊娠の中断も考慮すること。本剤装着中の妊娠の報告は少ないため、妊娠の転帰に関する報告は限られているが、本剤との関連性を否定できない出生児の外性器異常の報告がある。また、黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係について、いまだ確立されたものではないものの、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。

・妊娠の継続を希望し、本剤が除去できない場合は、妊娠の経過をよく観察し、十分管理すること。また、使用者には、装着したまま妊娠を継続した場合には、流産（敗血性流産を含む）や早産の危険性が高くなること、黄体ホルモンの胎児への曝露、早産により起こり得る胎児への影響を説明し、インフルエンザ様の症状、発熱を伴う腹部仙痛、出血などの妊娠の合併症を示唆する異常がみられた場合は直ちに受診するよう指導すること。

(6)授乳婦

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.6 授乳婦

9.6.1 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。［8.10.1参照］

9.6.2 授乳中の女性には第一選択としないこと。母乳中への移行が報告されている。［8.10.1参照］

【解説】

母乳中への移行が報告されているため、授乳中の女性には第一選択としないこと。

(7)小児等

設定されていない

(8)高齢者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

７．相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

８．副作用

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除去するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11. 副作用

11.1 重大な副作用と初期症状

11.1.1 骨盤内炎症性疾患（PID）（0.2%未満）

発熱、下腹部痛、腟分泌物の異常等の症状を伴うPIDがあらわれることがある。海外において、骨盤内感染症が重症化して敗血症（A群β溶血性レンサ球菌性敗血症等）に至った症例が報告されている。PIDは装着時の汚染が原因の場合には、一般的に装着後20日以内に発現することが多い。性感染症のある女性ではPIDのリスクが高い。副腎皮質ホルモンの長期投与療法を受けている場合は、感染症に対する特別な注意が必要である。骨盤内の炎症が起こると妊孕性が低下し、異所性妊娠の危険性が高くなる。PIDが認められた場合は、抗生物質の投与等適切な処置を行うこと。再発性の子宮内膜炎又は骨盤内感染が起こった場合、あるいは、急性の感染症に対する治療効果が開始後数日間内に認められない場合は、本剤を除去すること。異常な帯下等、感染が疑われる他の症状がある場合でも、細菌学的検査を行い、経過を観察すること。

［2.6-2.9参照］

【解説】

一般に、IUDと同様、本剤の子宮腔内への装着時に感染のおそれがある。

海外において、PIDが重症化して敗血症（A群β溶血性レンサ球菌性敗血症等）に至った症例も報告されている。国内臨床試験の結果では482例中1例のPIDが報告された[1)]。

PIDは装着時の汚染が原因の場合には、装着後20日以内に発現することが多いので注意すること。性感染症のある女性ではPIDのリスクが高く、副腎皮質ホルモンの長期投与療法を受けている場合は、感染症に対する特別な注意が必要である。骨盤内の炎症が起こると不妊や異所性妊娠の危険性が高くなる。PIDが認められた場合は、抗生物質の投与等適切な処置を行うこと。再発性の子宮内膜炎又は骨盤内感染が起こった場合、あるいは、急性の感染症に対する治療効果が開始後数日間内に認められない場合は、本剤を除去すること。

異常な帯下等、感染が疑われる他の症状がある場合でも、細菌学的検査を行い、経過を観察すること。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

11. 副作用

11.1 重大な副作用と初期症状

11.1.2 異所性妊娠（頻度不明）

本剤装着中に妊娠した場合、その約半数が異所性妊娠である。異所性妊娠、骨盤内の手術、又は骨盤内感染症の既往歴のある女性が妊娠した場合、異所性妊娠の可能性が高い。月経遅延時の下腹部痛又は無月経の女性で出血が始まった場合は、異所性妊娠の可能性を考慮すること。異所性妊娠の場合は、速やかに本剤を除去し、必要な処置を行うこと。［2.11、8.7、9.5.2参照］

【解説】

本剤の主な作用は、子宮における局所作用であり、通常は排卵を抑制しない。子宮腔内に装着するため、子宮内の妊娠をより強く阻害すると考えられ、本剤使用中に妊娠した場合、異所性妊娠の割合が高くなる。また、異所性妊娠、骨盤内の手術、又は骨盤内感染症の既往歴のある女性では、異所性妊娠の頻度が高くなるとの報告[29]がある。異所性妊娠の場合は、速やかに本剤を除去し、必要な処置を行うこと。

11. 副作用

11.1 重大な副作用と初期症状

11.1.3 穿孔（頻度不明）

子宮穿孔又は子宮体部や頸部への部分的貫入が起こることがあるが、これは装着時に起こることが多く、効果が低下するおそれがある。挿入が困難であったり、装着時又は装着後に異常な痛みや出血があった場合は、速やかに穿孔の可能性を考慮すること。穿孔又は部分的貫入した場合は、本剤は除去すること。［8.8、8.10.1参照］

【解説】

穿孔は装着時に起こることが多いので、挿入手順を遵守すること。挿入が困難であったり、装着時又は装着後に異常な痛みや出血があった場合は、速やかに穿孔の可能性を考慮すること。穿孔又は部分的貫入が起こった場合は、本剤を除去すること。

11. 副作用

11.1 重大な副作用と初期症状

11.1.4 卵巣のう胞破裂（頻度不明）

卵巣のう胞が認められた場合は、経過観察を十分に行い、持続性又は急性の腹部膨満感や下腹部痛（圧痛）等の異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。［8.9参照］

【解説】

卵巣のう胞は自然周期においてもしばしば発現し、そのほとんどが2～3周期以内に自然消失するが、本剤の使用中は卵巣のう胞の発現率が高くなるとの報告[30)~32)]がある。卵巣のう胞が認められた場合は、経過観察を十分に行うこと。卵巣のう胞が破裂することがある。持続性又は急性の腹部膨満感や下腹部痛（圧痛）等の異常が認められた場合には、卵巣のう胞破裂が疑われるため、速やかに受診させ、適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

(2)その他の副作用

11. 副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
代謝・栄養障害		浮腫、末梢性浮腫、高トリグリセライド血症、フェリチン上昇、体重増加	
精神神経系		頭痛、抑うつ	気分の変化、性欲減退、片頭痛、神経過敏
消化器		悪心、鼓腸放屁	
皮膚		ざ瘡、湿疹	多毛、脱毛、そう痒
過敏症		じん麻疹	発疹、血管浮腫
肝臓		γ-GTP上昇、肝機能異常	
乳房		乳房痛	乳房緊満
生殖器	月経異常（過長月経、月経周期異常等）（78.6%）、月経中間期出血、除去後の消退出血、卵巣のう胞	無月経、月経困難症、過多月経、卵巣疾患、腟炎、外陰炎、陰部そう痒、白帯下、生殖器モニリア症、本剤の脱出、装着・除去時の疼痛・出血	生殖器感染症、子宮頸管炎、骨盤痛
その他	腹痛	背部痛、倦怠感、白血球増多	血圧上昇

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

◇副作用頻度一覧表

＜国内第Ⅲ相臨床試験[1)]において報告された副作用（n＝482）（承認時）＞

副作用	発現例数	（%）	副作用	発現例数	（%）
月経異常(過長月経、月経周期異常)	379	78.6	月経過多	2	0.4
卵巣のう胞	61	12.7	陰部そう痒症	2	0.4
除去後の消退出血	57	11.8	体重増加	2	0.4
月経中間期出血	48	10.0	月経困難	1	0.2
腹痛	38	7.9	めまい	1	0.2
IUD合併症	31	6.4	子宮頸部スメア試験陽性	1	0.2
挿入時の疼痛および出血	20	4.1	乳汁分泌（非産褥性）	1	0.2
脱出	8	1.7	浮腫（末梢性）	1	0.2
除去時の出血	3	0.6	紅斑性発疹	1	0.2
無月経	19	3.9	鼓腸放屁	1	0.2
頭痛	13	3.0	流産	1	0.2
背部痛	11	2.3	乳房腫大	1	0.2
卵巣疾患	11	2.3	子宮内膜増殖症	1	0.2
卵巣のう腫	9	1.9	子宮内膜炎	1	0.2
卵巣出血	2	0.4	骨盤内炎症**	1	0.2
腟炎	9	1.9	妊娠（予定外）	1	0.2
白帯下	7	1.5	腟部不快感	1	0.2
ざ瘡	6	1.2	多形紅斑	1	0.2
乳房痛（女性）	6	1.2	腸炎	1	0.2
高トリグリセライド血症	5	1.0	歯肉炎	1	0.2
倦怠（感）	5	1.0	GOT上昇	1	0.2
湿疹	5	1.0	GPT上昇	1	0.2
浮腫	4	0.8	アルカリフォスファターゼ上昇	1	0.2
γ-GTP上昇	3	0.6	貧血	1	0.2
生殖器モニリア症	3	0.6	低色素性貧血	1	0.2
子宮の障害*	3	0.6	凝固異常（APTT延長）	1	0.2
肝機能異常	3	0.6	プロトロンビン減少	1	0.2
白血球増多	2	0.4	血小板血症	1	0.2
鉄代謝障害（フェリチン上昇）	2	0.4	抑うつ	1	0.2
外陰炎	2	0.4	動悸	1	0.2
じん麻疹	2	0.4	筋肉痛	1	0.2
悪心	2	0.4	結膜炎	1	0.2

WHO-ART

*子宮の障害：内訳は、炎症（子宮）、子宮圧痛、子宮腫大各1例であった。

**骨盤内炎症：本症例はPID（骨盤内炎症性疾患）と診断された。

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

＜臨床検査値異常＞

項目	異常変動が認められた被験者数[n=482](%)		
	合計	増加	減少
γ-GTP	14（2.9）	14（2.9）	0
白血球数	12（2.5）	12（2.5）	0
フェリチン	8（1.7）	7（1.5）	1（0.2）
トリグリセリド	8（1.7）	8（1.7）	0
ALT（GPT）	7（1.5）	7（1.5）	0
AST（GOT）	6（1.2）	6（1.2）	0
ヘモグロビン	3（0.6）	0	3（0.6）
ヘマトクリット	3（0.6）	0	3（0.6）
フィブリノーゲン	3（0.6）	3（0.6）	0
総ビリルビン	3（0.6）	3（0.6）	0
蛋白（尿検査）	3（0.6）	3（0.6）	0
好中球	2（0.4）	2（0.4）	0
リンパ球	2（0.4）	0	2（0.4）
血小板	2（0.4）	1（0.2）	1（0.2）
グルコース	2（0.4）	2（0.4）	0
赤血球	1（0.2）	0	1（0.2）
プロトロンビン時間	1（0.2）	1（0.2）	0
活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）	1（0.2）	1（0.2）	0
ケトン（尿検査）	1（0.2）	1（0.2）	0

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

＜一般使用成績調査（2007年4月～2012年10月）において報告された副作用＞

	使用成績調査
調査施設数	54
調査症例数	563
副作用等の発現症例数	315
副作用等の発現件数	574
副作用等の発現症例率	55.95%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)
血液およびリンパ系障害	**12(2.13)**
貧血	11(1.95)
鉄欠乏性貧血	1(0.18)
耳および迷路障害	**1(0.18)**
耳鳴	1(0.18)
内分泌障害	**2(0.36)**
バセドウ病	1(0.18)
甲状腺障害	1(0.18)
胃腸障害	**38(6.75)**
腹部膨満	1(0.18)
腹痛	9(1.60)
下腹部痛	26(4.62)
上腹部痛	1(0.18)
悪心	1(0.18)
口内炎	1(0.18)
胃障害	1(0.18)
一般・全身障害および投与部位の状態	**48(8.53)**
無力症	1(0.18)
脱出	35(6.22)
顔面浮腫	1(0.18)
異常感	2(0.36)
冷感	1(0.18)
倦怠感	1(0.18)
浮腫	3(0.53)
末梢性浮腫	1(0.18)
疼痛	3(0.53)
異物感	1(0.18)

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)
感染症および寄生虫症	**26(4.62)**
子宮頚管炎	1(0.18)
膀胱炎	5(0.89)
骨盤内炎症性疾患	4(0.71)
股部白癬	1(0.18)
腟感染	2(0.36)
外陰部膿瘍	1(0.18)
外陰部腟カンジダ症	9(1.60)
外陰部腟炎	1(0.18)
卵管卵巣炎	3(0.53)
細菌性腟炎	1(0.18)
傷害、中毒および処置合併症	**8(1.42)**
処置による疼痛	8(1.42)
臨床検査	**7(1.24)**
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.18)
ヘモグロビン増加	1(0.18)
好中球数減少	1(0.18)
白血球数増加	1(0.18)
腫瘍マーカー上昇	1(0.18)
血小板数増加	1(0.18)
細胞診異常	1(0.18)
代謝および栄養障害	**3(0.53)**
糖尿病	1(0.18)
肥満	1(0.18)
高脂血症	1(0.18)
筋骨格系および結合組織障害	**1(0.18)**
背部痛	1(0.18)
良性、悪性および詳細不明の新生物（のう胞およびポリープを含む）	**12(2.13)**
乳癌	2(0.36)
子宮平滑筋腫	1(0.18)
卵巣新生物*	10(1.78)
神経系障害	**5(0.89)**
浮動性めまい	2(0.36)
頭痛	3(0.53)
片頭痛	1(0.18)
精神障害	**2(0.36)**
感情障害	1(0.18)
不快気分	1(0.18)
腎および尿路障害	**2(0.36)**
神経因性膀胱	1(0.18)
切迫性尿失禁	1(0.18)

＊：報告された同一基本語（PT）の卵巣新生物10例の内訳：下層語（LLT）「卵巣新生物」1例、「卵巣のう腫」9例

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)
生殖系および乳房障害	**288(51.15)**
無月経	10(1.78)
月経困難症	8(1.42)
性交困難	3(0.53)
機能性子宮出血	1(0.18)
月経過多	31(5.51)
月経遅延	1(0.18)
不規則月経	3(0.53)
不正子宮出血	210(37.30)
卵巣のう胞	7(1.24)
卵巣腫大	1(0.18)
排卵痛	1(0.18)
陰茎痛	2(0.36)
月経前症候群	2(0.36)
子宮出血	3(0.53)
腟分泌物	19(3.37)
腟出血	1(0.18)
外陰部障害	1(0.18)
外陰腟そう痒症	1(0.18)
乳房障害	1(0.18)
性器出血	79(14.03)
性交出血	3(0.53)
性器不快感	1(0.18)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1(0.18)**
呼吸困難	1(0.18)
皮膚および皮下組織障害	**6(1.07)**
湿疹	4(0.71)
ばら色粃糠疹	1(0.18)
発疹	1(0.18)
血管障害	**4(0.71)**
高血圧	2(0.36)
低血圧	1(0.18)
ほてり	1(0.18)

MedDRA/J Version 15.1

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

一般使用成績調査（2007年4月～2012年10月）において集積された563例の主な症例背景別の副作用発現率の結果は以下のとおりであった。腎機能障害「あり」の1例及び肝機能障害「あり」の1例については、それぞれ2件の副作用が報告されたが、いずれも非重篤であった。腎機能障害及び肝機能障害以外の基礎疾患「あり」、「なし」の集団における副作用発現症例率はそれぞれ75.00％（135/180例）、46.61％（172/369例）であった。

症例背景別副作用発現率

			安全性解析対象例		
			症例数	副作用例数	副作用発現症例率(%)
総症例数			563	315	55.95
年齢(歳)		20未満	3	1	33.33
		20～29	51	27	52.94
		30～39	207	99	47.83
		40～49	265	163	61.51
		50～59	35	24	68.57
		60以上	2	1	50.00
		不明	0	－	－
基礎疾患	肝機能障害	なし	540	300	55.56
		あり	1	1	100.00
		不明	22	14	63.64
	腎機能障害	なし	540	301	55.74
		あり	1	1	100.00
		不明	22	13	59.09
	その他	なし	369	172	46.61
		あり	180	135	75.00
		不明	14	8	57.14
	内訳*（重複あり）	子宮平滑筋腫	51	43	84.31
		腺筋症	30	28	93.33
		子宮内膜症	23	15	65.22
		高血圧	23	15	65.22
		月経過多	22	13	59.09
		貧血	16	15	93.75
既往歴		なし	392	209	53.32
		あり	161	103	63.98
		不明	10	3	30.00
過敏性素因		なし	484	263	54.34
		あり	61	44	72.13
		不明	18	8	44.44
月経の有無		なし	54	39	72.22
		あり	486	264	54,32
		不明	23	12	52.17

*基礎疾患（その他）あり（180例）の中から、該当症例数が上位5位の疾患を表示している

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

		安全性解析対象例		
		症例数	副作用例数	副作用発現症例率(%)
不正出血の有無	なし	458	246	53.71
	あり	86	65	75.58
	不明	19	4	21.05
妊娠歴	なし	95	48	50.53
	あり	467	266	56.96
	不明	1	1	100.00
子宮腟長さ（cm）	6cm未満	6	5	83.33
	6cm	24	22	91.67
	6cm超	518	284	54.83
	不明	15	4	26.67
本剤装着前3カ月間の避妊歴	なし	274	146	53.28
	あり	286	167	58.39
	不明	2	1	50.00
装着時の処置	処置なし	423	217	51.30
	処置あり	140	98	70.00
	頸管拡張器使用	76	53	69.74
	局所麻酔	8	3	37.50
	その他	35	23	65.71
	頸管拡張器使用＋局所麻酔	2	1	50.00
	頸管拡張器使用＋その他	19	18	94.74
	不明	0	－	－

MedDRA/J Version 15.1

Ⅷ. 安全性（注意事項等情報）に関する項目

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 経口、注射の黄体ホルモン避妊剤において、有意ではないがわずかな心血管系のリスク上昇を示唆する報告があるので、下肢の疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、急性視力障害、著しい血圧上昇等の症状・状態があらわれた場合は除去を考慮し、適切な処置を行うこと。

15.1.2 子宮内避妊用具（IUD）使用者（レボノルゲストレル放出子宮内システム及び銅付加IUD使用者）を対象とした、海外での大規模市販後調査において、授乳をしていない女性のうち、分娩後36週目までにIUDを装着した女性は、分娩後36週目を超えてIUDを装着した女性に比べ子宮穿孔のリスクが高かったとの報告がある。

【解説】

経口、注射の黄体ホルモン避妊剤において、有意ではないがわずかな心血管系のリスク上昇を示唆する報告[39]があるため、血栓症の初期症状について記載した。このような症状が現れた場合は、本剤の除去を考慮し、適切な処置を行うこと。

LNG-IUSを含むIUD使用者を対象とした海外での大規模市販後調査[40]において、授乳をしていない女性のうち、分娩後36週目を超えてIUDを装着した女性に比べ、分娩後36週目までにIUDを装着した女性は、子宮穿孔のリスクが高かったと報告されている［8.10.1(2)の項（P.43）参照］。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項（P.28-30）参照

(2) 安全性薬理試験

レボノルゲストレル（LNG）の中枢神経系、自律神経系、電解質代謝及び腎機能に対する影響が検討されたが、多量投与によると考えられる影響以外には特記すべき作用は認められなかった。

LNGの脂質及び糖代謝、血液凝固線溶系及び心循環器系へ及ぼす影響が検討されたが、極めて高用量の投与の場合を除きその影響は認められなかった。

表Ⅸ-1　安全性薬理試験の結果

試験項目	動物種	投与経路/期間	結　果
脂質代謝に及ぼす影響[41),42)]	ラット	s.c./約3週	20 μg/ラットで血清中トリグリセリド、血清総コレステロール及びHDL分画中リン脂質に影響なし。
		p.o./14週間	20 mg/kgで血清コレステロール及びリン脂質の減少。
血液凝固線溶系に及ぼす影響[41)~43)]	ラット	p.o./3週間	700 μg/ラットでAPTT、α_2-PI活性に影響なし。
		p.o./14週間	20 mg/kgでAPTT、PT、TTの延長、フィブリノーゲンの増加。
心循環器系に及ぼす影響[41)]	ラット	p.o./13日	4 mg/kgで血圧、心拍数に影響なし。
	高血圧ラット	s.c./12日	0.3 mg/kgでわずかな血圧上昇。
糖代謝に及ぼす影響[41)]	ラット	s.c./19又は20日	2.5 mg/kgでグルコース負荷後の血中グルコースに影響なし。インスリン濃度の回復が遅延。
	ウサギ イヌ	p.o./11日 p.o./14日	ウサギ（15 μg/kg）、イヌ（1 mg/kg）でグルコース負荷後の血中グルコースに影響なし。

HDL：高比重リポ蛋白質、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、PT：プロトロンビン時間、TT：トロンビン時間、α_2-PI：α_2-プラスミンインヒビター

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

臨床適用経路である子宮内投与においては、LNGの血中濃度が低く、急性の毒性を評価することはできないと考えられたことから、レボノルゲストレル放出子宮内システム（LNG-IUS）の子宮内投与による単回投与試験は実施していない。

表Ⅸ-2　レボノルゲストレルのLD_{50}（mg/kg）

動物種／投与経路	ラット／SD系雌雄各10例[44]		サル／カニクイザル雌2例[45]
	♂	♀	♀
経口	＞5000	＞5000	＞250
腹腔内	＞5000	＞5000	－

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3　反復経口投与毒性試験成績

動物種／系統（性別／例数）	投与方法／投与期間	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）
ラット/SD 雌雄/各10	経口／14週	0、0.16、0.8、4、20	4
サル／アカゲザル 雌4	経口／12週	0、0.005、0.05、0.5	0.05
イヌ／ビーグル 雌6	経口／6ヵ月	0、0.05、0.1、0.5	0.05
イヌ／ビーグル 雌16-32	経口／7年間	0、0.01、0.05、0.125	0.01
サル／アカゲザル 雌16	経口／10年間	0、1	－

<u>亜急性毒性試験</u>[42]

ラット（SD系／雌雄各10例）にLNGを14週間経口投与した結果、20 mg/kg投与で、軽微なプロトロンビン時間の延長（雄）、活性部分トロンボプラスチン時間の延長（雌）、フィブリノーゲン量の増加（雌）、血清コレステロール及びリン脂質量の低下がみられたが、3週間の休薬により回復が認められた。

<u>慢性毒性試験</u>[46]

サル（アカゲザル／雌16例）にLNG1.0 mg/kgを10年間周期的（21日間投与後7日間休薬）経口投与では、乳頭肥大、乳腺分泌物、赤色腟分泌物及び性皮腫脹頻度の減少、軽微なフィブリノーゲン量やGOT活性値の上昇、プロトロンビン時間の軽度な短縮が散見されたが、凝固系の変化はいずれも正常範囲内の変化であった。また、GOT活性値は最終検査時のみの変化で、GPT活性値やICD活性値には変化が認められなかった。

反復子宮内投与試験[16),47)]

サル用に改変したLNG-IUSを雌カニクイザルの子宮内に9ヵ月間留置した[16)]。LNGの薬理作用として月経期間の延長及び停止、無月経、子宮局所では脱落膜形成及び子宮腺の萎縮等が観察されたが、その他の全身性の変化は認められなかった。

また、サル用に改変したLNG-IUSを雌アカゲザルの子宮内に1年間留置した[47)]。部分トロンボプラスチン時間の軽微な短縮が認められたが、この変化は背景データ範囲内の値であり、他の凝固系パラメータには変化が認められなかったことから、血液凝固能に対する影響はないと考えられた。さらに、LNGの薬理作用に基づくと思われる変化として、血液を含む腟分泌物の発現頻度減少、子宮重量の減少、卵巣黄体の発生頻度低下並びに著明な子宮腺萎縮及び著明な脱落膜形成が認められた。また、異物反応として子宮内膜表層の壊死が観察された。

(3) 遺伝毒性試験[48)]

復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験による*in vivo*又は*in vitro*遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、LNGは変異原性を有さないと考えられている。

復帰突然変異試験

サルモネラ菌TA100、TA98、TA1535、TA1537株、大腸菌WP2uvrA株を用いて、直接法と代謝活性化法による復帰突然変異試験を行った結果、LNGは陰性を示した。

染色体異常試験

チャイニーズハムスターと肺線維芽細胞を用いて、直接法と代謝活性化法による染色体異常試験を行った結果、LNGは陰性を示した。

小核試験

サル（雌）に12週間5～500 μg/kgの経口投与を行った結果、LNGは陰性を示した。

(4) がん原性試験[47),49)]

サル9ヵ月間[47)]及び1年間[49)]子宮内投与試験では、前癌病変及び腫瘍性変化は認められなかった。LNGのイヌ7年間[49)]周期的経口投与毒性試験では最高用量の0.125 mg/kgまでの用量において、サル10年間[49)]周期的経口投与毒性試験では1.0 mg/kgの最高用量において、いずれも腫瘍性の病変は認められなかった。以上より、本剤が発癌性を有する可能性は非常に低いと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

経口投与は子宮内投与より投与後のLNG血中濃度が高いことから、LNGの生殖発生毒性は経口投与により評価した。臨床適用経路である子宮内投与は、胎児が高濃度のLNGに直接曝露される可能性がある器官形成期投与試験のみを実施した。げっ歯類を用いた子宮内投与試験は実施困難であることから、子宮内投与試験にはウサギを用いた。

ラット妊娠前経口投与試験[50),51)]

ラットにノルゲストレル（NG）を1日1回5日間経口投与した。NG3000 μg/ラット（LNG6 mg/kgに相当）群において受胎率の低下（8例中4例のみ受胎）が認められたが、受胎能は休薬期間中に回復し、妊孕性は対照群と同程度となった。NG300 μg/ラット（LNG0.6 mg/kgに相当）以下の用量では受胎率に異常は認められなかった。

ウサギ器官形成期子宮内投与試験[51)]

ウサギ用に改変したLNG-IUSを妊娠9日の雌ウサギの子宮角内に留置した。母動物において流産及び出産が認められたが、偽手術群に比べプラセボ群及びLNG群で発現頻度の増加はなかった。胎児では脊椎の奇形及び肋骨と脊椎の複合奇形の増加が全ての群において同様に認められたことから、妊娠9日に実施された子宮切開手術に起因すると考えられた。
LNG-IUSの留置による胚胎児発生への影響は認められなかった。

マウス器官形成期経口投与試験[51),52)]

器官形成期前半期及び後半期投与ともに母動物に異常は認められなかった。器官形成期前半期投与における出生児は、ノルゲストレル（NG）1 mg/kg群（LNG0.5 mg/kgに相当）で、膣開口がわずかに早期に発現したが、雄化作用は認められなかった。器官形成期後半期投与の胎児において、雌胎児の肛門生殖結節間距離が対照群と比較して有意に延長した。雌胎児は体重も対照群と比較して有意に減少した。器官形成期前半期投与における胚胎児発生及び出生児の生後発育に対する無影響量は、それぞれNG1 mg/kg（LNG0.5 mg/kgに相当）及び0.1 mg/kg（LNG0.05 mg/kgに相当）と推定された。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性はLNG-IUSのサル9ヵ月及び1年間投与試験において検討した。これらの試験では投与部位である子宮の粘膜において、表層部の壊死や炎症性細胞浸潤などの物理的刺激による変化が観察された。また、生物学的安全性試験のひとつとして実施したウサギ傍脊柱筋肉内埋植試験では、LNG-IUS、T型ポリエチレン製フレーム及びポリエチレン製除去糸いずれの材料についても、埋植5日後及び90日後のウサギ筋肉内に観察された被包のサイズは陰性対照材料との差は無かった。埋植部位には組織学的に線維化、炎症性細胞浸潤、筋線維の壊死・変性又は再生等が観察されたが、陰性対照材料（USPポリエチレンRS）とほぼ同様であった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ミレーナ52 mg　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

2. 有効期間

有効期間：60ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

本剤は医師が医療機関で装着する。無菌的に包装を開封して装着すること。

本剤は装着後5年を超えないうちに除去又は交換すること。

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

本剤は処方箋医薬品である。注意－医師等の処方箋により使用すること。

本剤はエチレンオキサイドガス滅菌済みである。本剤のヒートシール包装が開封前に破損していないことを確認すること。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

本剤は、HIV感染（エイズ）及び他の性感染症（例えば梅毒、性器ヘルペス、淋病、クラミジア感染症、尖圭コンジローマ、腟トリコモナス症、B型肝炎等）を防止するものではないこと、これらの感染防止には、コンドームの使用が有効であることを使用者に十分説明すること。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：

ミレーナ52 mg使用者説明書

ミレーナ52 mgダイアリー

（ミレーナ患者向けホームページ https://betterl.bayer.jp/whc/mirena 参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同効薬：該当しない

7. 国際誕生年月日

1990 年 5 月 9 日（フィンランド）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2007 年 1 月 26 日
承認番号：21900AMY00008000
薬価基準収載年月日：2014 年 9 月 2 日（健保等一部限定適用）
販売開始年月日：2007年 4月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加：過多月経　　2014 年 6 月 20 日
　　月経困難症　2014 年 11 月 18 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2014 年 6 月 27 日
薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。
（「効能又は効果」、「用法及び用量」のいずれについても変更の必要なし）

11. 再審査期間

6 年（2007 年 1 月 26 日～2013 年 1 月 25 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

包装	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算コード
1 個 × 1	2529710X1027	2529710X1027	1871005020101	628710002

14. 保険給付上の注意

◇本剤を「避妊」の目的で使用した場合は、保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。
（使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成26年9月2日付　保医発0902第1号）抜粋　① 本製剤が避妊の目的で処方された場合には、保険給付の対象とはしないこと。）

◇本剤を「過多月経」又は「月経困難症」の適応に使用する場合の処置料として、下記の算定ができる。
（診療報酬の算定方法の一部を改正する告示（令和6年厚生労働省告示第57号）別表第一　抜粋
医科点数表区分番号「J082-2」薬物放出子宮内システム処置
1　挿入術　300点
2　除去術　150点）

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
1）	丸尾猛他: 診療と新薬. 2006; 43(11): 1157-1174: A10982試験（2007年1月26日承認、CTD2.7.3.2.1.1）	－	B035261
2）	バイエル薬品社内資料〔海外臨床試験: 欧州、5年間〕: AY99試験（2007年1月26日承認、CTD2.7.3.2.1.3）	－	B086843
3）	バイエル薬品社内資料〔海外臨床試験: フィンランド、5年間〕: B078試験（2007年1月26日承認、CTD2.7.3.2.1.4）	－	B086844
4）	バイエル薬品社内資料〔臨床試験: 妊娠率〕（2007年1月26日承認、CTD2.7.3.3.2.2.1）	－	B131789
5）	バイエル薬品社内資料〔海外臨床試験: 米国、1年間〕: A00551試験（2007年1月26日承認、CTD2.7.3.2.1.2）	－	B086841
6）	バイエル薬品社内資料〔海外臨床試験: スウェーデン、フィンランド、1年間〕: AV97試験（2007年1月26日承認、CTD2.7.3.2.1.5）	－	B086842
7）	Heikkila M: Contraception. 1982; 25(6): 561-572	6811195	B034654
8）	Heikkila M, et al.: Contraception. 1982; 26(3): 245-259	6816506	B034651
9）	Luukkainen T, et al.: Contraception. 1986; 33(2): 139-148	3084167	B034739
10）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 放出速度（海外データ）〕	－	B086969
11）	Kaunitz AM, et al.: Obstet Gynecol. 2010; 116(3): 625-632	20733445	B068088
12）	Lockhat FB, et al.: Hum Reprod. 2005; 20(3): 789-793	15608040	B035285
13）	ミレーナ 52mg 再審査報告書（平成 26 年 4 月 30 日）	－	B159310
14）	Harada T, et al.: Contraception. 2022; 116: 22-28	36057322	B156263
15）	バイエル薬品社内資料〔薬効薬理: 子宮内膜増殖抑制作用（ヒト）〕（2007年1月26日承認、CTD2.7.2.2.7.1.1）	－	B089579
16）	バイエル薬品社内資料〔薬効薬理: 子宮内膜増殖抑制作用（サル）〕（2007年1月26日承認、CTD2.6.2.2.1.1）	－	B086970
17）	Jonsson B, et al.: Contraception. 1991; 43(5): 447-458	1914458	B034913
18）	バイエル薬品社内資料〔薬効薬理: 子宮頸管粘液に対する影響（ウサギ）〕（2007年1月26日承認、CTD2.6.2.2.1.2）	－	B086971
19）	Nilsson CG, et al.: Fertil Steril. 1984; 41(1): 52-55（2007年1月26日承認、CTD2.7.2.2.7.2.3）	6420203	B034916
20）	Kurunmaki H, et al.: Contraception. 1981; 23(5): 473-485	6793299	B035341
21）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 最高血中濃度到達時間（アカゲザル）〕（2007年1月26日承認、CTD2.6.4.3）	－	B089580
22）	Kuhnz W, et al.: Am J Obstet Gynecol. 1990; 163(6pt2): 2120-2127	2124087	B022947
23）	Humpel M, et al.: Contraception. 1978; 17(3): 207-220	648145	B021543
24）	Heikkila M, et al.: Contraception. 1982; 25(1): 41-49（2007年1月26日承認、CTD2.7.2.2.9.1）	6800691	B034905
25）	Nilsson CG, et al.: Clin Endocrinol (Oxf). 1982; 17(6): 529-536（2007年1月26日承認、CTD2.7.2.2.3.3）	6819901	B035238
26）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態: 血漿蛋白結合率〕	－	B089574
27）	バイエル薬品社内資料〔薬物動態: レボノルゲストレル（LNG）の代謝（in vivo）〕（2007年1月26日承認、CTD2.6.4.5.2）	－	B105718
28）	Humpel M, et al.: Contraception. 1977; 16(2): 199-215	－	B021549
29）	Tuomivaara L, et al.: Arch Gynecol Obstet. 1988; 243(1): 5-11	3408275	B034550
30）	Borgfeldt C, et al.: Ultrasound Obstet Gynecol. 1999; 13(5): 345-350	10380300	B035222
31）	Inki P, et al.: Ultrasound Obstet Gynecol. 2002; 20(4): 381-385	12383322	B035223
32）	Bahamondes L, et al.: J Reprod Med. 2003; 48(8): 637-640	12971147	B034951
33）	WHO Scientific Group: WHO Technical Report Series 753. 1987: 1-91	3118580	B034724
34）	Population Reports: IUDs - An update. 1995; Series B(6): 1-35	8724322	B034515
35）	Andersson K, et al.: Contraception. 1998; 57(4): 251-255	9649917	B034545
36）	Van Houdenhoven K, et al.: Contraception. 2006; 73(3): 257-260	16472566	B035213

XI. 文　献

番号	書　誌　事　項	PMID	資料番号
37）	Marchi NM, et al.: Contraception. 2012; 86(4): 354-358	22459233	B080481
38）	FFPRHC: J Fam Plann Reprod Health Care. 2004; 30(2): 99-109	15086994	B035027
39）	WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Contraception. 1998; 57(5): 315-324	9673838	B080234
40）	Heinemann K, et al.: Contraception. 2015; 91(4): 274-279	25601352	B096958
41）	バイエル薬品社内資料〔一般薬理試験: 脂質及び糖代謝, 血液凝固線溶系及び心循環器系に及ぼす影響〕（2007年1月26日承認、CTD2.6.2.4）	–	B086995
42）	伊東一女他: 日獨医報. 1990; 35(3-4): 611-627	–	B022683
43）	溝川達男他: 日獨医報. 1991; 36(2): 509-514	–	B022921
44）	石田小津枝他: 日獨医報. 1990; 35(3-4): 601-610	–	B022685
45）	バイエル薬品社内資料〔毒性試験: 単回投与毒性試験（ラット、サル）〕（2007年1月26日承認、CTD2.6.6.2）	–	B086996
46）	バイエル薬品社内資料〔毒性試験: 反復投与（慢性）毒性試験（サル）〕（2007年1月26日承認、CTD2.6.6.3.2）	–	B086997
47）	バイエル薬品社内資料〔毒性試験: 反復子宮内投与試験（サル）〕（2007年1月26日承認、CTD2.6.6.3.1）	–	B086998
48）	バイエル薬品社内資料〔毒性試験: 遺伝毒性試験（in vivo又はin vitro）〕（2007年1月26日承認、CTD2.6.6.4.1）	–	B087000
49）	バイエル薬品社内資料〔毒性試験: がん原性試験（サル、イヌ）〕（2007年1月26日承認、CTD2.6.6.5）	–	B087001
50）	Peterson DL, et al.: Int J Fertil. 1965; 10(4): 327-332	5842643	B026782
51）	バイエル薬品社内資料〔毒性試験: 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ、マウス）〕（2007年1月26日承認、CTD2.6.6.6）	–	B086999
52）	江角吉造他: 薬物療法. 1971; 4(12): 2003-2015	–	B025946

XI．文　献

２．その他の参考文献

医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書
レボノルゲストレル

・月経困難症（要望番号；II-278）
http://www.pmda.go.jp/files/000148842.pdf

・過多月経（要望番号；II-279）
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/kaihatsuyousei/dl/list140307-rep-II279.pdf

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

〔効能又は効果〕
○避妊
○過多月経
○月経困難症

〔用法及び用量〕
本剤1個を子宮腔内に装着する。

イギリスにおける添付文書の概要（2025年7月時点）

販売名	Mirena® 20 micrograms/24hours intrauteriue delivery system
会社名	英国・バイエル社
承認年月日／変更承認年月日	2008年5月1日
剤形・規格	レボノルゲストレル放出子宮内システム・レボノルゲストレル52 mg
効能又は効果	避妊、特発性過多月経、エストロゲン補充療法中の子宮内膜肥厚からの保護
用法及び用量	・避妊及び特発性過多月経： 妊娠可能な女性に対して、月経開始7日以内に本剤を子宮腔内に装着する。子宮穿孔リスク低減のため、分娩後の装着は子宮の回復（6週間以上）を待ってから行う。感染又は他の理由から分娩後出血及び/又は疼痛がある場合は除く。妊娠初期3ヵ月間に起こる中絶後の場合は直後に装着できる。 避妊では装着後8年、特発性過多月経では装着後5年を超えないうちに除去又は交換すること。新しいものを装着しなおす場合は、月経周期のいつでも装着が可能である。 ・エストロゲン補充療法中の子宮内膜肥厚からの保護： 無月経の女性に対してはいつでも、月経のある女性に対しては月経の最後の数日間又は消退出血がある間に装着できる。 装着後4年で除去すること。

米国における添付文書の概要（2025年7月時点）

販売名	Mirena®
会社名	米国・バイエルヘルスケア社
承認年月日／変更承認年月日	2000年12月6日
剤形・規格	レボノルゲストレル放出子宮内システム・レボノルゲストレル52 mg
効能又は効果	避妊（8年間） 避妊法として子宮内避妊具を選択する女性に対する過多月経の治療（5年間）
用法及び用量	レボノルゲストレルの放出速度は24日後に21μg/日であるが、この速度は5年後に約11μg/日、8年後に7μg/日に減少する。 トレーニングを受けた医療従事者の厳格な無菌操作により装着す

	る。装着操作はインストラクションに従うこと。 避妊では8年終了までに除去又は交換し、過多月経治療では5年終了までに除去又は交換すること。 装着後4週から6週時点で患者を再検査・評価し、その後は毎年又は臨床的に必要であればより高い頻度で検査すること。

上記を含み、2024年5月時点で、世界125ヵ国で承認され、123ヵ国で販売されている。

２．海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する海外情報（オーストラリア分類、FDA）（2025年7月時点）

◇オーストラリア医薬品評価委員会の分類基準では、レボノルゲストレル含有経口避妊薬はカテゴリーB3と評価されている。

オーストラリア分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

B3	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

◇FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The use of Mirena is contraindicated in pregnancy or with a suspected pregnancy and Mirena may cause adverse pregnancy outcomes [see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]. If a woman becomes pregnant with Mirena in place, the likelihood of ectopic pregnancy is increased and there is an increased risk of miscarriage, sepsis, premature labor, and premature delivery. Remove Mirena, if possible, if pregnancy occurs in a woman using Mirena. If Mirena cannot be removed, follow the pregnancy closely [see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)].

There have been isolated cases of virilization of the external genitalia of the female fetus following local exposure to LNG during pregnancy with an LNG IUS in place.

8.2 Lactation

Risk Summary

Published studies report the presence of LNG in human milk. Small amounts of progestins (approximately 0.1% of the total maternal doses) were detected in the breast milk of nursing mothers who used Mirena, resulting in exposure of LNG to the breastfed infants. There are no reports of adverse effects in breastfed infants with maternal use of progestin-only contraceptives. Isolated cases of decreased milk production have been reported with Mirena. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Mirena and any potential adverse effects on the breastfed child from Mirena or from the underlying maternal condition.

XII. 参考資料

◇日本の電子添文の「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」、「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類、米国添付文書とは異なる。

本邦における注意事項等情報

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.15 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［8.4、9.4、9.5.1参照］

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

徐々に稀発月経が発現し、約20%の女性に無月経がみられる。前回の月経から6週間以内に月経が起こらない場合は妊娠の可能性も考慮すること。［2.15、9.5.1、9.5.2参照］

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を装着しないこと。
［2.15、8.4、9.4参照］

9.5.2 本剤の使用中に妊娠した場合には以下のように適切な処置を行うこと。
［8.2、8.7、9.4参照］

(1) 異所性妊娠の場合
［11.1.2参照］

(2) 子宮内妊娠の場合

・原則として、本剤を除去すること。使用者には本剤の除去や子宮ゾンデ診は自然流産に至ることがあることを説明すること。

・黄体ホルモンの局所的曝露による胎児への影響を完全に否定することはできないため、使用者に胎児への影響の危険性について十分に説明した上、妊娠の中断も考慮すること。本剤装着中の妊娠の報告は少ないため、妊娠の転帰に関する報告は限られているが、本剤との関連性を否定できない出生児の外性器異常の報告がある。また、黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係について、いまだ確立されたものではないものの、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。

・妊娠の継続を希望し、本剤が除去できない場合は、妊娠の経過をよく観察し、十分管理すること。また、使用者には、装着したまま妊娠を継続した場合には、流産（敗血性流産を含む）や早産の危険性が高くなること、黄体ホルモンの胎児への曝露、早産により起こり得る胎児への影響を説明し、インフルエンザ様の症状、発熱を伴う腹部仙痛、出血などの妊娠の合併症を示唆する異常がみられた場合は直ちに受診するよう指導すること。

9.6 授乳婦

9.6.1 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。
［8.10.1参照］

9.6.2 授乳中の女性には第一選択としないこと。母乳中への移行が報告されている。
［8.10.1参照］

XIII. 備　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

バイエル薬品株式会社　婦人科領域情報サイト

https://pharma-navi.bayer.jp/gynecology

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ミレーナ　電子添文

(01)14987341105256

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

---

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
［コンタクトセンター］
0120-106-398
<受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

PP-MIR-JP-0373-06-06

(202506) MRN-0.05(MX/OP)

資材記号 MRN252801