国立医薬品食品衛生研究所（NIHS） 医薬安全科学部

NIHS 医薬品安全性情報 Vol.18 No.03（2020/02/06）

目　次

各国規制機関情報

【NZ MEDSAFE（New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority）】

- Prescriber Update Vol. 40 No.4
  - ○ セロトニン再取り込み阻害薬：小児および青少年での使用について.....2

【WHO（World Health Organization）】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2019
  - ○ Levonorgestrel放出子宮内システム：乳汁分泌抑制のシグナル.....7

「NIHS 医薬品安全性情報」は，医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し，重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。
［‘○○○’］の○○○は当該国における販売名を示し，医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。
略語・用語の解説，その他の記載については http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので，ご了承ください。

http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html←過去の情報はこちら

各国規制機関情報

Vol.18（2020） No.03（02/06）R01

【NZ MEDSAFE】

●セロトニン再取り込み阻害薬：小児および青少年での使用について

The use of serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents

Prescriber Update Vol.40 No.4

通知日：2019/12/06

https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/December2019/The-use-of-serotonin-reuptake-inhibitors-in-children-and-adolescents.htm

https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-vol-40-No-4-(Dec-2019).pdf

◇重要なメッセージ

- 小児および青少年のうつ病または不安障害の治療でのセロトニン再取り込み阻害薬（SRI）[A]の使用は承認されていない。
- 自殺傾向（自殺念慮および自殺行為）とSRIの使用との関連がみられており，小児および青少年では特にそうである。

◇背　景

ニュージーランドでは，小児および青少年のうつ病または不安障害の治療でのSRIの使用は承認されていない[1-4]。本稿で対象としたSRIは，選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）[B]，およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）[C]である。

認定を受けた処方者（authorised prescriber）[D]は，Medicines Act 1981の第25条にもとづき，担当する患者の治療のため，既承認薬であれ，未承認薬であれ，必要に応じて使用することができる[5]。しかしながら，認定を受けた処方者は，使用薬が既承認薬，未承認薬であるかにかかわらず，適切な職業上および倫理上の基準にもとづいて治療を行わなければならない[5]。小児および青少年にSRIを使用しようとする場合には，患者および親/養育者と話し合い，SRIの使用により予想されるベネフィットと有害性について十分な説明と理解が確実になされるべきである。

ニュージーランドのBest Practice Advocacy Centre（bpac^{nz}）[E]では，18歳未満の不安障害またはうつ病の患者に対し，望ましい第一選択療法として非薬物治療を推奨している[6]。治療においては，家族のサポート，睡眠，良好な食事と運動が常に重要であることを認識すべきである[6]。各地域の診療ガイドラインも考慮すべきである。

[A] serotonin reuptake inhibitor

[B] selective serotonin reuptake inhibitor

[C] serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors

[D] Medicines Act 1981 によれば，authorised prescriber とは，診療看護師（nurse practitioner），検眼士，医師，歯科医，登録助産師（registered midwife），ならびに指定処方者（designated prescriber：処方者として指定を受けた薬剤師，看護師，栄養士など）を指す。（訳注）

[E] brac^{nz} については次のサイトを参照。https://bpac.org.nz/（訳注）

◇**SRI**の使用に関するデータ

表1（小児および18歳未満の青少年）および**表2**（12歳未満の小児）に示すように，2014/15年度～2018/19年度に最も調剤回数が多かったSRIはfluoxetineであった。

表1：2014/15年度～2018/19年度にSRIの調剤を少なくとも1回受けた小児および18歳未満の青少年

会計年度	小児および 18 歳未満の青少年（人数）			
	Citalopram	**Fluoxetine**	**Paroxetine**	**Venlafaxine**
2014/15	1913	4965	232	281
2015/16	1951	5475	225	327
2016/17	1715	5815	236	387
2017/18	1538	6223	177	403
2018/19	1441	6680	161	356

出典：2019年7月21日時点のPharmaceutical Collections[F]より。本データは検証済みの統計値ではないため非公式資料ではあるが，SRIを使用していた小児および青少年の人数，ならびに経時的な動向について妥当な推定を示している。

表2：2014/15年度～2018/19年度にSRIの調剤を少なくとも1回受けた12歳未満の小児

会計年度	12 歳未満の小児（人数）			
	Citalopram	**Fluoxetine**	**Paroxetine**	**Venlafaxine**
2014/15	166	536	5	1
2015/16	168	588	3	9
2016/17	157	653	7	8
2017/18	133	725	7	5
2018/19	132	740	6	1

出典：2019年7月21日時点のPharmaceutical Collections[F]より。本データは検証済みの統計値ではないため非公式資料ではあるが，SRIを使用していた小児の人数，ならびに経時的な動向について妥当な推定を示している。

[F] https://www.health.govt.nz/nz-health-statistics/national-collections-and-surveys/collections/pharmaceutical-collection（訳注）

◇ニュージーランド国内の症例報告

2014年7月1日～2019年6月30日に，CARM[G]（ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター）は，患者が18歳未満であり，被疑薬の少なくとも1つがSRIであった患者での症例報告を27例受けている。内訳は以下の通り。

- citalopram 2例
- fluoxetine 19例
- sertraline 3例
- venlafaxine 4例

（Fluoxetineとsertralineを使用していた患者1例が含まれているため，医薬品別の報告数の合計は症例報告数と一致しない）。

報告された副作用[H]は，腹部不快感，異常行動，異常な感覚，攻撃性，錯乱，薬物相互作用，呼吸困難，電気ショック様感覚，発熱，鼓腸，胃食道逆流，幻覚，頭痛，倦怠感，筋収縮，悪心，パニック，そう痒症，発疹，傾眠，疲労，振戦，回転性めまいなどであった。筋収縮は，セロトニン症候群の可能性を示しているとも考えられる。

6例は，SRI製品間の切り替えに関連していた。

自殺傾向の報告が1例[I]あり，fluoxetineおよびsertralineの両薬が被疑薬であった。

若年患者での有害イベントは発生頻度が高く，また重症化する傾向があるため，SRIを処方された小児または青少年患者については，注意深くモニターすることが重要である[6]。

◇自殺傾向について

自殺傾向（自殺念慮および自殺行為[1]）は，SRIを含め，いくつかの医薬品との関連が示されている[7, 8]。

処方者に対し，SRIの使用に伴い自殺傾向のリスクが高まることを患者および親/養育者に伝えるよう，注意喚起する[7]。また，自殺傾向を示唆するような気分・行動の変化が生じた場合には直ちに医療機関を受診するよう，処方者はあらかじめ患者に助言しておくこと[7]。医師は，アカシジアの徴候にも注意を怠らないようにすべきである。アカシジアは自殺傾向に関連する可能性があるためである[8]。

文献および関連資料

1) PSM Healthcare Limited t/a API Consumer Brands. 2017. *Citalopram New Zealand Data Sheet* June 2017. URL: www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/c/citalopramtab.pdf (accessed 16 July 2019).

[G] Centre for Adverse Reactions Monitoring
[H] これらの副作用は原語（英語）のアルファベット順となっている。
[I] CARM ID number 113375

2) Teva Pharma (New Zealand) Limited. 2019. *Arrow – Fluoxetine New Zealand Data Sheet* April 2019. URL: www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/a/arrowfluoxetinetab.pdf (accessed 16 July 2019).
3) Apotex New Zealand Limited. 2019. *Apo-Paroxetine New Zealand Data Sheet* March 2019. URL: www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/a/ApoParoxetinetab.pdf (accessed 16 July 2019).
4) Mylan New Zealand Limited. 2019. *Enlafax XR New Zealand Data Sheet* May 2019. URL: www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/e/enlafaxXRcap.pdf (accessed 16 July 2019).
5) Medsafe. 2014. *Use of unapproved medicines and unapproved use of medicines*. URL: www.medsafe.govt.nz/profs/RIss/unapp.asp (accessed 5 August 2019).
6) bpac[nz]. 2016. The role of medicines for the treatment of depression and anxiety in patients aged under 18 years. *Best Practice Journal* March 2016. URL: https://bpac.org.nz/BPJ/2016/March/depression-anxiety-under18.aspx (accessed 8 July 2019).
7) Medsafe. 2010. Suicidality: a rare adverse effect. *Prescriber Update* 31(1): 7. URL: www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Suicidality%20-%20a%20rare%20adverse%20effect.htm (accessed 22 July 2019).
8) Sharma T, Guski LS, Freund N et al. 2016. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ* 352: i65. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.i65 (accessed 23 October 2019).

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.08（2009/04/16）R05（小児と青少年でのSSRI使用に関する助言）
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly7/08090416.pdf
【英MHRA】Vol.6 No.05（2008/03/06）R02（抗うつ薬による自殺念慮および自殺行動）
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly6/05080306.pdf
【米FDA】Vol.5 No.10（2007/05/17）R06
（すべての抗うつ薬による若年青年の自殺念慮/自殺行為）
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly5/10070517.pdf

薬剤情報

◎Citalopram〔SSRI〕海外：発売済
※Citalopram（ラセミ体）を光学分割した活性本体であるSエナンチオマーのescitalopramは国内で販売されている。
◎Fluoxetine〔フルオキセチン塩酸塩，Fluoxetine Hydrochloride，SSRI〕海外：発売済
◎Paroxetine〔パロキセチン塩酸塩水和物，Paroxetine Hydrochloride Hydrate（JP），SSRI〕

国内：発売済　海外：発売済

◎Venlafaxine〔ベンラファキシン塩酸塩，Venlafaxine Hydrochloride，SNRI〕国内：発売済
海外：発売済

◎Sertraline〔セルトラリン塩酸塩，Sertraline Hydrochloride，SSRI〕国内：発売済
海外：発売済

Vol.18（2020） No.03（02/06）R02

【WHO】

•Levonorgestrel 放出子宮内システム：乳汁分泌抑制のシグナル

Signal: Levonorgestrel-releasing intrauterine system products and suppressed lactation

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2019

通知日：2019/11/08

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329688/WPN-2019-05-eng.pdf?ua=1

（抜粋・要約）

◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを，有害事象と医薬品との間に存在する可能性のある因果関係（これまで知られていなかったか，または根拠が不十分であった）について報告された情報と定義している。通常，シグナルとして検出されるには2件以上の報告が必要であるが，これは有害事象の重篤度や情報の質にもよる。シグナルはデータと論拠を伴った仮説であり，未確定かつ予備的な性質をもつことに留意することが重要である[A]。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は，WHOの副作用データベースであるVigiBase[B]に収載された，医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには，WHO国際医薬品モニタリングプログラム[C]の参加国それぞれのファーマコビジランスセンターから提出された，医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が2,100万件以上収載されている。VigiBaseは，WHOに代わりUppsalaモニタリングセンター（UMC）[D]が維持・管理し，VigiBaseのデータは，UMCがルーチンに行っているシグナル検出方法に従い，定期的に解析されている。

◇ ◇ ◇

◇要 約

2018年4月に，患者からの報告にもとづく安全性問題を見出すため，シグナル検出活動をVigiBase内で実施したところ，levonorgestrel（LNG）放出子宮内システム（IUS）[E]を使用している女性での乳汁分泌抑制の報告計181例が特定され，詳細な検討を要する問題と判断された。このうち152例で，LNG-IUSが唯一の使用薬として報告されていた。報告国は，オーストラリア，欧州，北米，および南米であった。181例のうち51%は消費者からの報告であった。17例でpositive dechallenge[F]が報告されており，その中で本レビューでは，記載内容が詳細で，LNG-IUSの使用に伴う乳汁分泌抑制の

[A] WHO のシグナルの定義について詳しくは以下のサイトを参照。（訳注）
https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/

[B] 個別症例安全性報告（individual case safety report：ICSR）を収載した WHO のグローバルデータベース。ICSR に関する詳細情報（限界や適切な使用など）は，“Caveat document”（本記事の原文の p.25）を参照。
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329688/WPN-2019-05-eng.pdf?ua=1

[C] WHO Programme for International Drug Monitoring

[D] Uppsala Monitoring Centre http://www.who-umc.org/

[E] intrauterine system

[F] 薬剤の使用中止後に有害反応が消失または軽減すること。

客観的エビデンスが示されている主要な症例3例に焦点を当てることとした。

授乳婦においてLNG-IUSが乳汁分泌を抑制することを示唆する文献は現時点で得られていないが，米国およびカナダの製品表示には，市販後使用実態にもとづき，LNG-IUSの使用に伴う乳汁分泌抑制の単発症例が報告されているとの記載がある。

LNG-IUS製品の使用女性における乳汁分泌抑制の単発症例が市販後に報告されていることがさらに周知されれば，世界全体の医療従事者および患者にとって有益となることが，これらの報告から示唆される。

◇背　景

Levonorgestrelは第二世代のプロゲスチン製剤であり，避妊に広く用いられている。避妊目的として，levonorgestrelは単独で，またはエストロゲンとの混合型経口避妊薬として用いられる。Levonorgestrelを単一有効成分とする医薬品には，緊急避妊薬，子宮内避妊具，および避妊用インプラントなどがある。本レビューでは，levonorgestrel放出子宮内システム（LNG-IUS）について検討した。

LNG-IUSは，ポリエチレン製のT型のデバイスであり，LNGがあらかじめ装填されている。子宮内に装着されると，低用量のlevonorgestrelが比較的一定の速度で放出されるため，全身への影響が低減される。

LNG-IUSは，デバイスにもよるが，避妊効果が3～5年間持続する。LNG-IUSは長期作用型の可逆的避妊法（LARC）[G]とみなされており，使用者のコンプライアンスに依存しないため，最も効果の高い避妊法の1つに挙げられている。高い効果に加え，安全性，使いやすさ，費用対効果も優れているため，LNG-IUSは多く用いられている[1,2,3)]。LNG-IUS製品は複数の製剤が販売されている（levonorgestrel 52 mg，19.5 mg，および13.5 mg）。

WHOとCDC[H]のいずれのMedical Eligibility Criteria for Contraceptive Use（避妊に関する医学的な適格基準）も，分娩後の授乳婦に関して，LNG-IUS製品はカテゴリー1（制限なし），または2（使用によるベネフィットが理論上のリスクもしくは実証されたリスクを全般的に上回る）に分類されている[1,4)]。

◇VigiBaseでの報告症例

VigiBase内で，患者からの報告にもとづく安全性問題を見出すため，シグナル検出活動の‘sprint’[I]を実施したところ，LNGに関連して，MedDRA基本語（PT）[J]の“lactation disorder”（乳汁分泌障害）が不均衡に多く報告されていた。さらに評価した後，MedDRAのPTの“suppressed lactation”（乳汁分泌抑制）に検索を絞り込み，その結果にもとづき今回のシグナル評価が行われた。

[G] long acting reversible contraception
[H] Centers for Disease Control and Prevention
[I] sprint については下記サイトの p.8～9 を参照（訳注）
https://www.who-umc.org/media/164372/ur69_final.pdf
[J] preferred term

この検索で計218例のICSR[K]が抽出され，そのうち37例が除外され（投与経路がIUSの基準に合致せず），残りの181例がLNG-IUSの使用に伴う乳汁分泌抑制の症例であった。報告国はオーストラリア，欧州，北米および南米で，16～44歳の女性での報告であった（58例では年齢不明）。報告者は，医療従事者，消費者，弁護士がそれぞれ61例，93例，1例であった。26例では報告者が不明であった。

181例のうち152例で，LNG-IUSが唯一の使用薬として報告されていた。LNG-IUSと共に他の医薬品を併用していた残りの29例のうち，28例ではlevonorgestrelが唯一の被疑薬であった。報告されていた併用薬の多くは，妊婦用マルチビタミン，鉄剤，カルシウム，鎮痛薬（naproxen，ibuprofenなど），自然健康製品[L]（クロロフィル，魚油など）であった。3例では乳汁分泌促進剤として，domperidone（1例），fenugreek[M]などを使用していた。2例では混合型経口避妊薬（ethinylestradiol/norethisterone，およびethinylestradiol/norgestimate）をIUSと併用していたと報告されていた。1例ではlamotrigineが併用薬に含まれていた。181例のうち94例では，乳汁分泌抑制が唯一の有害反応として報告されていた。LNG-IUSの使用開始から有害反応発現までの期間は0日～2カ月で，141例では明記されていなかった。73例は，ICHの基準にもとづき，重篤例として報告されていた。

Positive dechallenge[F]は17例で報告されており，そのうち7例はカナダでの報告のナラティブから見出された。

以下の3例は，IUS装着前に乳汁分泌が確立しており，報告者は乳汁分泌抑制を示唆する客観的エビデンス（乳児の体重への影響，搾乳量の減少など）を記載していた。報告された病歴や併用薬から，報告された「乳汁分泌抑制」の原因が疾患や他の併用薬であった可能性は低い。さらに，positive dechallengeの症例もあり（唯一の処置としてIUSの除去を行ったところ，乳汁分泌量が正常に戻った），転帰が回復と報告されていたことから，IUSの除去後，乳汁分泌と授乳が回復し，持続したことが示唆される。

◇症例1

医師は，LNG-IUS の使用患者での経験について次のように説明している。

「母親は［‘Mirena’］IUD を装着している。乳児は体重が増えない。これまで体重が順調に増えていた乳児に生じた変化は，IUD と時間的に関連していた。IUD を除去した。」

◇症例2

同様に，別の母乳育児専門の医師[N]は，患者について次のように説明している。

「患者は分娩から約6カ月後に［‘Mirena’］を装着し，搾乳していた。［‘Mirena’］を装着した時点

[K] individual case safety report（個別症例安全性報告）

[L] natural health product

[M] フェヌグリーク，またはフェネグリーク。香辛料ガラムマサラに含まれる。糖尿病や授乳期の泌乳刺激などに対するサプリメントとしても使われる。生薬名は「コロハ（胡廬巴）」。（訳注）

[N] lactation doctor

では，1日4～5回搾乳し，左右の乳房から各々60～80 mLの乳汁を得ていた。搾乳量は左右各乳房につき20～30 mLへと徐々に減少し，乳汁分泌に至る（letdown）まで8～10分要した。IUDを除去したところ，1週間以内に搾乳量が回復した。乳汁分泌までの時間も非常に短くなった。」

◊症例3

LNG使用中での患者の経験について，家庭医が次のように詳細に報告している。「患者は授乳していた時期に，避妊のため［‘Mirena’］IUDを使用した。7～10日以内に乳汁量が減少した。IUDを除去したところ，除去して10日後に乳汁量は正常に戻った。」

◇文献および製品情報

Health Canadaは，ING-IUS製品（［‘Mirena’］，［‘Jaydess’］，［‘Kyleena’］）の使用に伴う乳汁量減少のリスクについてレビューを行った。［‘Mirena’］を使用していたカナダの授乳婦での報告が19例あったためである。Health Canadaの安全性レビューでは，科学文献，医学文献，カナダ国内外での有害反応報告，ならびにカナダ国内外でのLNG-IUSの使用実態について得られた情報が検討された。評価の中で，ING-IUS製品を使用していた授乳婦に関する公表論文24報（1974年～2017年2月までの科学文献検索による）をレビューした。これらの研究は，ING-IUSの使用は非常に避妊効果が高いこと，またこれらの製品は授乳に影響しないと結論していた[7)]。2017～2018年の期間について追加の検索をEmbase，Medline，CAB Abstracts, Global Health，およびIPAで行ったところ，ING-IUS製品により授乳婦の乳汁量が減少することを示唆するエビデンスは見出されなかった。

Health Canadaのレビューの結果，levonorgestrel放出子宮内システムと乳汁量減少のリスクとの関連について，公表論文が不足しており，また生物学的機序が明確ではないことから，関連を示唆するエビデンスは限られていると結論された。しかしながら，LNG-IUSを使用していた授乳婦において，因果関係が存在する可能性の高い/可能性のある[o]乳汁分泌抑制の複数の症例がカナダで報告されていた[7)]。カナダ国内での評価の結果，Health CanadaはLNG-IUS製品の製品情報を改訂した。現行のカナダの製品表示には，LNG-IUSの使用女性での乳汁分泌抑制の単発症例が市販後に報告されているとの記載が追加されている[8-10)]。

米国FDAのLNG-IUS製品の製品表示[11-13)]には，LNG放出IUSの使用に伴う乳汁量減少の単発症例が報告されているとの記載がある。しかしながら，その他の国々では，製品表示に，LNG-IUSの使用に伴う乳汁量減少もしくは乳汁分泌抑制の市販後症例報告の記載はなく[14-17)]，これらの製品の製品表示には「levonorgestrel放出子宮内システムは乳汁の量および質に影響しない」と記載されている[16)]。

---

[o] probable/ possible

◇結 論

現時点で，LNG-IUS製品により授乳婦の乳汁量が減少することを示唆する参考文献はなく，乳汁分泌抑制の生物学的妥当性はまだ不明確である。しかしながら，LNG-IUSを使用している授乳婦において，因果関係が存在する可能性の高い/可能性のある乳汁分泌抑制の症例が市販後に報告されている。米国およびカナダの製品表示には，市販後実態にもとづき，LNG-IUSの使用に伴う乳汁分泌抑制の単発症例について記載されている。このリスクは，世界全体のすべてのLNG-IUS製品の製品表示に一貫して載せるべきである。それにより，LNG-IUS製品を使用中の女性で乳汁量が減少したという市販後の単発症例報告がさらに周知されるようになれば，医療従事者と患者にとって有益となると考えられる。

〔執筆者：Marielle Lavallee and Alima Tapsoba, Health Canada〕

文献および関連資料

1） Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(No. RR-3):1–104. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6503a1. Accessed: 19 July 2018.

2） Contraception. In: Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. Eds. F. Gary Cunningham, et al.eds. Williams Obstetrics, 25e New York, NY: McGraw-Hill. http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1918&sectionid=154773872. Accessed: 15 July 2018.

3） Madden T. *UpToDate*: Intrauterine contraception: Background and device types. https://www.uptodate.com/contents/intrauterine-contraception-background-and-device-types#!. Accessed: 19 July 2018.

4） World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th ed, 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf. Accessed:19 July 2018.

5） Seeber B, Ziehr SC, Gschlie er A, Moser C, Mattle V, Seger C, et al. Quantitative levonorgestrel plasma level measurement in patients with regular and prolonged use of the levonorgestrel releasing intrauterine system. *Contraception* 2012, 86:345.

6） Attia AM, Ibrahim MM, Abou-Setta AM. Role of levonorgestrel intrauterine system in effective contraception. *Patient Preference and Adherence* 2013, 7:777-785.

7） Health Canada. Summary Safety Review –Birth control hormone systems (intrauterine) –Assessing the potential risk of less breast milk production. Sept 21, 2017 https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/birth-control-hormone-systems-intrauterine-assessing-potential-risk-less-breast-milk-produc

tion.html Accessed: 19 October 2018.

8） Mirena (Levonorgestrel-releasing Intrauterine System (52 mg) to deliver up to 20 mcg levonorgestrel per day) [Product Monograph] Mississauga, Ontario: Bayer Inc.; 2018-05-11. https://www.bayer.ca/omr/online/mirena-pm-en.pdf. Accessed: 22 November 2018.

9） Kyleena (Levonorgestrel-releasing intrauterine system (19.5 mg) [Product Monograph] Mississauga, Ontario: Bayer Inc.; 2018-05-10. https://www.bayer.ca/omr/online/kyleena-pm-en.pdf. Accessed: 22 November 2018.

10） Jaydess (Levonorgestrel-releasing intrauterine system (13.5 mg) [Product Monograph] Mississauga, Ontario: Bayer Inc.; 2018-05-16. https://www.bayer.ca/omr/online/jaydess-pm-en.pdf. Accessed: 22 November 2018.

11） US Food and Drug Adminsitration: Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system (52 mg) [Prescribing Information] NJ, USA: Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.; 2017-06. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021225s038lbl.pdf. Accessed:22 November 2018.

12） US Food and Drug Administration: Kyleena (levonorgestrel-releasing intrauterine system Prescribing Information] NJ, USA: Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.;2018-02. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208224s001lbl.pdf. Accessed: 22 November 2018.

13） US Food and Drug Administration: Skyla (levonorgestrel-releasing intrauterine system (13.5 mg) [Prescribing Information] NJ, USA: Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc.; 2018- 02 Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203159s010lbl.pdf. Accessed: 22 November 2018.

14） Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system 52 mg) 2018-03-07. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/1132. Accessed: 20 October 2018.

15） Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for Kyleena (levonorgestrel-releasing intrauterine system 19.5mg) 2018-09-21. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/769. Accessed: 20 October 2018.

16） Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for Jaydess (levonorgestrel-releasing intrauterine system 13.5mg) 2017-09-21. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/5297. Accessed: 20 October 2018.

17） Therapeutic Goods Administration: Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system (52 mg) [Product Information] Australia: Bayer Australia Inc; 2017-07-21. https://search.tga.gov.au/s/search.html?collection=tga-websites-web&query=mirena&op=Search (accessed 2018-10-20). Accessed: 19 July 2018.

薬剤情報

◎Levonorgestrel〔レボノルゲストレル，黄体ホルモン，避妊薬〕国内：発売済　海外：発売済

※「levonorgestrel放出子宮内システム」はレボノルゲストレルを持続的に放出する子宮腔内装着システム。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室：　青木　良子