

ミレーナ[®]52mg

(レボノルゲストレル放出子宮内システム)

特定使用成績調査の最終報告

謹啓

時下、先生におかれましては益々ご清祥のこととお喜び申し上げます。
平素は弊社ならびにミレーナ[®]52mg に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

本剤は2014年6月に「過多月経」、11月に「月経困難症」における効能、効果の追加承認を取得し、2015年6月より本剤の使用実態下における安全性・有効性情報の収集を目的として、特定使用成績調査(以下、本調査)を実施してまいりました。

この度、本調査の最終報告として、装着確認症例595例を対象とした最終解析を行いましたので、安全性情報につきましてご報告申し上げます。

有害事象や副作用の発現内容、頻度は、避妊を希望する経産婦を対象とした国内第3相試験、使用成績調査における発現状況と大きな違いが認められませんでした。

本剤装着時期については添付文書に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と記載されておりますが、今回の調査結果より、8日目以降に装着された症例が214例(36.0%)みられました。

また、装着確認症例のうち17例において、子宮筋腫の突出率が10%以上の症例でした。

本剤の「使用の手引き」の記載にありますように、突出率10%以上の粘膜下筋腫については脱出リスクが高くなる可能性があるとしております。

先生方におかれましては、今後とも適正使用を遵守頂きますようお願い申し上げます。

本調査の結果が本剤のさらなる適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

謹白

2020年11月

製造販売後調査等管理責任者

バイエル薬品株式会社

目次

1.	特定使用成績調査の概要	3
2.	解析対象症例	3
2-1.	症例構成	3
2-2.	患者背景	4
3.	原疾患に関する前治療薬及び併用薬	10
4.	本剤装着時の所見	10
4-1.	装着時期(月経開始からの日数)	10
4-2.	装着時の処置	10
4-3.	装着時の痛み	10
4-4.	装着困難症例	11
5.	脱出割合	13
5-1.	時期別の脱出割合	13
5-2.	疾患背景別の脱出割合の推移	13
5-3.	脱出に影響を与える因子の検討	15
6.	本剤の中止理由	17
7.	安全性	18
7-1.	副作用	18
7-2.	重篤な有害事象	20
8.	まとめ	21

1. 特定使用成績調査の概要

過多月経また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)を対象に本剤使用実態下における安全性及び有効性情報の収集を目的として以下の通り実施した。

対象	過多月経また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)
調査方法	中央登録方式
調査予定症例数	600 例
観察期間	本剤の初回装着時より最長 12 ヶ月
登録期間	2015 年 6 月 1 日～2017 年 5 月 31 日
調査期間	2015 年 6 月 1 日～2018 年 5 月 31 日

2. 解析対象症例

2-1. 症例構成

2015 年 6 月 1 日から 2017 年 5 月 31 日までに登録された 600 例のうち本剤の装着が確認された 595 例を安全性解析対象症例とした(図 1)。

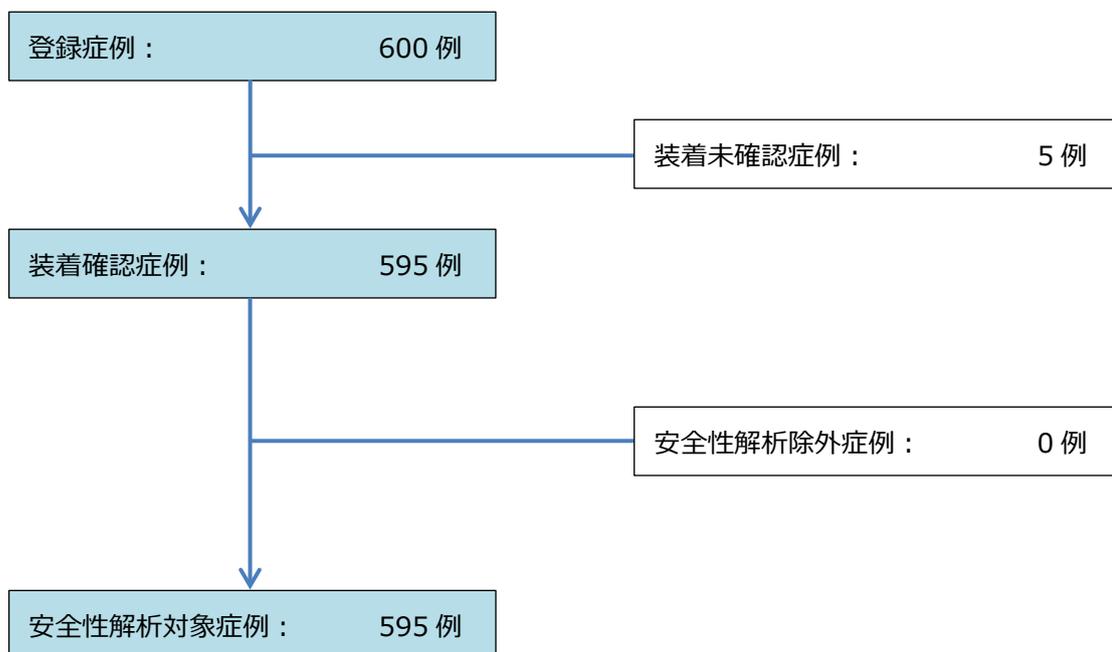


図 1 症例構成図

2-2. 患者背景

安全性解析対象症例 595 例の患者背景を表 1 及び表 2 に示した。装着時の年齢の平均は 41.2 歳で 41 歳～45 歳までが 209 例 (35.13%) であった。体重及び BMI の平均はそれぞれ 56.4kg 及び 22.3kg/m² であった。また子宮腔の長さの平均は 7.53cm であった。

器質的疾患の割合は、子宮腺筋症が 235 例 (39.50%)、子宮筋腫が 183 例 (30.76%)、子宮内膜症が 77 例 (12.94%) であった (表 1)。

本剤の装着目的 (複数回答可) は過多月経 469 例、月経困難症 377 例であり、過多月経と月経困難症の両症状があった例は 251 例であった。過多月経の原因疾患は、子宮腺筋症が 187 例 (31.43%)、子宮筋腫が 161 例 (27.06%)、子宮内膜症が 33 例 (5.55%)、子宮内膜増殖症が 14 例 (2.35%)、その他が 14 例 (2.35%) で、機能性のものは 148 例 (24.87%) であった。月経困難症の原因疾患は、子宮腺筋症が 168 例 (28.24%)、子宮筋腫が 90 例 (15.13%)、子宮内膜症が 63 例 (10.59%)、その他が 2 例 (0.34%) で、機能性のものは 132 例 (22.18%) であった。

妊娠・分娩については、513 例 (86.22%) に妊娠歴があり、うち、1 回の分娩歴のある症例は 104 例 (17.48%)、2 回の分娩歴のある症例は 253 例 (42.52%)、3 回以上の分娩歴のある症例は 116 例 (19.50%) であった。

手術歴のある症例は 186 例 (31.26%) であり、その対象疾患は子宮内膜症が 46 例 (7.73%)、子宮筋腫が 37 例 (6.22%)、子宮腺筋症が 6 例 (1.01%)、その他 (帝王切開、虫垂炎等) が 114 例 (19.16%) であった (複数回答可)。

表 1 患者背景 1

項目		安全性解析対象症例 (%) (n=595)
年齢(歳)	20歳未満	0 (0.00)
	20-25歳	12 (2.02)
	26-30歳	23 (3.87)
	31-35歳	53 (8.91)
	36-40歳	152 (25.55)
	41-45歳	209 (35.13)
	46-50歳	133 (22.35)
	51-55歳	11 (1.85)
	56歳以上	0 (0.00)
	不明	2 (0.34)
体重(kg)	平均	56.4
	中央値	54.0
BMI(kg/m ²)	平均	22.3
	中央値	21.2
子宮腔の長さ(cm)	平均	7.53
	中央値	7.30
器質性疾患* (複数回答可)	子宮腺筋症	235 (39.50)
	子宮筋腫	183 (30.76)
	子宮内膜症	77 (12.94)
本剤の装着目的* (複数回答可)	過多月経	469 (78.82)
	子宮筋腫	161 (27.06)
	子宮腺筋症	187 (31.43)
	子宮内膜症	33 (5.55)
	子宮内膜増殖症	14 (2.35)
	その他	14 (2.35)
	月経困難症	377 (63.36)
	子宮筋腫	90 (15.13)
	子宮腺筋症	168 (28.24)
	子宮内膜症	63 (10.59)
	子宮内膜増殖症	0 (0.00)
	その他	2 (0.34)

*重複あり

表 1 患者背景 1 (続き)

項目		安全性解析対象症例 (%) (n=595)
妊娠歴	なし	81 (13.61)
	あり	513 (86.22)
分娩 (妊娠歴「あり」のみ)	なし	30 (5.04)
	1回	104 (17.48)
	2回	253 (42.52)
	3回以上	116 (19.50)
分娩形式	経膈分娩	405 (68.07)
	帝王切開	89 (14.96)
手術歴	なし	406 (68.24)
	あり	186 (31.26)
ありの内訳 (手術理由*) (複数回答可)	子宮内膜症	46 (7.73)
	子宮腺筋症	6 (1.01)
	子宮筋腫	37 (6.22)
	その他 (帝王切開含む)	114 (19.16)
過去1年以内の薬物療法歴	なし	328 (55.13)
	あり	265 (44.54)

*重複あり

表 2 患者背景 2

項目		安全性解析対象症例 (%)
全体		595
子宮・卵巣検査所見 (本剤装着前)		77 (12.94)
子宮内膜症 あり	診断方法	超音波
		MRI
		腹腔鏡
卵巣チョコレート嚢胞		35 (5.88)
右側	なし	あり
		12 (2.02)
		20 (3.36)
個数	症例数	平均
		標準偏差
		20
		1.4
		1.1
左側	なし	あり
		9 (1.51)
		24 (4.03)
個数	症例数	平均
		標準偏差
		21
		1.3
		0.6
最大嚢胞の大きさ	症例数	平均
		標準偏差
		35
		2.87
		1.60
長径 (cm)	症例数	平均
		標準偏差
		26
		6.95
		7.20
近似楕円面積 (cm ²)	症例数	平均
		標準偏差
		26
		6.95
		7.20
腹膜		19 (3.19)
	表在性	10 (1.68)
	深在性	8 (1.34)
Douglas 窩閉鎖		23 (3.87)
	一部	14 (2.35)
	完全	8 (1.34)
その他		11 (1.85)

表 2 患者背景 2 (続き)

項目			安全性解析対象症例 (%)
全体			595
子宮・卵巣検査所見 (本剤装着前)			183 (30.76)
子宮筋腫 あり	診断方法	超音波	155 (26.05)
		MRI	24 (4.03)
		腹腔鏡	0 (0.00)
筋腫核個数	症例数		143
	平均		2.1
	標準偏差		1.8
漿膜下筋腫	長径 (cm)	症例数	57
		平均	3.25
		標準偏差	1.65
	短径 (cm)	症例数	47
		平均	2.75
		標準偏差	1.33
筋層内筋腫	長径 (cm)	症例数	121
		平均	3.45
		標準偏差	1.85
	短径 (cm)	症例数	96
		平均	2.98
		標準偏差	1.61
粘膜下筋腫	長径 (cm)	症例数	20
		平均	2.50
		標準偏差	1.52
	短径 (cm)	症例数	14
		平均	2.09
		標準偏差	1.49
突出率 (%)	症例数	17	
	平均	39.61	
	標準偏差	26.01	

表 2 患者背景 2 (続き)

項目			安全性解析対象症例 (%)
全体			595
子宮・卵巣検査所見			235 (39.50)
(本剤装着前) 子宮腺筋症 あり	診断方法	超音波	187 (31.43)
		MRI	60 (10.08)
		腹腔鏡	0 (0.00)
病変の性状	diffuse		154 (25.88)
	focal		56 (9.41)
最大筋層厚 (mm)	症例数		170
	平均		32.37
	標準偏差		11.82
子宮腺筋症の 腺筋腫最大径 (mm)	症例数		97
	平均		38.19
	標準偏差		18.11
子宮内膜厚 (mm)	症例数		152
	平均		7.69
	標準偏差		6.78
Junctional zone の	なし		138 (23.19)
	あり		17 (2.86)
限局性肥厚 (mm)	症例数		16
	平均		20.59
	標準偏差		11.82
子宮サイズ	左右径 (cm)	症例数	113
		平均	6.27
		標準偏差	1.32
	長軸径 (cm)	症例数	180
		平均	8.65
		標準偏差	1.74
	前後径 (cm)	症例数	155
		平均	5.61
		標準偏差	1.34
	子宮容積 (cm ³)	症例数	105
		平均	174.99
		標準偏差	114.82

3. 原疾患に関する前治療薬及び併用薬

本剤装着前1年以内に薬物療法を行っていた症例は265例(44.54%)であった。その内訳を表3に示す。また本剤装着後も継続使用された薬剤について表4に示した。

表3 本剤装着前1年以内の使用薬剤

(n=595)

薬剤名(複数回答可)	症例数(%)
エストロゲン単剤	4 (0.67)
エストロゲン・プロゲステロン配合剤	107 (17.98)
黄体ホルモン単剤	51 (8.57)
GnRH アゴニスト製剤	52 (8.74)
ダナゾール	1 (0.17)
その他	90 (15.13)

表4 本剤装着後継続使用された薬剤

(n=595)

薬剤名(複数回答可)	症例数(%)
エストロゲン単剤	0 (0.00)
エストロゲン・プロゲステロン配合剤	11 (1.85)
黄体ホルモン単剤	13 (2.18)
GnRH アゴニスト製剤	0 (0.00)
ダナゾール	0 (0.00)
その他	62 (10.42)

4. 本剤装着時の所見

4-1. 装着時期(月経開始からの日数)

本剤装着時における月経開始からの日数は、1-7日目が250例(42.02%)、8日目以降が214例(35.97%)、不明が131例(22.02%)であった。

4-2. 装着時の処置

本剤装着時の処置については、頸管拡張器の使用が141例(23.70%)、局所麻酔が4例(0.67%)、その他が45例(7.56%)であった(複数回答可)。処置をしなかったのは423例(71.09%)であった。

4-3. 装着時の痛み

本剤装着時に痛みを感じた症例は121例(20.34%)、痛みを感じなかった症例は474例(79.66%)であった。その内訳について表5に示した。

表 5 装着時の痛みとその患者背景

患者背景		装着時の痛み	
		なし 症例数 (%)	あり 症例数 (%)
全体 (n=595)		474 (79.66)	121 (20.34)
装着時の処置 (複数回答可)	なし	352 (83.22)	71 (16.78)
	頸管拡張器使用	100 (70.92)	41 (29.08)
	局所麻酔	2 (50.00)	2 (50.00)
	その他	35 (77.78)	10 (22.22)
診断名(本剤の装着目的) (複数回答可)	過多月経	370 (78.89)	99 (21.11)
	月経困難症	295 (78.25)	82 (21.75)
年齢	20歳未満	0 (0.00)	0 (0.00)
	20-25歳	11 (91.67)	1 (8.33)
	26-30歳	22 (95.65)	1 (4.35)
	31-35歳	44 (83.02)	9 (16.98)
	36-40歳	112 (73.68)	40 (26.32)
	41-45歳	171 (81.82)	38 (18.18)
	46-50歳	104 (78.20)	29 (21.80)
	51-55歳	9 (81.82)	2 (18.18)
	56歳以上	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明	1 (50.00)	1 (50.00)
装着時期	月経開始後1日-3日	25 (80.65)	6 (19.35)
	4日-6日	116 (70.30)	49 (29.70)
	7日	45 (83.33)	9 (16.67)
	8日-10日	77 (79.38)	20 (20.62)
	11日-13日	38 (90.48)	4 (9.52)
	14日-16日	21 (84.00)	4 (16.00)
	17日以上	44 (88.00)	6 (12.00)
	不明	108 (82.44)	23 (17.56)
装着したミレーナの インサーターの種類	新型インサーター	48 (76.19)	15 (23.81)
	旧型インサーター	426 (80.08)	106 (19.92)
妊娠歴	なし	57 (70.37)	24 (29.63)
	あり	416 (81.09)	97 (18.91)
分娩歴 (妊娠歴「あり」の場合)	なし	23 (76.67)	7 (23.33)
	1回以上	383 (80.97)	90 (19.03)
経膈分娩	なし	49 (72.06)	19 (27.94)
	あり	334 (82.47)	71 (17.53)

4-4. 装着困難症例

医師により本剤の装着が困難とされた症例は31例(5.21%)、本剤の装着が容易とされた症例は564例(94.79%)であった。その内訳については表6に示した。

表 6 装着操作の難易とその患者背景

患者背景		装着操作の難易	
		容易 症例数 (%)	困難 症例数 (%)
全体 (n=595)		564 (94.79)	31 (5.21)
装着時の処置 (複数回答可)	なし	409 (96.69)	14 (3.31)
	頸管拡張器使用	125 (88.65)	16 (11.35)
	局所麻酔	4 (100.00)	0 (0.00)
	その他	43 (95.56)	2 (4.44)
診断名 (本剤の装着目的) (複数回答可)	過多月経	444 (94.67)	25 (5.33)
	月経困難症	356 (94.43)	21 (5.57)
年齢	20歳未満	0 (0.00)	0 (0.00)
	20-25歳	12 (100.00)	0 (0.00)
	26-30歳	22 (95.65)	1 (4.35)
	31-35歳	49 (92.45)	4 (7.55)
	36-40歳	147 (96.71)	5 (3.29)
	41-45歳	201 (96.17)	8 (3.83)
	46-50歳	121 (90.98)	12 (9.02)
	51-55歳	10 (90.91)	1 (9.09)
	56歳以上	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明	2 (100.00)	0 (0.00)
装着時期	月経開始後 1日-3日	31 (100.00)	0 (0.00)
	4日-6日	159 (96.36)	6 (3.64)
	7日	50 (92.59)	4 (7.41)
	8日-10日	91 (93.81)	6 (6.19)
	11日-13日	39 (92.86)	3 (7.14)
	14日-16日	23 (92.00)	2 (8.00)
	17日以上	46 (92.00)	4 (8.00)
	不明	125 (95.42)	6 (4.58)
装着したミレーナの インサーターの種類	新型インサーター	62 (98.41)	1 (1.59)
	旧型インサーター	502 (94.36)	30 (5.64)
妊娠歴	なし	73 (90.12)	8 (9.88)
	あり	490 (95.52)	23 (4.48)
分娩歴 (妊娠歴「あり」の場合)	なし	26 (86.67)	4 (13.33)
	1回以上	454 (95.98)	19 (4.02)
経膈分娩	なし	64 (94.12)	4 (5.88)
	あり	390 (96.30)	15 (3.70)

5. 脱出割合

5-1. 時期別の脱出割合

装着確認症例 595 例における、装着 12 ヶ月までの累積脱出割合は 8.7% (52/595 例) であった。装着 3 ヶ月までの月ごとの脱出割合及び装着 12 ヶ月までの 3 ヶ月ごとの脱出割合を図 2 に示した。

装着 3 ヶ月までの月別の脱出割合は 0.7% (4 例) ～1.0% (6 例) であった。装着 12 ヶ月までの 3 ヶ月ごとの脱出割合は、0～3 ヶ月未満で 2.5% (15 例)、3～6 ヶ月未満で 2.5% (15 例)、6～9 ヶ月未満で 2.2% (13 例) 及び 9～12 ヶ月未満で 1.5% (9 例) であった。

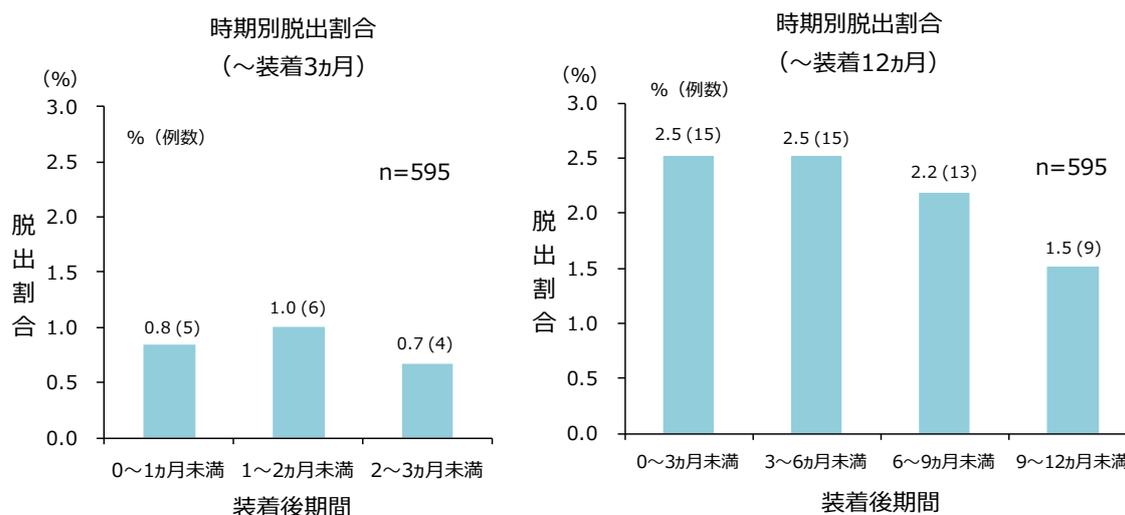


図 2 時期別の脱出割合

5-2. 疾患背景別の脱出割合の推移

脱出例の症例背景を表 8 に示した。

「子宮病変あり（子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症）」、「子宮病変なし（機能性過多月経、機能性月経困難症）」、「診断別（過多月経、月経困難症）」の累積脱出割合の推移を図 3 に示す。

子宮病変ありの症例では、累積脱出割合は子宮筋腫及び子宮腺筋症ではほぼ同様の推移（2.7～13.2%の範囲）、子宮内膜症では各時点ともに累積脱出割合はやや低く推移した（0～7.8%の範囲）。一方、子宮病変なしの症例では、子宮病変ありの症例に比べて累積脱出割合は低く推移した（0.8～4.1%の範囲）。

診断別の累積脱出割合はいずれの診断でも 1.6～9.8%の範囲で推移し、診断別で大きな違いはみられなかった。

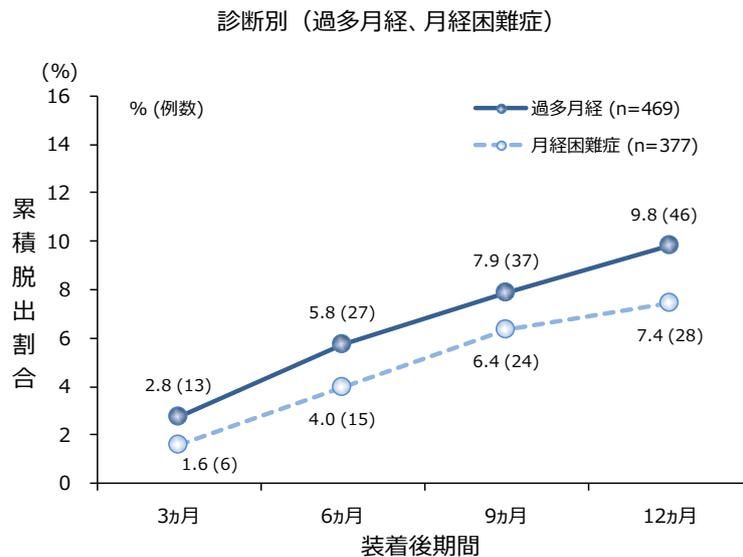
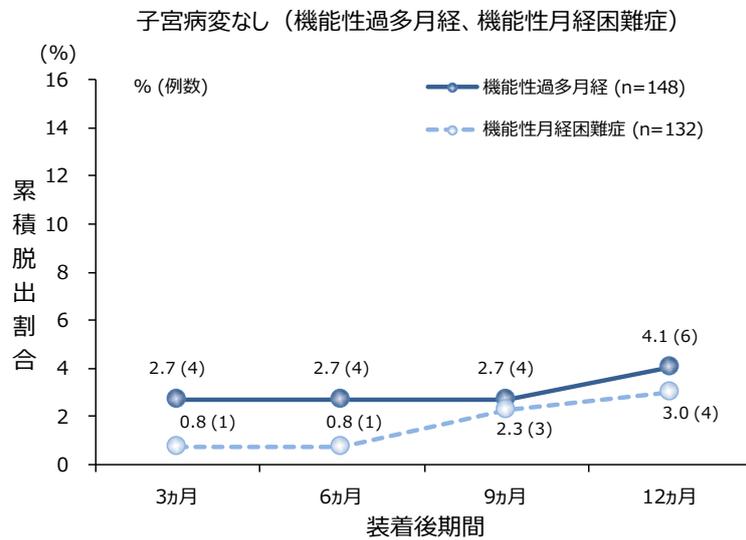
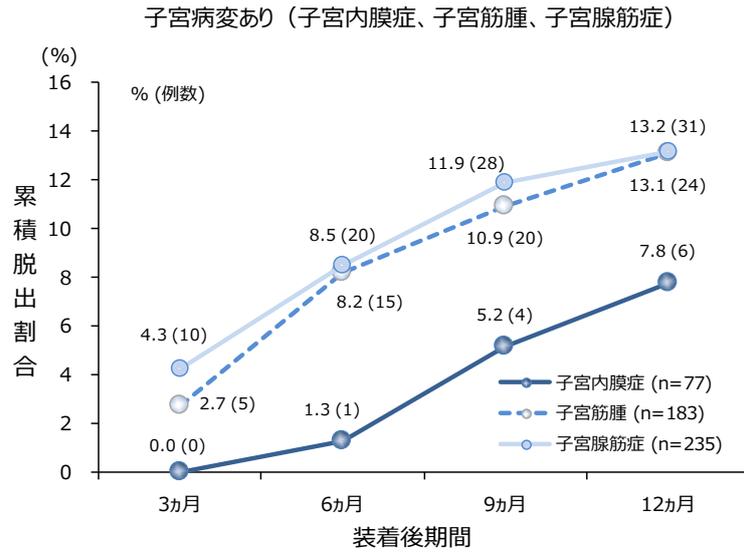


図 3 疾患背景別の脱出割合の推移

5-3. 脱出に影響を与える因子の検討

脱出に影響を与える因子について、多変量解析を用いて検討した結果を表 7 及び図 4 に示した。BMI が 25kg/m² 以上、子宮腺筋症を有する、子宮腔が 8cm 以上の患者において、それぞれオッズ比は 2.43 (95%信頼区間 1.20-4.89)、2.34 (95%信頼区間 1.19-4.59)、3.08 (95%信頼区間 1.54-6.16) であった。

表 7 脱出に影響を与える因子の検討

- ・症例数：478 例、脱出：43 例、使用割合：80.34%
- ・ロジスティック回帰分析で装着時の BMI*、年齢、疾患（子宮腺筋症*、子宮筋腫の有無）、子宮腔長*を同時に解析した。*：変数増減法、有意水準 5%で有意

項目（評価 vs 基準）	調整した解析			
	オッズ比	オッズ比の 95%信頼区間		p 値
		下限	上限	
BMI (kg/m ²) : 25 以上 vs 25 未満	2.43	1.20	4.89	p=0.013
子宮腺筋症 : あり vs なし	2.34	1.19	4.59	p=0.013
子宮腔 : 8cm 以上 vs 8cm 未満	3.08	1.54	6.16	p=0.002
子宮筋腫 : あり vs なし	1.32	0.64	2.69	p=0.450
年齢 : 41 歳以上 vs 41 歳未満	1.93	0.89	4.16	p=0.096

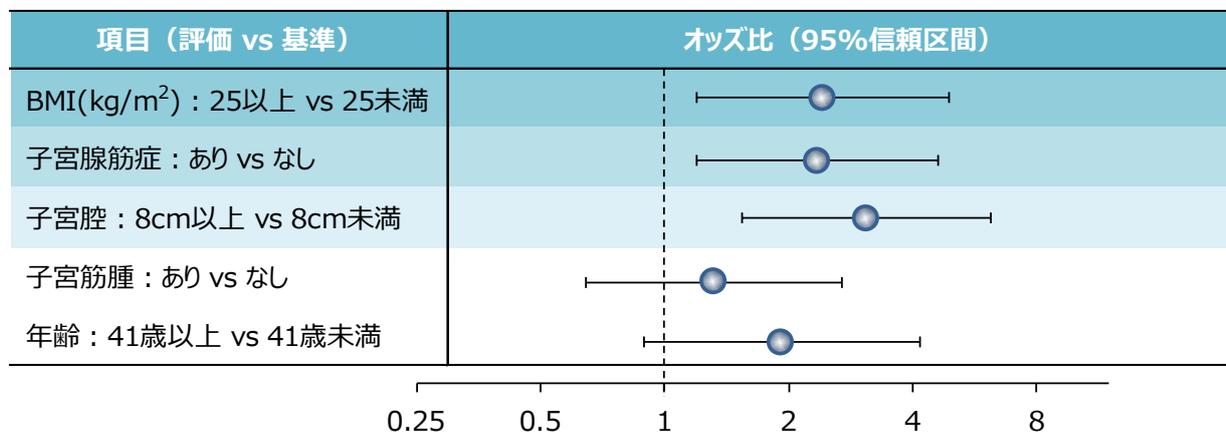


図 4 脱出に影響を与える因子のオッズ比

表 8 脱出例の症例背景

症例 注1)	装着 難易	子宮腔 の長さ (cm)	過多 月経	月経 困難症	装着時期 (月経開始 からの日数)	装着前処置	腺筋症 有無	筋腫 有無	内膜症 有無	出産歴	年齢 (歳)	装着～ 脱出まで の日数 ^{注2)}
1	容易	4.3	あり	あり	12	頸管拡張器使用	あり	あり	なし	2回	44	不明
2	容易	8	あり	あり	8	その他(内服注射)	あり	あり	なし	2回	41	180
3	容易	8	あり	あり	8	処置なし	あり	あり	なし	2回	48	99
4	容易	8.5	あり	あり	26	処置なし	あり	あり	なし	3回以上	45	132
5	容易	7	あり	あり	5	処置なし	あり	あり	なし	2回	38	130, 306*
6	容易	11	あり	あり	5	頸管拡張器使用	あり	なし	あり	2回	45	281
7	容易	7	あり	あり	7	頸管拡張器使用、 その他(静麻下操作)	あり	なし	なし	2回	32	不明
8	容易	9	あり	あり	—	頸管拡張器使用、 その他(静麻下挿入)	あり	なし	なし	1回	40	不明
9	容易	6.5	あり	あり	4	処置なし	あり	なし	なし	2回	43	不明
10	困難	8.6	あり	あり	5	頸管拡張器使用	あり	なし	なし	3回以上	48	300
11	容易	9	あり	あり	12	その他 (ボルタレン坐薬)	あり	なし	なし	—	46	不明
12	容易	9	あり	あり	10	処置なし	あり	なし	なし	なし	44	106, 307*
13	容易	7.1	あり	あり	17	処置なし	あり	なし	なし	2回	47	43
14	容易	7	あり	あり	—	処置なし	あり	なし	なし	1回	40	不明
15	容易	8	あり	あり	—	処置なし	あり	なし	なし	なし	45	5
16	容易	8	あり	あり	30	頸管拡張器使用、 その他(静脈麻酔)	なし	あり	あり	—	40	171
17	容易	9.6	あり	あり	3	頸管拡張器使用	なし	あり	なし	2回	43	不明
18	容易	8.5	あり	あり	11	局所麻酔、その他(アト ロピン硫酸塩筋注、ボ ルタレンサポ 50mg 使 用、ロキソニン 60mg1T、 ブチルスコポラミン 10mg1T、レバミピド 100mg1T 内服)	なし	あり	なし	なし	38	92
19	容易	8.5	あり	あり	10	処置なし	なし	あり	なし	3回以上	47	20
20	容易	7.5	あり	あり	18	処置なし	なし	なし	あり	—	41	不明
21	容易	9	あり	あり	—	処置なし	なし	なし	なし	3回以上	36	不明
22	容易	7	あり	あり	9	頸管拡張器使用	なし	なし	なし	1回	38	29
23	容易	8.5	あり	なし	25	その他 (硫酸アトロピン)	あり	あり	あり	3回以上	39	188
24	容易	8.5	あり	なし	9	頸管拡張器使用	あり	あり	なし	なし	44	30
25	容易	6	あり	なし	9	頸管拡張器使用	あり	あり	なし	—	44	63, 114*
26	容易	9	あり	なし	6	頸管拡張器使用、その 他(インゾール 3cc)	あり	あり	なし	3回以上	40	20
27	容易	9	あり	なし	—	処置なし	あり	あり	なし	1回	46	不明
28	容易	8	あり	なし	7	処置なし	あり	あり	なし	1回	45	62, 不明*
29	容易	10.5	あり	なし	12	頸管拡張器使用	あり	なし	なし	3回以上	52	不明, 不明*
30	容易	8.5	あり	なし	—	処置なし	あり	なし	なし	3回以上	43	123
31	容易	8.9	あり	なし	6	頸管拡張器使用	あり	なし	なし	3回以上	46	不明
32	容易	8	あり	なし	5	処置なし	あり	なし	なし	2回	34	27
33	容易	11	あり	なし	7	処置なし	あり	なし	なし	1回	41	不明
34	容易	7	あり	なし	5	処置なし	あり	なし	なし	1回	44	277

表 8 脱出例の症例背景 (続き)

症例 注1)	装着 難易	子宮腔 の長さ (cm)	過多 月経	月経 困難症	装着時期 (月経開始 からの日数)	装着前処置	腺筋症 有無	筋腫 有無	内膜症 有無	出産歴	年齢 (歳)	装着～ 脱出まで の日数 ^{注2)}
35	容易	8	あり	なし	7	処置なし	なし	あり	あり	3回以上	48	不明
36	容易	8.5	あり	なし	9	頸管拡張器使用	なし	あり	なし	1回	42	不明
37	容易	4	あり	なし	10	処置なし	なし	あり	なし	3回以上	45	不明
38	容易	7.5	あり	なし	11	頸管拡張器使用	なし	あり	なし	—	47	127
39	容易	7	あり	なし	13	頸管拡張器使用、 その他(フェンタニール、 ディプリバン)	なし	あり	なし	2回	38	183
40	容易	8.5	あり	なし	6	処置なし	なし	あり	なし	2回	53	不明
41	容易	9	あり	なし	11	処置なし	なし	あり	なし	2回	46	不明
42	容易	10	あり	なし	8	処置なし	なし	あり	なし	2回	47	257
43	容易	7	あり	なし	—	処置なし	なし	あり	なし	—	43	不明
44	容易	4	あり	なし	5	頸管拡張器使用	なし	なし	なし	2回	42	不明, 不明*
45	容易	7	あり	なし	11	処置なし	なし	なし	なし	2回	47	不明
46	容易	6	あり	なし	6	処置なし	なし	なし	なし	2回	42	34
47	困難	7.5	あり	なし	20	頸管拡張器使用	なし	なし	なし	2回	44	不明
48	容易	7	あり	なし	9	処置なし	なし	なし	なし	1回	43	不明
49	容易	9	なし	あり	—	処置なし	あり	あり	なし	1回	39	66
50	容易	—	なし	あり	7	頸管拡張器使用	あり	なし	なし	2回	47	214
51	容易	—	なし	あり	11	処置なし	あり	なし	なし	—	40	55, 91*
52	容易	8	なし	あり	—	処置なし	あり	なし	なし	2回	45	不明
53	容易	5.7	なし	あり	20	処置なし	なし	なし	あり	2回	39	192
54	容易	8	なし	あり	—	処置なし	なし	なし	なし	3回以上	46	不明

注1) 症例1～22: 過多月経あり＋月経困難症あり、症例23～48: 過多月経のみあり、症例49～54: 月経困難症のみあり

注2) *: 2回脱出

6. 本剤の中止理由

中止・継続の情報が得られた580例のうち、中止症例は66例(11.38%)であった。中止理由は、有害事象の発現26例(4.48%)、他治療への変更25例(4.31%)、効果不十分17例(2.93%)、来院せず(転院等)1例(0.17%)であった。中止時期別の中止理由については表9に示した。

表 9 中止理由

(n=580)

	合計 例数(%)	時期別			
		装着0-1ヵ月後 例数(%)	装着2-3ヵ月後 例数(%)	装着4-6ヵ月後 例数(%)	装着7-12ヵ月後 例数(%)
中止症例(合計) (以下中止理由)	66 (11.38)	13 (2.49)	11 (2.68)	25 (6.33)	17 (4.23)
有害事象の発現	26 (4.48)	7 (1.34)	4 (0.97)	8 (2.03)	7 (1.74)
効果不十分	17 (2.93)	0 (0.00)	3 (0.73)	10 (2.53)	4 (1.00)
来院せず(転院等)	1 (0.17)	1 (0.19)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
他治療への変更	25 (4.31)	5 (0.96)	6 (1.46)	10 (2.53)	4 (1.00)
その他	13 (2.24)	1 (0.19)	1 (0.24)	6 (1.52)	5 (1.24)

(複数回答可)

7. 安全性

7-1. 副作用

本調査における副作用の発現状況を表 10 に示した。安全性解析対象症例 595 例のうち、355 例 (59.66%) に 576 件の副作用が認められた。2 件以上認められた副作用は、不正子宮出血 291 例 (48.91%)、処置による疼痛 84 例 (14.12%)、卵巣嚢胞 37 例 (6.22%)、疼痛 25 例 (4.20%)、下腹部痛 18 例 (3.03%)、腹痛 16 例 (2.69%)、医療機器圧出 10 例 (1.68%)、月経過多 7 例 (1.18%)、医療機器位置異常 6 例 (1.01%)、貧血、処置による出血各 5 例 (0.84%)、子宮平滑筋腫、失神寸前の状態、無月経各 4 例 (0.67%)、骨盤内炎症性疾患、月経困難症、子宮内膜症、膣分泌物、腺筋症、体重増加各 3 例 (0.50%)、子宮内膜炎、細菌性外陰膣炎、浮動性めまい、背部痛、乳房不快感各 2 例 (0.34%) であった。

疼痛 25 例の具体的な部位については不明であった。

表 10 本調査における副作用の発現状況

	特定使用成績調査
調査施設数	83
調査症例数	595
副作用等の発現症例数	355
副作用等の発現件数	576
副作用等の発現症例割合	59.66%
副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)割合(%)
感染症および寄生虫症	10 (1.68)
子宮頸管炎	1 (0.17)
子宮内膜炎	2 (0.34)
骨盤内炎症性疾患	3 (0.50)
腹膜炎	1 (0.17)
膣感染	1 (0.17)
外陰部膣カンジダ症	1 (0.17)
細菌性外陰膣炎	2 (0.34)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	6 (1.01)
腫瘍疼痛	1 (0.17)
子宮平滑筋腫	4 (0.67)
卵巣新生物	1 (0.17)
血液およびリンパ系障害	5 (0.84)
貧血	5 (0.84)
精神障害	2 (0.34)
うつ病	1 (0.17)
不眠症	1 (0.17)
神経系障害	8 (1.34)
浮動性めまい	2 (0.34)
頭痛	1 (0.17)
片頭痛	1 (0.17)
失神寸前の状態	4 (0.67)
血管障害	1 (0.17)
ほてり	1 (0.17)

表 10 本調査における副作用の発現状況 (続き)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)割合(%)
胃腸障害	35 (5.88)
腹部不快感	1 (0.17)
腹痛	16 (2.69)
下腹部痛	18 (3.03)
下痢	1 (0.17)
悪心	1 (0.17)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.34)
背部痛	2 (0.34)
生殖系および乳房障害	305 (51.26)
無月経	4 (0.67)
月経困難症	3 (0.50)
子宮内膜症	3 (0.50)
閉経期症状	1 (0.17)
月経過多	7 (1.18)
不規則月経	1 (0.17)
不正子宮出血	291 (48.91)
卵巣嚢胞	37 (6.22)
卵巣嚢胞破裂	1 (0.17)
骨盤痛	1 (0.17)
早発閉経	1 (0.17)
月経前症候群	1 (0.17)
子宮痛	1 (0.17)
膣分泌物	3 (0.50)
乳房不快感	2 (0.34)
腺筋症	3 (0.50)
性器出血	1 (0.17)
卵巣出血	1 (0.17)
卵胞成熟遅延	1 (0.17)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (4.71)
倦怠感	1 (0.17)
浮腫	1 (0.17)
疼痛	25 (4.20)
異物感	1 (0.17)
臨床検査	4 (0.67)
子宮内膜生検異常	1 (0.17)
体重増加	3 (0.50)
傷害、中毒および処置合併症	89 (14.96)
処置後出血	1 (0.17)
処置後不快感	1 (0.17)
処置による疼痛	84 (14.12)
使用困難な医療機器	1 (0.17)
処置による出血	5 (0.84)
製品の問題	17 (2.86)
医療機器破損	1 (0.17)
医療機器圧出	10 (1.68)
医療機器位置異常	6 (1.01)

副作用等は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 22.1」に基づき分類した。

7-2. 重篤な有害事象

本調査における重篤な有害事象の発現状況を表 11 に示した。

本調査における重篤な有害事象の発現症例割合は 0.50% (3/595 例) であった。重篤な有害事象は骨盤内炎症性疾患、子宮平滑筋腫、卵巣嚢胞、卵巣嚢胞破裂が各 0.17% (1 件) であった。

重篤な有害事象の 1 例目は卵巣嚢胞・卵巣嚢胞破裂の症例であった。本症例は元々卵巣チョコレート嚢胞を有していたが、本剤装着約 4 週後に卵巣嚢胞の腫大 (重篤な有害事象: 卵巣嚢胞) 及び、約 5 ヶ月後に micro leak (重篤な有害事象: 卵巣嚢胞破裂) を認めたため、本剤による治療は無効と判断された。本剤との因果関係は否定されなかった (担当医師は因果関係不明と評価した)。

2 例目は子宮平滑筋腫であった。本症例は、発現日不明の子宮平滑筋腫の悪化が発現し、手術に至った症例である。本事象は本剤との因果関係を関連なしと評価された。

3 例目は骨盤内炎症性疾患であった。本症例は、装着約 12 週後に骨盤内炎症を認め、入院し抗生剤投与による加療により発現 1 週後に症状が軽快した症例である。本剤との因果関係は関連ありと評価された。

表 11 本調査における重篤な有害事象の発現状況

	特定使用成績調査
調査施設数	83
調査症例数	595
有害事象の発現症例数	3
有害事象の発現件数	4
有害事象の発現症例割合	0.50%
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 割合 (%)
感染症および寄生虫症	1 (0.17)
骨盤内炎症性疾患	1 (0.17)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.17)
子宮平滑筋腫	1 (0.17) (1)
生殖系および乳房障害	1 (0.17)
卵巣嚢胞	1 (0.17)
卵巣嚢胞破裂	1 (0.17)

有害事象は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 22.1」に基づき分類した。

(): 有害事象のうち、因果関係が否定されたものの件数

8. まとめ

本調査において、有害事象や副作用の発現内容、頻度は、避妊を希望する経産婦を対象とした国内第3相試験、使用成績調査における発現状況と大きな違いが認められなかった。

対照群が存在しないことから、本剤との因果関係は明確ではないが、本調査の目的は使用実態下の安全性を調べることであるため、得られた結果は正当な結果であると考えられる。

これまでに本邦において、過多月経や月経困難症に対する本剤の臨床試験成績がなく、本調査結果を解釈することが困難であるが、避妊を目的とした国内第3相試験の副作用発現率 88.8%に比べ、本調査の副作用発現率 59.66%は低い結果であった。

重篤な有害事象は骨盤内炎症性疾患、子宮平滑筋腫、卵巣嚢胞、卵巣嚢胞破裂が各 0.17% (1件) 発現した。また、その他に発現した副作用は、予想された事象であり、添付文書の重大な副作用やその他副作用等に記載されている。

本剤は安全性に大きな問題もなく、忍容性は良好であった。

資料請求先

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://byl.bayer.co.jp/>

MA-M_IUS_20-JP-0013-02-12