

処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
子宮内黄体ホルモン放出システム

薬価基準収載



ミレーナ<sup>®</sup> 52mg

レボノルゲストレル放出子宮内システム  
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

Mirena<sup>®</sup>

## 総合製品情報概要

2023年9月作成

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、膣トリコモナス症、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。

### 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   | 2.8 頸管炎又は膣炎の患者<br>[PIDを起こすおそれがある。]  |
| 2.2 性器癌及びその疑いのある患者<br>[癌の悪化のおそれがある。]   | 2.9 再発性又は現在PIDの患者<br>[症状が悪化することがある。]  |
| 2.3 黄体ホルモン依存性腫瘍及びその疑いのある患者<br>[ホルモン依存性腫瘍の悪化のおそれがある。]   | 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<br>[子宮内膜炎を起こすおそれがある。]                                   |
| 2.4 診断の確定していない異常性器出血のある患者<br>[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。]                                   | 2.11 異所性妊娠の既往歴のある女性<br>[異所性妊娠が起こるおそれがある。]   |
| 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<br>[本剤を正確な位置に装着することが困難である。]              | 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がある女性<br>[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。] |
| 2.6 性器感染症(カンジダ症を除く)のある患者<br>[骨盤内炎症性疾患(PID)のリスクが上昇するおそれがある。]  | 2.13 重篤な肝障害の患者  |
| 2.7 過去3ヵ月以内に性感染症(細菌性膣炎、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<br>[PIDのリスクが上昇するおそれがある。] | 2.14 肝腫瘍の患者<br>[肝臓への負担が増加し、症状が増悪するおそれがある。]  |
|  | 2.15 妊婦又は妊娠している可能性のある女性   |

# CONTENTS

開発の経緯	2
特徴(特性)	3
製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
2. 禁忌	5
3. 組成・性状	6
4. 効能又は効果	7
5. 効能又は効果に関連する注意	7
6. 用法及び用量	7
7. 用法及び用量に関連する注意	7
8. 重要な基本的注意	8
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	10
11. 副作用	11
15. その他の注意	12
臨床成績	13
1. 避妊	13
2. 過多月経	19
3. 月経困難症	21
薬物動態	23
1. 血中濃度	23
2. 分布	24
3. 排泄	24
4. 代謝	25
5. 放出速度	25
薬効薬理	26
1. 臨床薬理	26
2. 非臨床試験	26
安全性薬理試験及び毒性試験	27
1. 安全性薬理試験	27
2. 毒性試験	28
有効成分に関する理化学的知見	30
製剤学的事項	30
製剤の安定性	30
取扱い上の注意	31
装着・除去方法	31
包装	33
関連情報	33
主要文献	34
製造販売業者の氏名または名称及び住所	35



# 開発の経緯

本邦において、1999年に承認・発売された低用量経口避妊剤は、現在、最も汎用されている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します。経口避妊剤の高い避妊効果は、その成分である女性ホルモンによって発揮されますが、この高い避妊効果を得るために、子宮内避妊用具(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ました。

1970年代後半よりPopulation Councilは旧:Shering Oy<sup>(※1)</sup>(フィンランド)と共に、黄体ホルモンとしてレボノルゲストレル(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ました。

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)」と呼ばれることとなりました。

開発の結果、LNG-IUSとしてLNG初期放出速度が20 $\mu$ g/日の製剤において、長期間にわたる高い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<sup>®(※2)</sup>という商標で承認・発売されました。現在では120以上の国において避妊及び過多月経の適応を有し、多くの女性に使用されています<sup>(※3)</sup>。

ミレーナ52mgは、LNGを子宮内に持続的に放出することによって、経口避妊剤の高い避妊効果と、IUDの長期間にわたる避妊が可能であるという特徴を併せ持つ、全く新しいLNG-IUS(レボノルゲストレル放出子宮内システム)として、2007年4月に「避妊」の適応にて本邦で発売いたしました。

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ました。「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<sup>(※4)</sup>を行っても差し支えないと判断されたことを受け、「過多月経」の効能・効果追加に関する公知申請を行い、2014年6月に承認されました。「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し支えないと判断されたことを受け、「月経困難症」の効能・効果追加に関する公知申請を行い、2014年11月に承認されました。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ました。

(※1)現:Bayer Oy

(※2)現:Mirena<sup>®</sup>

(※3)2023年5月現在

(※4)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及び安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部また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。

# 特徴(特性)

**1** 局所にレボノルゲストレルを持続的に放出する新しいレボノルゲストレル放出子宮内システム(LNG-IUS:levonorgestrel releasing intrauterine system)です。

**2** 経口避妊剤の持つ高い避妊効果と、IUDの長期間にわたる避妊が可能であるという特徴を有する製剤です。(P.13~17)

- パール指数は国内での臨床試験(1年間)では0.5であり、再審査結果では0でした。
- 海外での臨床試験において5年間を通じたパール指数は0.14でした。
- 装着期間は最長5年間で長期間にわたる避妊が可能です。

**3** 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ました。(P.18~20)

- 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、承認されました。
- 特発性過多月経においてMPA群と比較し、月経血量を有意に減少させました。
- 月経困難症(子宮内膜症に伴う疼痛)において、VASスコアを有意に減少させました。

**4** 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ます。

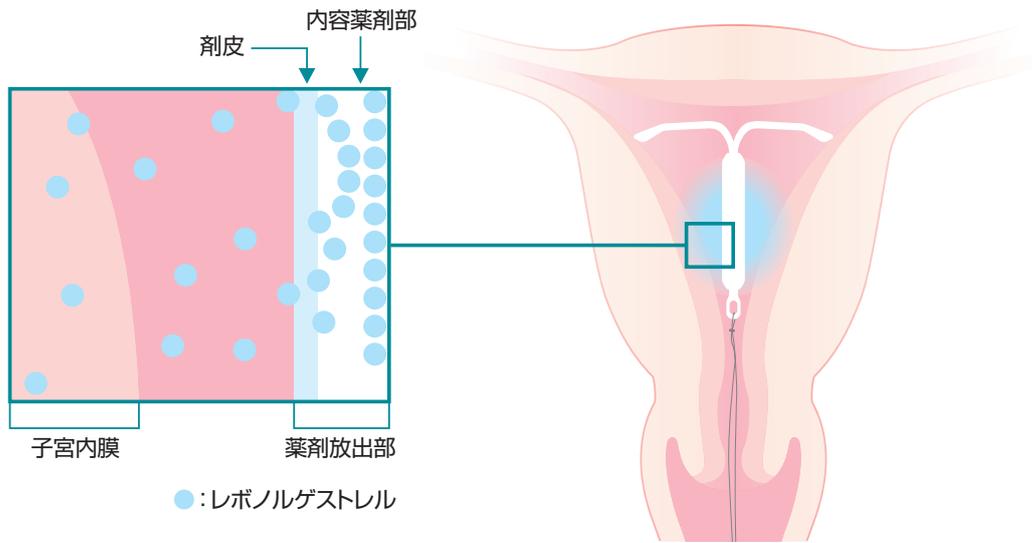
- 子宮腔にフィットするよう水平アームをアーチ状にしたT型フレームです。
- 穿孔の可能性を低減するために水平アームの先端部分を丸くしています。
- 片手で挿入操作ができるよう、専用インサーターにミレーナ本体が装填されています。
- より無菌的・容易に挿入するために、挿入時はミレーナ本体が専用インサーターの挿入管内に収納される設計です。

**5** 重大な副作用として骨盤内炎症性疾患(PID)(0.2%未満)、異所性妊娠(頻度不明)、穿孔(頻度不明)、卵巣のう胞破裂(頻度不明)があらわれることがあります。

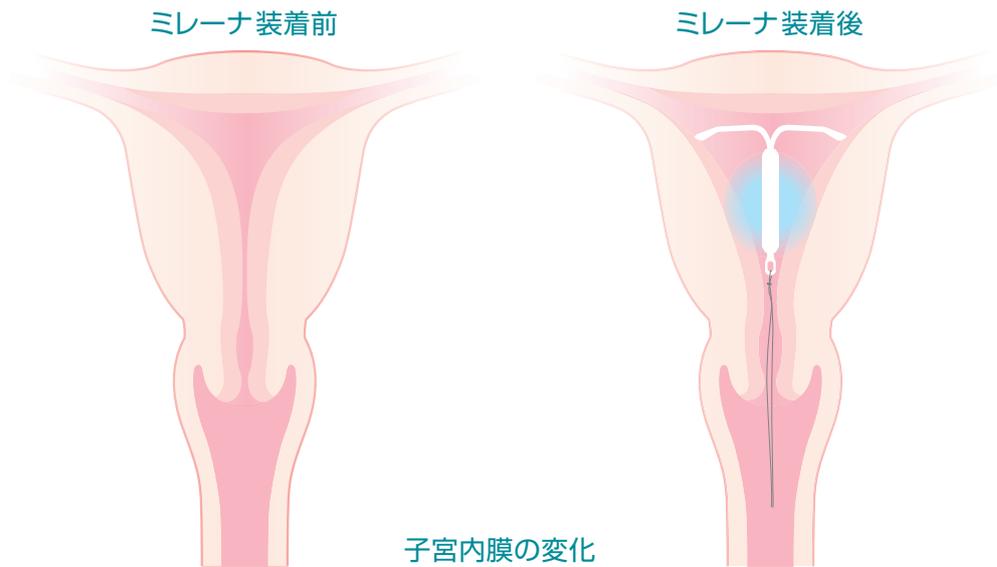
主な副作用は月経異常(過長月経、月経周期異常等)(78.6%)、月経中間期出血、除去後の消退出血、卵巣のう胞、腹痛等でした。

電子添文の副作用および臨床試験成績の項の安全性の結果をご参照ください。

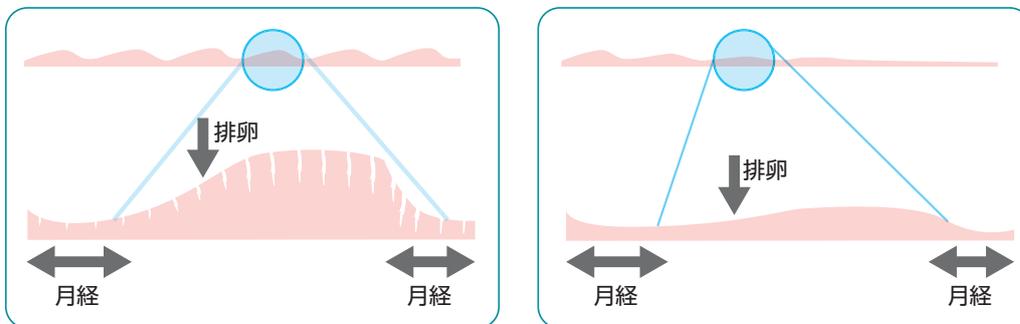




ミレーナ装着中の概念図



子宮内膜の変化



ミレーナ装着前後の子宮内膜の変化

◎「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

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、膣トリコモナス症、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。

## 2 禁忌

### 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
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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(細菌性膣炎、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]
- 2.8 頸管炎又は膣炎の患者  
[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]
- 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]
- 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]
- 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がある女性  
[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。]
- 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。]
- 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]

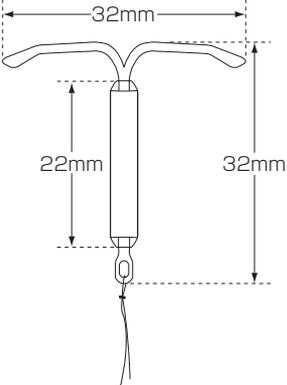


### 3 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	ミレーナ52mg
有効成分	1システム中レボノルゲステレル52mg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

#### 3.2 製剤の性状

販売名	ミレーナ52mg
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	 <p>The diagram illustrates the Mirena intrauterine device. It features a T-shaped frame with a vertical stem. The width of the horizontal arms of the T-frame is 32mm. The length of the vertical stem is 22mm. The total height of the device, including the stem and the frame, is 32mm. A loop is attached to the bottom of the stem, which is used for removal.</p>

## 4 効能又は効果

- 避妊
- 過多月経
- 月経困難症

## 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。

## 6 用法及び用量

本剤1個を子宮腔内に装着する。

## 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。



## 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。
- 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]
- 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]
- 8.4 装着前に骨盤内諸臓器、乳房の検査、腔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]
- 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。
- 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。
- 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
- 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]
- 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]
- 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。
    - (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]
    - (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。

#### 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。
- (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。
- (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。
- (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ため注意すること。

#### 8.10.3 装着後の管理：

- (1) 自然脱出  
自然脱出の可能性のあることを説明し、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認することができる。
- (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も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できれば単純レントゲン撮影も可能である。
- (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。

#### 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。
- (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ため注意すること。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ため、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。

#### <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（卵巣チョコレート嚢腫）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。



## 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。

#### 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。

#### <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。

### 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。

### 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]

## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 骨盤内炎症性疾患(PID)(0.2%未満):

発熱、下腹部痛、膣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]

#### 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]

#### 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]

#### 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]



## 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、膣炎、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

## 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、有意ではないが僅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。

# 臨床成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等は5～12頁をご参照ください。

## 1 避妊

ミレーナの有効性及び安全性を以下A～Eの国内臨床試験ならびに海外臨床試験により確認した。(承認時)

### 試験一覧

試験	対象	実施国	施設数	装着期間	評価対象例数
試験A <sup>1)</sup>	経産婦	日本	66	1年	482
試験B <sup>2)</sup>	経産婦	米国	29	1年	509
試験C <sup>3)</sup>	未経産婦 又は未妊婦	スウェーデン、フィンランド	2	1年	94
試験D <sup>4)</sup>	生殖年齢女性	デンマーク、フィンランド、ノルウェー、 スウェーデン、ハンガリー、イギリス	13	5年	1,855
試験E <sup>5)</sup>	経妊婦	フィンランド	2	5年	390

### 試験概要

試験A <sup>1)</sup>		承認時評価資料:丸尾猛他:診療と新薬, 2006: 43: 1157-1174
試験名	国内第Ⅲ相多施設共同非盲検非対照試験	
対象	1年間の避妊を希望する20～40歳の経産婦482例	
方法	LNG-IUSの1年間装着における有効性、安全性及び薬物動態を検討した。	
評価項目	有効性:妊娠率、継続率、中止理由別中止率、出血パターン、挿入及び除去に関する評価、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、子宮頸部スミア検査、婦人科検査、内分泌検査	
解析計画	完全解析対象症例 <sup>*1</sup> 及びPPS集団 <sup>*2</sup> におけるパール指数とKaplan-Meier推定により累積妊娠率を算出した。完全解析対象症例におけるKaplan-Meier推定による継続率と中止理由別中止率を算出した。 <small>*1 GCP違反例9例を除いた全ての登録症例 *2 治験計画書に適合した解析対象集団</small>	
安全性	88.8%(428例)に副作用が発現。主な副作用:月経異常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%)等 重篤な副作用:卵巣出血2例、鉄欠乏性貧血1例、骨盤腹膜炎1例 重篤な有害事象:自然流産1例 投与中止例:不正出血16例、その他の中止9例、他の個人的理由10例、脱出7例、ホルモンに関連した理由8例、疼痛5例、妊娠2例、他の医学的理由2例、妊娠の計画2例、PID1例	

試験B <sup>2)</sup>		承認時評価資料:バイエル薬品社内資料(海外臨床試験:米国, 1年間)
試験名	海外第Ⅲ相多施設共同非盲検非対照試験	
対象	長期避妊を希望する18～45歳の経産婦509例	
方法	LNG-IUSの1年間装着において、医師及び被験者から質問票への回答を得た。	
評価項目	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、内分泌検査	
解析計画	ITT集団 <sup>*1</sup> 及びPPS集団 <sup>*2</sup> におけるパール指数とKaplan-Meier推定により累積妊娠率を算出した。継続率はKaplan-Meier推定により算出した。ITT集団について安全性を評価した。 <small>*1 本試験に登録された全症例をIntent To Treat(ITT)集団とした *2 治験計画書に適合した解析対象集団</small>	
安全性	64.6%(329例)に副作用が発現。主な副作用:月経異常180例(35.4%)、月経中間期出血56例(11.0%)、無月経56例(11.0%)、疼痛31例(6.1%)、ざ瘡25例(4.9%)、IUD合併症24例(4.7%)、腹痛22例(4.3%)、陰茎疾患17例(3.3%) 重篤な副作用:異所性妊娠1例、月経異常(出血)1例 投与中止例:63例中本剤に関連するのは27例だった。完全または部分脱出23例、本剤の位置のずれ1例、本剤の偶発的な除去3例	

試験C <sup>3)</sup>	
承認時評価資料: 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)	
試験名	海外第Ⅳ相非盲検比較試験
対象	避妊を希望する18~25歳の未経産婦又は未妊婦200例
方法	無作為化された200例のうち193例を試験対象とした。94例にLNG-IUSを装着し、99例に低用量経口避妊剤(デノゲストレル0.15mg/エチニルエストラジオール0.03mg)を経口投与し、1年間の検討を行った。
評価項目	有効性の主要評価項目: 継続率 有効性の副次評価項目: 中止理由別中止率、妊娠率、挿入時の評価 安全性: 婦人科検査、血圧、体重、子宮頸部スミア検査、主観的評価、出血パターン
解析計画	ITT集団 <sup>*1</sup> 及びPPS集団 <sup>*2</sup> における妊娠率はKaplan-Meier推定にて算出した。Kaplan-Meier推定にて継続率及び中止理由別中止率を算出した。ITT集団について安全性を評価した。
安全性	<LNG-IUS群>78.7%(74例)に副作用が発現。主な副作用: 腹痛31例(33.0%)、月経困難症21例(22.3%)、ざ瘡21例(22.3%)、頭痛16例(17.0%)、性交困難5例(5.3%)、膣炎5例(5.3%)、IUD合併症5例(5.3%) 重篤な副作用: 腹痛1件 <経口避妊剤群>54.5%(54例)に副作用が発現。主な副作用: 頭痛15例(15.2%)、生殖器モニア症11例(11.1%)、腹痛5例(5.1%)、感情不安定5例(5.1%)、リビドー減退5例(5.1%) 投与中止例: 脱出1例、出血2例、疼痛6例、ホルモンに関連した理由4例、他の医学的理由2例、他の個人的理由4例

試験D <sup>4)</sup>	
承認時評価資料: バイエル薬品社内資料 (海外臨床試験: 欧州, 5年間)	
試験名	海外第Ⅲ相多施設共同非盲検非対照試験
対象	日常的に妊娠の危険性がある18~38歳の健康な女性1,855例
方法	欧州における大規模臨床試験の参加者のうち、LNG-IUS使用者を対象に、レトロスペクティブなモニタリングを行った。
評価項目	有効性: 妊娠率、継続率、中止率、挿入に関する評価 安全性: 有害事象、血中ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血圧、体重、子宮頸部スミア検査、曝露量
解析計画	ITT集団 <sup>*1</sup> 及びPPS集団 <sup>*2</sup> におけるパール指数とKaplan-Meier推定にて累積妊娠率を算出した。ITT集団における継続率をKaplan-Meier推定にて算出した。ITT集団について安全性を評価した。
安全性	96.0%(1,780例)に副作用が発現。主な副作用: 月経異常1,395例(75.2%)、月経中間期出血607例(32.7%)、無月経577例(31.1%)、腹痛433例(23.3%)、白帯下303例(16.3%)等 重篤な有害事象: 子宮内膜炎、骨盤内炎症及び卵管炎等の性器感染症、卵巣のう胞等が168例に報告された。投与中止例: 妊娠の計画185例、他の個人的理由157例、出血165例、ホルモンに関連する理由144例、その他の医学的理由134例、無月経92例、脱出87例、疼痛56例、PID22例、その他の理由8例、妊娠7例

試験E <sup>5)</sup>	
承認時評価資料: 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)	
試験名	海外第Ⅲ相非盲検比較試験
対象	避妊希望の18~38歳の健康な経妊女性390例
方法	LNG初期放出速度が20µg/日である製剤組成CのLNG-IUSを装着し、5年間の検討を行った。1施設においては、LNG-IUS初期放出速度が同じ製剤組成C及び製剤組成Bに無作為に被験者を割り付け、検討を行った。
評価項目	妊娠、脱出、除去、血圧、子宮頸部スミア検査、診察時所見、有害事象、血清中LNG濃度
解析計画	ITT集団 <sup>*1</sup> 及びPPS集団 <sup>*2</sup> におけるパール指数とKaplan-Meier推定にて累積妊娠率を算出した。Kaplan-Meier推定により継続率及び中止理由別中止率を推定した。ITT集団について安全性を評価した。
安全性	97.9%(382例)に有害事象が発現。主な有害事象: 頭痛180例(46.2%)、腹痛173例(44.4%)、月経異常161例(41.3%)、白帯下88例(22.6%)、卵巣のう胞81例(20.8%)等 重篤な有害事象: 生殖器領域または乳房の異常による入院[PID5件、卵巣のう胞3件、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]、抑うつ及び乳癌がそれぞれ1件。婦人科以外の疾患による入院16件 投与中止例: 妊娠の計画32例、ホルモンに関連した理由27例、出血21例、疼痛19例、医学的理由18例、脱出8例、個人的理由6例、PID6例、その他の理由5例、無月経3例、妊娠3例、経過観察不能2例

※1 本試験に登録され、本剤を挿入した全症例をIntent To Treat(ITT)集団とした

※2 治験計画書に適合した解析対象集団

## 1. 有効性

国内臨床試験(試験A<sup>1)</sup>)において、1年間のミレーナの装着により、有効性評価対象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。

A～Eの5試験の結果をまとめた1年目のパール指数は0.21であった。装着期間が5年間であった2試験(試験D<sup>4)</sup>及びE<sup>5)</sup>)をまとめたパール指数は、2年目で0.11、3年目で0.12、4年目で0.16、5年目で0.14であり、5年目までの累積妊娠率は0.71%であった<sup>6)</sup>。

### パール指数及びKaplan-Meier推定による累積妊娠率(海外データを含む)

評価時期	累積妊娠例数	パール指数		累積妊娠率(%)
		曝露量(婦人月)	指数	
1年目*	6	35,095	0.21	0.20
2年目**	4	42,714	0.11	0.21
3年目**	6	58,848	0.12	0.36
4年目**	10	72,933	0.16	0.71
5年目**	10	85,358	0.14	0.71

\* 試験A～Eより算出

\*\* 試験D、Eより算出

### 8.重要な基本的注意

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]

## 2-1. 安全性

### 国内第Ⅲ相臨床試験

国内臨床試験(試験A<sup>1)</sup>)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<sup>1)</sup>。

### 国内第Ⅲ相試験において報告された副作用(n=482)

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
挿入時の疼痛及び出血	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* <sup>2</sup>	1	0.2
膣炎	9	1.9	妊娠(予定外)	1	0.2
白帯下	7	1.5	陰部不快感	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* <sup>1</sup>	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

\*1 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。

\*2 骨盤内炎症:本症例はPID(骨盤内炎症性疾患)と診断された。

### 海外臨床試験

海外臨床試験(4試験)において、1年目までに2,848例中4例の妊娠が報告された。また、海外臨床試験(2試験)2,245例における5年目までの累積妊娠率は0.71%であった<sup>2-5)</sup>。

各試験の安全性情報はP13~14を参照のこと。

#### 8.重要な基本的注意

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]

## 2-2. 中止例数及び継続率

国内臨床試験(試験A<sup>1)</sup>)では、1年間の継続率は85.0%(95%信頼区間:79.6-90.4)であった。また、装着期間が5年であった2試験(試験D<sup>4)</sup>及びE<sup>5)</sup>)をまとめた累積中止例数は1,227例で、Kaplan-Meier推定による5年間の継続率は、45.3%(95%信頼区間:43.3-47.4)であった。

### 累積中止例数及びKaplan-Meier推定による累積中止率と継続率(海外データを含む)

中止理由	装着期間1年						装着期間5年			
	試験A(n=482)		試験B(n=509)		試験C(n=94)		試験D(n=1,855)		試験E(n=390)	
	累積中止例数	%	累積中止例数	%	累積中止例数	%	累積中止例数	%	累積中止例数	%
出血	16	3.50	14	2.99	4	4.69	165	11.6	22	6.84
他の個人的理由	10	2.24	43	9.05	4	4.56	157	12.3	10	3.50
その他の理由	9	1.93	1	0.20	0	0.00	8	0.78	7	2.06
ホルモンに関連する理由	8	1.79	4	0.87	4	4.95	144	11.4	32	10.2
脱出	7	1.54	25	5.53	1	1.20	87	5.69	10	3.06
疼痛	5	1.05	8	1.80	4	4.53	56	4.47	21	6.68
妊娠	2	0.56	1	0.20	0	0.00	7	0.61	3	1.07
その他の医学的理由	2	0.43	9	1.94	2	2.13	134	9.93	18	6.05
妊娠の計画	2	0.46	1	0.22	0	0.00	185	14.6	38	12.6
PID(骨盤内感染症)	1	0.23	0	0.00	0	0.00	22	1.50	6	1.84
穿孔	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
無月経	0	0.00	0	0.00	0	0.00	92	6.88	3	1.11
総中止例数	62		106		19		1,057		170	
継続率		87.0		79.1		79.8		43.0		56.4

## 11.副作用

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 骨盤内炎症性疾患(PID)(0.2%未満):

発熱、下腹部痛、腔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以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]

#### 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]

#### 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]

#### 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]

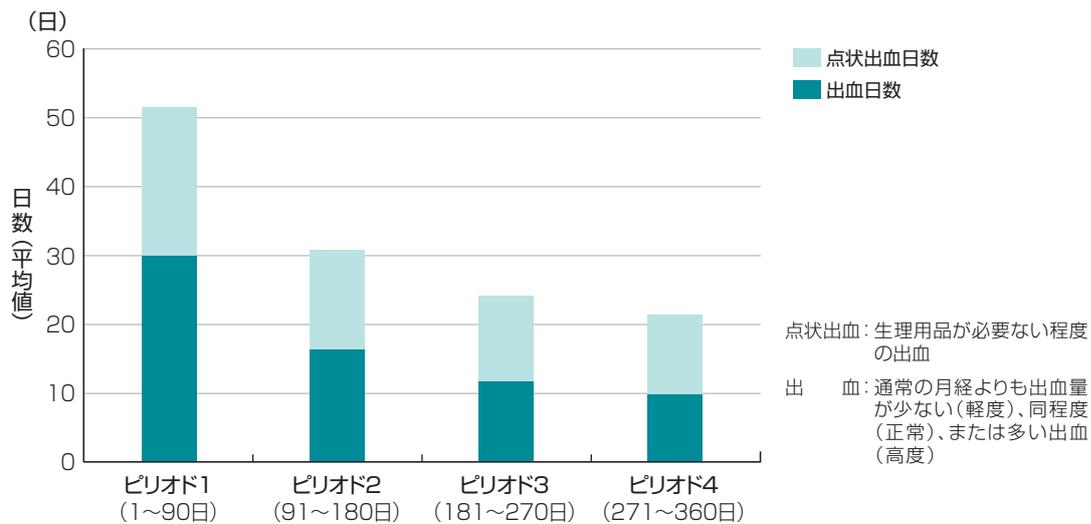
## 2-3. その他の安全性

### 2-3-1. 出血日数の変化<sup>1)</sup>

国内臨床試験(試験A)において、本剤装着後の平均出血日数は、1～90日目で $30.1 \pm 16.6$ 日、91～180日目で $16.2 \pm 13.1$ 日、181～270日目で $11.8 \pm 11.1$ 日、271～360日目で $9.8 \pm 9.6$ 日と日数の経過と共に減少した。

また、平均点状出血日数は、1～90日目で $21.0 \pm 13.2$ 日、91～180日目で $14.2 \pm 10.3$ 日、181～270日目で $12.2 \pm 9.2$ 日、271～360日目で $11.4 \pm 9.1$ 日と日数の経過と共に減少した。

#### 出血/点状出血日数の推移



### 2-3-2. 妊孕性の回復(海外データ)<sup>7)</sup>

本剤又は銅付加子宮内避妊用具(銅付加IUD)を装着した女性のうち、妊娠を計画したために臨床試験を中止した209例[LNG-IUS(ミレーナ)群138例、銅付加IUD群71例]について、除去後2年間の累積妊娠率を調査した。その結果、妊娠が確認された累積妊娠率は、ミレーナ群において12ヵ月後で79.1%、24ヵ月後で86.6%、銅付加IUD群において12ヵ月後で71.2%、24ヵ月後で79.7%であった。

## 2 過多月経(海外データ)

### 試験概要

海外無作為化非盲検実薬対照比較臨床試験<sup>8)</sup>

- 目的：特発性過多月経患者に対するLNG-IUS(ミレーナ)による治療の安全性及び有効性について、MPA(1周期につき10日間連続経口投与)による治療と比較する。
- 対象：18歳以上の特発性過多月経患者\*1 165例
- 方法：LNG-IUS(ミレーナ)装着群\*2(82例)とMPA群\*3(83例)に無作為に割り付け、6周期で評価した。
- 評価項目：主要評価項目：ベースラインから最終評価時の月経血の減少量、治療の有効率\*4  
副次評価項目：月経血の変化量及び月経血の変化率、継続率、出血日数
- 解析計画：ベースラインから治療終了時までの月経血の変化量を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。

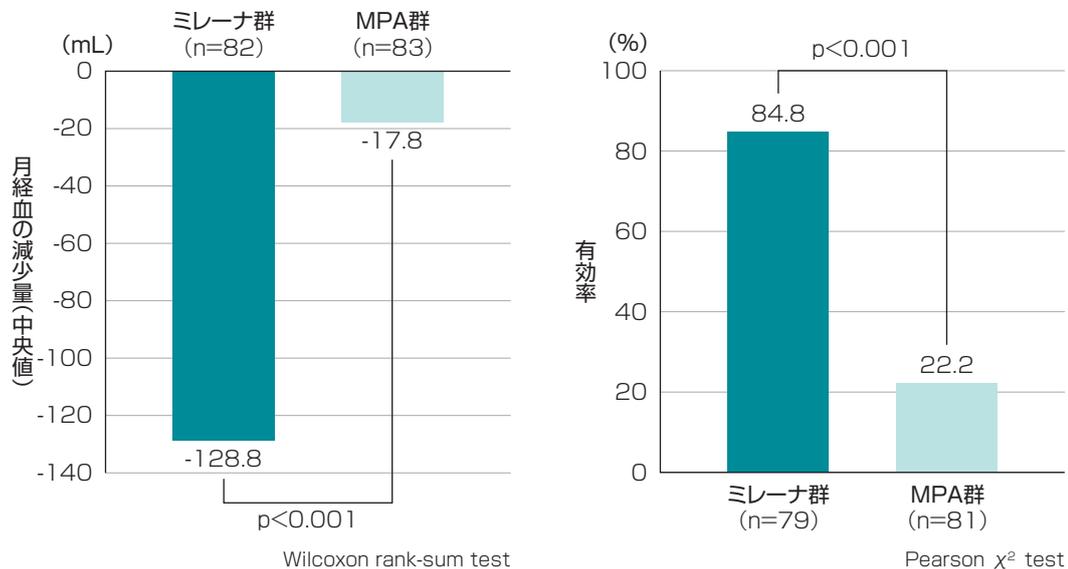
### 主要評価項目：ベースラインからの月経血の減少量及び有効率

LNG-IUS(ミレーナ)装着群\*2及び酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)群注\*3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-128.8mL、-17.8mLであり、両群間に有意な差がみられた。また、治療が有効\*4であった症例の割合は、それぞれ84.8%(67/79例)及び22.2%(18/81例)であり、両群間に有意な差がみられた。

- \*1：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80mL以上  
\*2：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周期として6周期投与  
\*3：各月経周期の16日目から10日間、1日1回10mgを6周期経口投与  
\*4：月経血量が80mL未満で且つベースラインに比べ月経血量が50%以上減少

注：酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)の本邦承認用法・用量  
メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとして、通常成人1日2.5～15mg、1～3回に分割経口投与する。

#### ベースラインからの月経血の減少量及び有効率



承認時評価資料(公知申請への該当性に係る報告書):Kaunitz AM, et al.: Obstet Gynecol. 2010; 116: 625-632より作図  
本研究はシエーリング(現バイエル)の資金提供により行われた。



## 安全性

LNG-IUS(ミレーナ)群に割り付けられた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LNG-IUS(ミレーナ)の使用を中止した。LNG-IUS(ミレーナ)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%)、細菌性膣炎9例(11.3%)、尿路感染症6例(7.5%)であった。LNG-IUS(ミレーナ)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・細菌性膣炎及び子宮頸管炎・過多月経1例、位置異常1例であった。本試験において重篤な有害事象は報告されなかった。

### 有害事象\*

有害事象	ミレーナ群(n=80)	MPA群(n=82)
頭痛	13(16.3)	9(11.0)
卵巣のう胞 <sup>†</sup>	10(12.5)	2(2.4)
細菌性膣炎	9(11.3)	3(3.7)
尿路感染症	6(7.5)	3(3.7)
ざ瘡	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)

MPA: 酢酸メドロキシプロゲステロン

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、本試験に用いた治療に関連しているとは一般的に考えられている。

承認時評価資料(公知申請への該当性に係る報告書):Kaunitz AM, et al.: Obstet Gynecol. 2010; 116: 625-632より作図  
本研究はシエーリング(現バイエル)の資金提供により行われた。

月経困難症は公知申請に基づき承認されました。海外臨床試験に基づき承認されたため、一部承認外のデータが含まれます。ミレーナの本邦における効能又は効果は避妊・過多月経・月経困難症です。

### 3 月経困難症(海外データ)

#### 試験概要

##### 3年間追跡調査<sup>9)</sup>

目的：症候性子宮内膜症患者に対するLNG-IUS(ミレーナ)装着後の3年間の有効性、継続率及び副作用についての検討

対象：腹腔鏡下で子宮内膜症と診断された18~42歳の患者34例(平均年齢31.0±7.2歳)

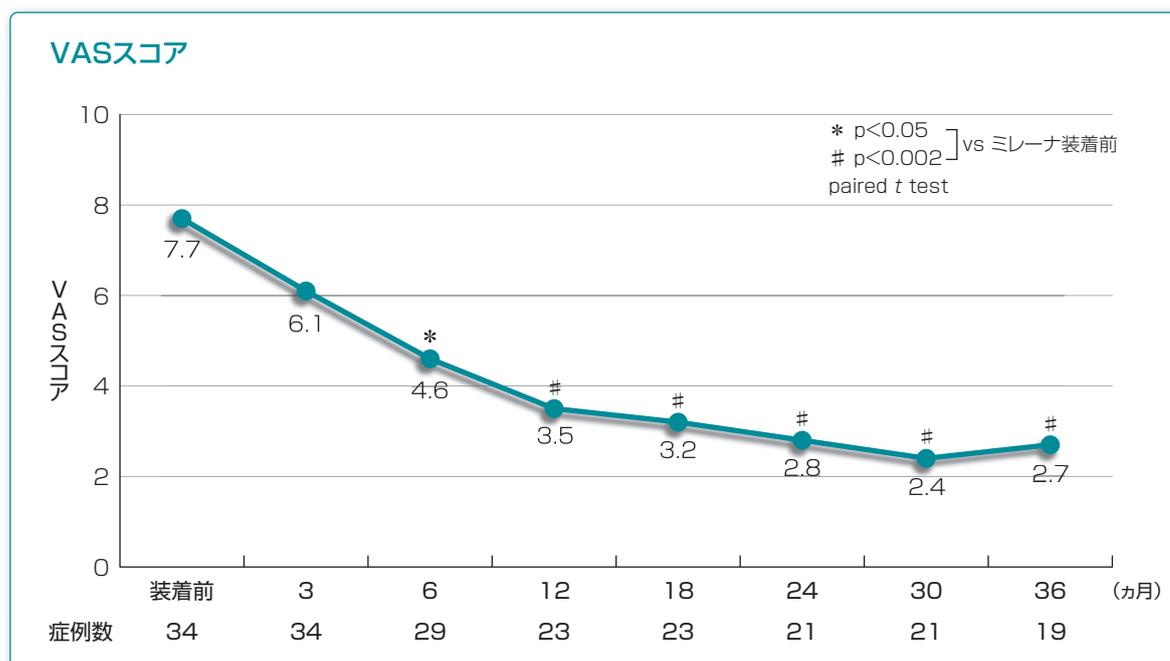
方法：対象患者におけるLNG-IUS(ミレーナ)装着後3年間の有効性、継続率、副作用について検討した。

主要評価項目：患者日誌による副作用、VAS(visual analogue scale)スコア、VRS(verbal rating scale)、月経血量

解析計画：来院時にLNG-IUS(ミレーナ)装着1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後、24ヵ月後、30ヵ月後、36ヵ月後に患者が記録したVAS及びPBACスコアを評価し、LNG-IUS(ミレーナ)装着前からの変化を統計学的に検討した。

#### 主要評価項目:VASスコア

子宮内膜症に伴う骨盤痛をVASスコアにより評価した結果、6ヵ月後より有意な減少が認められ、3年にわたり症状がコントロールされた。



#### 安全性

主な副作用：不正出血5例(14.7%)、片側下腹部痛4例(11.8%)、体重増加3例(8.8%)、ざ瘡、乳房圧痛、性交時のパートナーの不快感各2例(5.9%)、抑うつ1例(2.9%)であった。

投与中止例：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例が中止した。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。

承認時評価資料(公知申請への該当性に係る報告書): Lockhat FB, et al.: Hum Reprod. 2005; 20: 789-793より作図  
本研究はシエーリング(現バイエル)の資金提供により行われた。





# 薬物動態

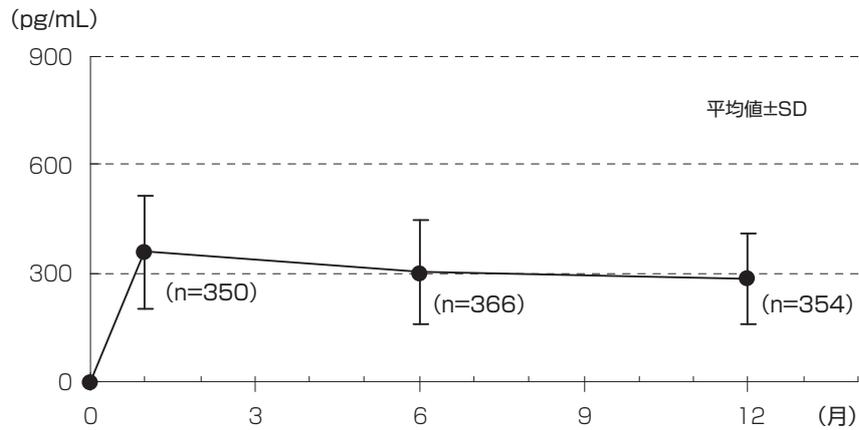
## ① 血中濃度

### 血清中レボノルゲストレル(LNG)濃度<sup>1)</sup>

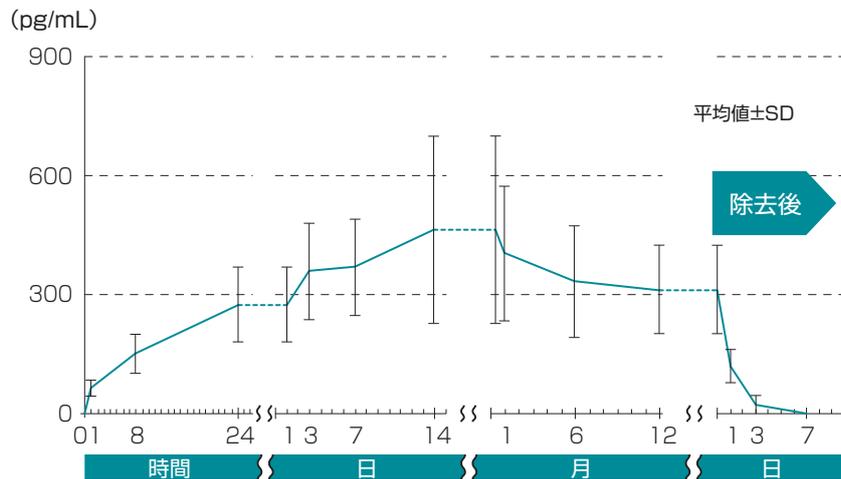
避妊を希望する健康な経産婦482例(20~40歳)を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験における1年間のLNG濃度の変化を検討した結果、装着1ヵ月後の平均血清中LNG濃度は359pg/mL、6ヵ月後で303pg/mL、12ヵ月後で286pg/mLであった。

また、10例を対象に本剤除去7日後までの血清中LNG濃度の変化を検討した結果、除去後3日間で速やかに減少し、除去7日後には血清中にLNGは検出されなかった。

#### 血清中LNG濃度



#### 装着中及び除去7日後までの血清中LNG濃度(n=10)



## 2 分布

### 分布(外国人データ)<sup>10)</sup>

子宮摘出術を予定していた13例を対象に、レボノルゲストレル放出子宮内システム(LNG-IUS)(初期放出速度30 $\mu$ g/日)<sup>注</sup>(n=9)装着群及び経口レボノルゲストレル(LNG)含有製剤(吉草酸エストラジオール2mg+LNG250 $\mu$ g)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。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。

組織		LNG-IUS(平均値 $\pm$ SD)	例数	経口LNG含有製剤(平均値 $\pm$ SD)	例数
血漿		202 $\pm$ 102pg/mL	7	559 $\pm$ 209pg/mL	4
脂肪		1.23 $\pm$ 0.46ng/g	7	4.41 $\pm$ 1.06ng/g	4
子宮筋層	湿重量	2.43 $\pm$ 1.86ng/g	6	1.42 $\pm$ 0.46ng/g	4
	蛋白質	34 $\pm$ 23pg/mg	4	25 $\pm$ 15pg/mg	4
子宮内膜	湿重量	808 $\pm$ 511ng/g	4	3.5ng/g	2
	蛋白質	6,937 $\pm$ 3,126pg/mg	4	44pg/mg	2
卵管	湿重量	1.8ng/g	3	1.7ng/g	2
	蛋白質	17pg/mg	3	19pg/mg	2

## 3 排泄

### 乳汁移行率(外国人データ)<sup>11)</sup>

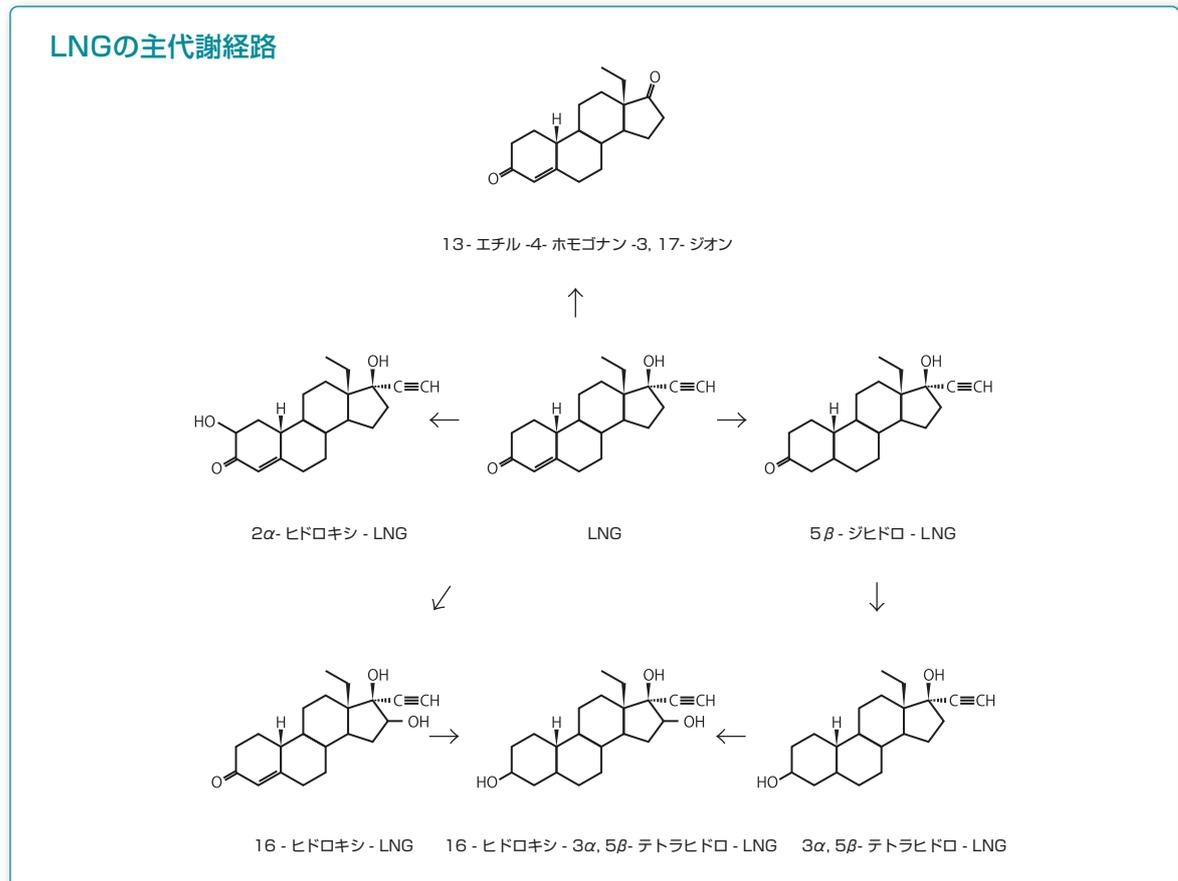
産後6週目からLNG-IUS(初期放出速度10 $\mu$ g/日及び30 $\mu$ g/日注が各5例)を12週間装着した授乳中の外国人女性10例の乳汁中LNG濃度は、平均血漿中濃度(207 $\pm$ 64pg/mL及び235 $\pm$ 87pg/mL)の約1/7~1/4(56 $\pm$ 35pg/mL及び57 $\pm$ 34pg/mL)であり、母親への投与量の約0.1%が母乳を介して乳児に移行すると考えられた。

注:本邦で承認されたLNG-IUSの初期放出速度は20 $\mu$ g/日である。

## 4 代謝

### レボノルゲストレル(LNG)の代謝(外国人データ)<sup>12)</sup>

ヒトでのレボノルゲストレル(LNG)の主要代謝物は、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図のとおりである。



## \* 5 放出速度

### レボノルゲストレルの放出速度(外国人データ)<sup>13)</sup>

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

\*2019年9月改訂(第1版)



## 1 臨床薬理

### 作用機序(海外データ)

#### <避妊>

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テロン作用を示し、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。本剤を装着した健康女性において、装着前及び装着後1年目の月経周期10日目から12日目に子宮内膜生検を行った。その結果、装着前検体は増殖期の形態を示していたが、装着後検体は腺の減少及び脱落膜化が認められた<sup>14)</sup>。本剤の避妊効果は主として上記の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。健康女性をLNG-IUS、銅付加子宮内避妊用具、銅付加子宮内避妊用具から銅を除いたものの3群に割付け、子宮頸管粘液に及ぼす影響を検討したところ、LNG-IUS装着後では装着前に比べて子宮頸管粘液の湿重量の減少が認められた<sup>15)</sup>。

#### <過多月経、月経困難症>

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 非臨床試験

### 1. 子宮内膜に対する影響(サル)<sup>16)</sup>

レボノルゲストレル(LNG)放出速度が $2\mu\text{g}/\text{日}$ 及び $8\mu\text{g}/\text{日}$ のサル用に改変したレボノルゲストレル放出子宮内システム(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。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。

### 2. 子宮頸管粘液に対する影響(ウサギ)<sup>17)</sup>

ウサギにLNG( $0.01\sim 0.1\text{mg}/\text{kg}$ )を8日間皮下投与すると共に、FSHとhCGを投与し排卵を惹起した。排卵日に5,000万~1億個の精子を腔に注入すると共に、右側子宮角は卵巣に近い部分に約5,000万個の精子を注入した。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、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、 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 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はそのプロゲステロ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。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 1 安全性薬理試験

LNGの中樞神経系、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。

試験項目	動物種	投与経路/期間	試験成績
脂質代謝に及ぼす影響 <sup>18),19)</sup>	ラット	s.c./約3週	20 $\mu$ g/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	20mg/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 <sup>18),19),20)</sup>	ラット	p.o./3週間	700 $\mu$ g/ラットでAPTT、 $\alpha_2$ -PI活性に影響なし。
		p.o./14週間	20mg/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 <sup>18)</sup>	ラット	p.o./13日	4mg/kgで血圧、心拍数に影響なし。
	高血圧ラット	s.c./12日	0.3mg/kgでわずかな血圧上昇。
糖代謝に及ぼす影響 <sup>18)</sup>	ラット	s.c./19又は20日	2.5mg/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 $\mu$ g/kg)、イヌ(1mg/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

$\alpha_2$ -PI: $\alpha_2$ -プラスミンインヒビター



## 2 毒性試験

### 単回投与毒性試験<sup>21),22)</sup>

[ラット、サル]

臨床適用経路である子宮内投与においては、レボノルゲストレル(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。

### LNGのLD<sub>50</sub>(mg/kg)

投与経路	動物種		サル <sup>22)</sup>
	ラット <sup>21)</sup>		
	♂	♀	♀
経口	>5,000	>5,000	>250
腹腔内	>5,000	>5,000	—

### 反復投与毒性試験

[ラット、サル]

#### 亜急性毒性試験[ラット]<sup>19)</sup>

ラットにLNGを14週間経口投与した結果、20mg/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。

#### 慢性毒性試験[サル]<sup>23)</sup>

サルにLNG1.0mg/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、赤色腔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微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[サル]<sup>16),24)</sup>

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<sup>16)</sup>。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全く認められなかった。

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<sup>24)</sup>。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、血液を含む腔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。

## 生殖発生毒性試験 [ラット、ウサギ、マウス]

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<sup>25),26)</sup>

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。NG3,000 $\mu$ g/ラット(LNG6mg/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 $\mu$ g/ラット(LNG0.6mg/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<sup>26)</sup>

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すべ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<sup>26),27)</sup>

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、NG1mg/kg群(LNG0.5mg/kgに相当)で、腔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NG1mg/kg(LNG0.5mg/kgに相当)及び0.1mg/kg(LNG0.05mg/kgに相当)と推定された。

## 遺伝毒性試験<sup>28)</sup>

### [*in vivo*又は*in vitro*]

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*遺伝毒性試験ではすべ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。

## がん原性試験

### [サル<sup>24),29)</sup>、イヌ<sup>29)</sup>]

サル9ヵ月間及び1年間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年間周期的経口投与毒性試験では最高用量の0.125mg/kgまでの用量において、サル10年間周期的経口投与毒性試験では1.0mg/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。



化学構造式	
一般的名称	レボノルゲステレル(Levonorgestrel)
化学名	(-)-13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yn-3-one
分子式	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>
分子量	312.45
融点	235~241℃
性状	<p>本品は白色の結晶性の粉末である。</p> <p>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。</p>

## 製剤学的事項

### 製剤の安定性

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	変化なし
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	変化なし
	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	変化なし
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	変化なし
<b>測定項目</b> 性状、放出速度、無菌、含量(HPLC法)、類縁物質(HPLC法)						

# 取扱い上の注意

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）

貯 法：室温保存

有効期間：60ヵ月

## 装着・除去方法

- ミレーナ®52mg（以下、ミレーナ）本体は、専用インサーターにあらかじめ装着された状態で滅菌包装されています。
- ミレーナの装着は、専用インサーターを用いて行ってください。

### 使用時の注意

本剤はエチレンオキサイドガス滅菌されています。

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してください。

また、本剤は滅菌処理したディスポーザブル製品ですので、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でください。

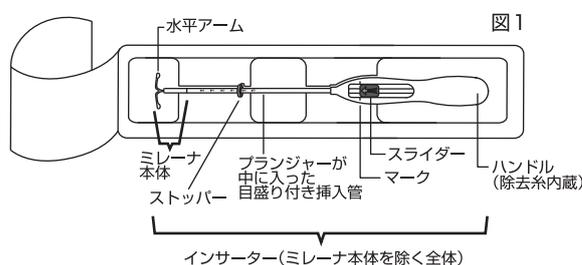
### 装着前の準備

- 1 腔鏡をかけ、腔および子宮口周辺を消毒します。
- 2 子宮把持鉗子で前唇をつかみ、ゆっくりと牽引し、できるだけ子宮腔をまっすぐにします。  
ミレーナの挿入中はこの状態を維持するために、子宮把持鉗子をもそのままの状態に固定します。
- 3 子宮ゾンデを子宮腔に挿入し、子宮頸管及び子宮腔の屈曲方法と長さを測定します。

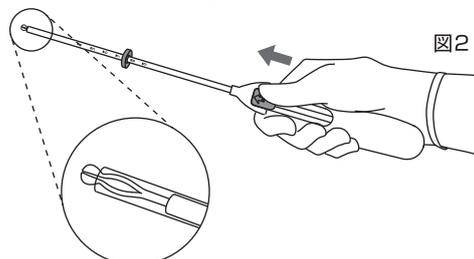
### 装着方法

以下の1～7の操作手順に従って正しく装着してください。

- 1 まず、滅菌包装を開封します（図1）。  
滅菌手袋を装着し、無菌操作にて装着を行ってください。

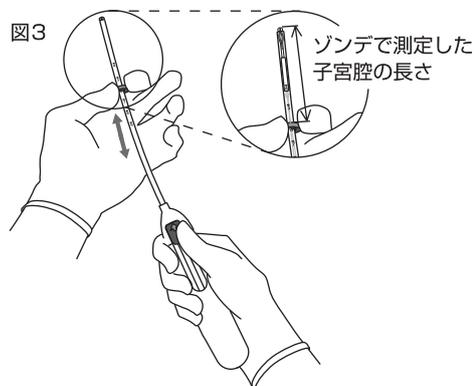


- 2 スライダーを図2の矢印のように一番上まで押し上げ、ミレーナ本体を挿入管内にセットします。

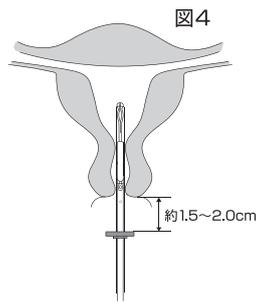


**重要：**このとき、スライダーを決して下方に下げないでください。スライダーを下げてしまうと、ミレーナ本体が挿入管から抜け、元に戻すことができなくなります。

- 3 スライダーを一番上で固定した状態で、ストッパーの上端をあらかじめ測定した子宮腔の長さに合わせて（図3）。

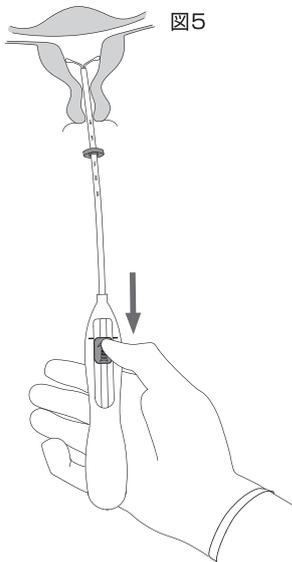


- 4** スライダーが動かないように指でしっかり一番上に固定した状態で、挿入管を子宮口から子宮内に注意深く挿入します。  
子宮底より少し手前で水平アームが開くようにするため、ストッパーが子宮口から約1.5～2cmの位置になるように挿入してください(図4)。

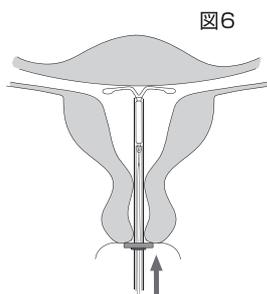


**重要：**このとき、挿入管を無理に押し込まないように注意してください。また、必要な場合には頸管拡張などを行ってください。

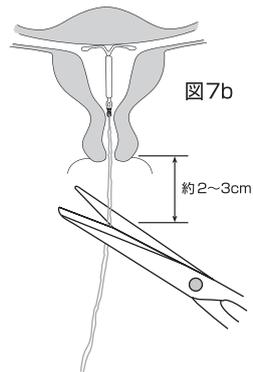
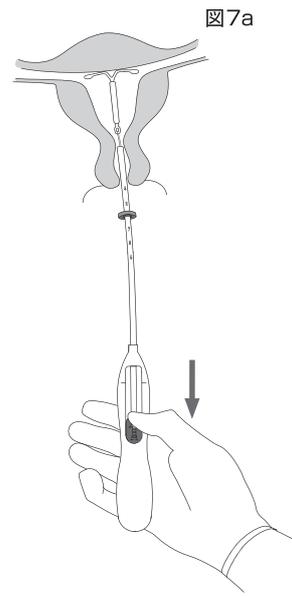
- 5** 図4の状態ですライダーをしっかりと固定したまま、スライダーの上端をマーク位置まで手前に引き下げると、ミレーナ本体の水平アームが子宮内で開きます(図5)。この状態で、水平アームが完全に開くまで5～10秒待ちます。



- 6** スライダーを指で固定した状態でハンドルをしっかり持ち、ストッパーが子宮口に触れるまで、挿入管をゆっくりと押し上げます。このことにより、水平アームが子宮底に達することになります(図6)。



- 7** インサーターをしっかりと固定した状態でスライダーを一番下まで引き下げるとミレーナ本体が挿入管から完全に外に出ます(図7a)。さらに、スライダーを一番下に固定したまま、ゆっくりと挿入管を抜きます。

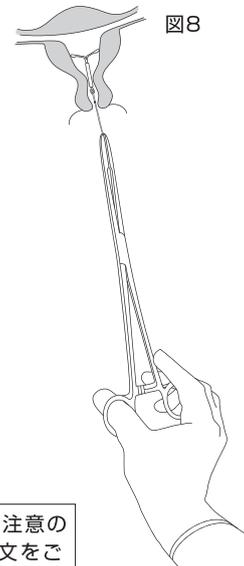


最後に、子宮口から約2～3cm残して除去糸を切ります(図7b)。

**重要：**ミレーナが正しく装着できなかった疑いがある場合には、超音波検査等で装着状況を確認してください。正しい位置に装着できなかった場合にはミレーナを除去してください。除去したミレーナは再使用しないでください。

## 除去方法

ペアン等で除去糸をつかみ、ゆっくりとミレーナを引っ張り出します(図8)。除去糸が見つけれない場合は、子宮頸管内に細いペアン等を挿入して除去糸をつかみ、除去することもできます。それでも除去できないときは、頸管の拡張が必要となります。なお、除去と同時に新しいミレーナを再装着することもできます。



装着・除去に関する使用上の注意の詳細につきましては、電子添文をご参照ください。

# 包装



包装

1個×1

## 関連情報

承認番号	21900AMY00008000
承認年月	2007年1月
薬価基準収載年月	2014年9月(健保等一部限定適用)
販売開始年月	2007年4月
効能又は効果の追加承認年月	2014年6月(過多月経) 2014年11月(月経困難症)
国際誕生年月	1990年5月
再審査期間満了年月	2013年1月(6年間)
再審査結果公表年月	2014年6月
統一商品コード	341105259
バーコード(JANコード)	4987341105259
GS1-RSSコード(販売包装単位)	14987341105256
GS1-RSSコード(調剤包装単位)	04987341305253

### ● 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)。



# 主要文献

1) 承認時評価資料:丸尾猛他: 診療と新薬. 2006; 43: 1157-1174	B035261
2) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料〔海外臨床試験:米国, 1年間〕	B086841
3) 承認時評価資料: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〕	B086842
4) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料〔海外臨床試験:欧州, 5年間〕	B086843
5) 承認時評価資料: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〕	B086844
6) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料:〔臨床試験:妊娠率〕	B131789
7) Andersson K, et al.: Contraception. 1992; 46: 575-584	B034598
8) 承認時評価資料*:Kaunitz AM, et al.: Obstet Gynecol. 2010; 116: 625-632	B068088
9) 承認時評価資料*:Lockhat FB, et al.: Hum Reprod. 2005; 20: 789-793	B035285
10) Nilsson CG, et al.: Clin Endocrinol(Oxf). 1982; 17: 529-536	B035238
11) Heikkila M, et al.: Contraception. 1982; 25: 41-49	B034905
12) 承認時評価資料: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( <i>in vivo</i> )〕	B105718
13) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料〔薬物動態:放出速度(海外データ)〕	B086969
14) Zhu P, et al.: Hum Reprod. 1999; 14: 970-975	B034909
15) Jonsson B, et al.: Contraception. 1991; 43: 447-458	B034913
16) 承認時評価資料: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)〕	B086970
17) 承認時評価資料: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)〕	B086971
18) 承認時評価資料: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〕	B086995
19) 伊東一女他:日獨医報. 1990; 35: 611-627	B022683
20) 溝川達男他:日獨医報. 1991; 36: 509-514	B022921
21) 石田小津枝他:日獨医報. 1990; 35: 601-610	B022685
22) 承認時評価資料: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)〕	B086996
23) 承認時評価資料: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)〕	B086997
24) 承認時評価資料: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)〕	B086998
25) Peterson DL, et al.: Int J Fertil. 1965; 10: 327-332	B026782
26) 承認時評価資料: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)〕	B086999
27) 江角吉造他:薬物療法. 1971; 4: 2003-2015	B025946
28) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料〔毒性試験:遺伝毒性試験( <i>in vivo</i> 又は <i>in vitro</i> )〕	B087000
29) 承認時評価資料:バイエル薬品社内資料〔毒性試験:がん原性試験(サル, イヌ)〕	B087001

※公知申請への該当性に係る報告書

# 製造販売業者の氏名または名称及び住所

## ● 製造販売業者の名称及び住所

### 製造販売元

バイエル薬品株式会社

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

## ● 文献請求先及び問い合わせ先

### 文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

### 製品に関するお問い合わせ先

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)











Bayer

(202309) MRN-0.15 (MX/OP)  
PP-MIR-JP-0369-03-09

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)

資料記号

MRN232802

2023年9月作成