

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	バイエル薬品株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-278
	成分名 (一般名)	レボノルゲストレル
	販売名	ミレーナ 52mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	月経困難症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	本剤1個を子宮腔内に装着する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

■ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

□エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

月経困難症は「月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状」と定義され¹⁾、月経の開始に伴って激しい下腹部痛、腰痛、下肢に放散する痛み等のいわゆる月経痛を主とする局所症状を呈する。腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、下痢、いらいら及び憂うつ等の随伴症状を同時に訴える場合もある。

厚生労働科学研究の調査²⁾によれば、月経困難症の症状に対して何らかの医学的介入が必要な女性は全体の3分の1に相当することが報告されている。子宮内膜症による月経困難症の場合、チョコレートのお胞が癌化する可能性は否定できないものの³⁾、月経困難症が生命に重大な影響がある疾患とは一般的に考えられていない。また、月経困難症の諸症状は治療により管理が可能であり、閉経とともに消失することから、病気の進行が不可逆的であるとはいえない。

一方、厚生労働科学研究の調査²⁾から、就労に与えた影響をみると、過去半年間で、全体の約4分の1が月経に関連する疾患や症状により労働や学業に携わる時間を減らし、休まざるを得ない状況にあった。さらに、2011年5月に約2万人の日本人女性を対象に弊社が行った月経関連症状に関する調査では、月経があると回答した19,254人中、17.2%が、最近3ヵ月以内に月経関連症状による労働への影響があったと回答した(そのうち35.8%が「休んだ」、38.0%が「仕事量(時間)が減少した」、62.0%が「能率が低下した」と回答した)。これらのことは、月経困難症が日常生活及びQuality of Lifeに多大な影響を及ぼしていることを示している。

以上のことから、適応疾病である「月経困難症」の重篤性は、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考えられた。

2. 医療上の有用性

□ア 既存の療法が国内にない

□イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

□エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

(1) 欧米等におけるレボノルゲストレル放出型子宮内システム(LNG-IUS)の位置付け

米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州において、月経困難症を効能・

効果として承認されていないものの、フィンランド他いくつかの国では避妊に加え月経困難症も効能・効果として承認されている。また、米国、英国、加国及び豪州のガイドラインによると、LNG-IUS は月経困難症の薬物治療の選択肢として示されている。

月経困難症は、大きく機能性月経困難症（primary dysmenorrhea、functional dysmenorrhea）と器質性月経困難症（secondary dysmenorrhea、organic dysmenorrhea）に分類され、器質性月経困難症は、その原因により、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫等の疾患として取り扱われることが多い。その結果、それぞれの疾患に対するLNG-IUSの効果については多くの検討がなされ、有効性が示されてきたものの、月経困難症を対象とした臨床研究は限られている。そのため、海外においては、月経困難症を効能・効果とする承認が得られていないものと考えられる。しかしながら、月経困難症は、上記の種々の疾患の一症状であり、これらの個々の疾患に起因する月経困難症に対するLNG-IUSの有効性が数々の研究により示されていることから、ガイドラインではこれらの有効性を総合し、月経困難症の薬物治療の選択肢としてLNG-IUSが挙げられているものと考えられた。

これらのことから、LNG-IUSは、海外において月経困難症の標準的治療法として位置づけられていると考えられる。

（2）国内外における月経困難症の定義

「月経困難症」は「月経期間中に月経に随伴して起きる病的症状」と定義されており¹⁾、月経開始あるいは直前から始まる下腹部痛、腰痛等のいわゆる「月経痛」を主とした症候群で、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、いらいら、下痢及び憂うつ等の随伴症状を同時に訴える場合もある。月経困難症は、原発性（機能性）月経困難症と続発性（器質性）月経困難症に大別される。機能性月経困難症は、10代の終わりから20代前半の分娩経験のない患者が圧倒的に多く、骨盤内うっ血や子宮発育不全が原因とされている。近年、初産年齢の上昇や分娩経験のない人の割合が増加する傾向にあることから、機能性月経困難症の患者は今後とも増加すると考えられる。一方、器質性月経困難症は、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫等の器質的な異常に伴って発症する症状で、機能性月経困難症と比べて比較的高い年齢層にみられる。子宮内膜症等の疾患の悪化にともない、疼痛の増悪が認められ、また、月経時以外の疼痛を訴えることもある。しかしながら、疾患領域の大きさと疼痛の強さは必ずしも関連するものではなく、また、病歴や年齢から臨床的に器質性月経困難症であると疑われても、問題となる領域が特定できない場合もあり、器質的疾患に対する検査で異常が認められなかった場合は機能性月経困難症と診断される。

一方、海外のガイドライン⁴⁾では、月経困難症は月経に伴う慢性又

は周期的骨盤痛と定義され、一般的な症状として、月経の直前かつ/又は月経中に起こる痙攣、下腹部痛であるとされている。また、月経困難症は、機能的と器質性に分類され、器質性月経困難症の主要な原因として、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫が挙げられている。

これらのことから、月経困難症の定義、疾病の概念に関し、国内外で違いは無いものと考えられた。

(3) 国内外における月経困難症の罹患率

厚生労働科学研究の調査²⁾によれば、生殖年齢の女性のうち、「月経痛がほとんどない」は21.4%、「月経痛を感じるものの日常生活は普通に行える」は45.9%、「鎮痛剤を飲むと日常生活が普通に行える」は26.8%、「鎮痛剤服用にも関わらず日常生活に支障をきたしている」は6%であった。この結果から、重症度には大きな違いがあるものの、80%近い女性が月経痛を感じていると推定された。

一方、海外のガイドライン⁴⁾には、月経困難症は月経のある女性の約90%に存在し、重大な健康問題や社会経済的問題を潜在的に起こしていると記載されている。

これらのことから、月経困難症の罹患率は、国内外で大きな違いは無いと考えられる。

(4) 国内外における過多月経の治療方法

本邦における月経困難症に対する治療法は、プロスタグランジン(PG)産生阻害作用を持つ非ステロイド系消炎鎮痛剤(nonsteroidal anti-inflammatory drugs、NSAIDs)が基本となる。(表 参照)

非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs)	子宮内膜で生産され月経痛の原因となるプロスタグランジン(PG)の産生抑制。第1選択薬となる。
経口避妊薬(OC、低用量ピル)	子宮内膜の増殖が抑制されるため、PGの産生が減少する。
子宮収縮抑制薬 (臭化ブチルスコポラミン)	月経痛の原因の1つとなる子宮の過収縮に伴う虚血に対して使用。
漢方薬	PG産生を抑制する芍薬を含有する芍薬甘草湯、当帰芍薬散、桂皮茯苓丸などが使用される。
GnRH アゴニスト	月経困難症に使用する製剤ではないが、NSAIDs無効の場合に使用を考慮する。 (保険適応は、子宮内膜症等)
レボノルゲストレル放出子宮内避妊システム(IUS)	レボノルゲストレルの作用による子宮内膜が萎縮するため、月経痛が軽減する。 (保険適用なし)

産婦人科研修ノート(診断と治療社) : p263, 2009⁵⁾より改変

一方、海外のガイドライン⁴⁾の記載でも、NSAIDsを治療の基本とし、

経口避妊薬やミレーナの使用が推奨されている。

(5) 本邦における月経困難症治療の問題点

本邦での月経困難症の薬物治療としては、最初に NSAIDs が挙げられている。消化器症状のある患者においては NSAIDs の経口投与は困難な場合もある。また、経口卵胞ホルモン・黄体ホルモン (EP) 配合剤は悪心・嘔吐等の副作用により使用が適さない場合がある。子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫等の器質的な異常に伴って発症する器質性月経困難症における薬物療法として、GnRH アナログ、経口プロゲステロン製剤及びダナゾールが挙げられる。これらの薬剤は内因性エストロゲンを抑えるため、長期間の疾病・症状の管理には適していない。

近年、ルナベルが子宮内膜症に伴う月経困難症を効能・効果として承認され、さらに機能性月経困難症が効能追加された。また、ヤーズ配合錠が機能性及び器質性を含む月経困難症を効能・効果として承認された。これらの薬剤の無作為化比較二重盲検試験により、EP 配合剤の月経困難症に対する有効性が検証された。しかし、これらの EP 配合剤は、副作用等の理由で、必ずしも全ての患者に適するとは限らない。

月経困難症は、薬物療法として NSAIDs が広く使用され、新たな EP 配合剤も使用できる医療環境にはあるものの、これらの薬物療法の欠点を克服するために、有効性、安全性が確認され、月経困難症の長期管理が可能な、これまでの治療方法とは異なる新たな選択肢として、LNG-IUS の使用が求められている。

(6) LNG-IUS の月経困難症に対する有効性

海外における2つの無作為化比較試験における LNG-IUS の子宮内膜症患者の月経困難症に対する検討の結果、月経困難症の主たる症状である痛みに対して、対照とした薬物あるいは手術と比べても有効性が同等以上であることが確認されている。

レボノルゲストレルは、子宮内膜腺細胞の萎縮、間質の脱落膜化、子宮内膜細胞の増殖抑制、アポトーシス活性の上昇を引き起こすとともに、抗炎症及び免疫調節作用を持つ。これらの変化は、子宮内膜症女性の骨盤痛の症状が LNG-IUS の使用によって緩和されることの生物学的な根拠を示唆している。⁵⁾

月経困難症の定義に国内外で大きな差はなく、LNG-IUS の作用機序から、海外において検証された LNG-IUS による月経困難症治療の有効性は、日本人女性においても期待できると考えられる。

以上述べたように、LNG-IUS は欧米等において月経困難症の治療法の一つに位置づけられていること、月経困難症の定義を含む国内外の医療

	環境に大きな違いはないと考えられること、国内外のガイドラインにおける治療方法の記載に違いがないこと、LNG-IUS の作用機序から、海外で立証された有効性が国内でも期待できることから、要望医薬品ミレーナは「ウ 欧米において標準的医療に位置づけられており、国内外の医療環境の違いを踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		

		用法・用量		
		備考		
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	英国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）		
		ガイドラインの根拠論文		
		備考		
	独国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）		
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）		
		ガイドラインの根拠論文		

		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
豪州		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇	

	所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

学会からの要望書に記載された検索とは別に、海外における臨床試験成績等について以下の検索を行った。

- 1) EDLINE (1950-2011)、EMBASE (1974-2011)、Biosis Previews (1926-2011)、Derwent Drug File (1964-2011) 及び SciSearch (1974-2011) のデータベースから、「Mirena or levonorgestrel-releasing intrauterine system or levonorgestrel-releasing intrauterine device or LNG-IUS or LNG-IUD or levonorgestrel-releasing」and 「dysmenorrhea or dysmenorrheal」をタイトル又は抄録に限定し、日本語又は英語で検索した結果、英語論文 67 報が該当した。これらのうち、「randomized controlled trial or randomized」の基準を満たす論文には 17 報が該当した。しかしながら、学会からの要望書に記載された論文 1 報を除く 16 報は、いずれも無作為化比較試験により月経困難症を評価している論文ではなかった。また、「pharmacokinetic or pharmacodynamic」の基準を満たす論文は 5 報が該当したものの、いずれも薬物動態試験ではなかった。

日本での臨床試験等に関する文献について、以下の検索を行った。

- 1) JMEDPLUS 検索を用い、次の検索式「(ミレーナ or レボノルゲストレル or Mirena or Levonorgestrel or "LNG-IUS" or "LNG-IUD" or LNG(W) IUS or LNG(W) IUD) and (月経困難症 or dysmenorrhea or dysmenorrheal)」で検索した。その結果、国内論文 29 報が該当し、そのうち「無作為化比較試験 or "randomized controlled trial"」基準を満たす論文が 1 報抽出されたものの、該当する論文ではなかった。一方、「"メタ・アナリシス" or メタ(W)アナリシス or メタアナリシス or "meta-analysis" or meta(W)analysis or metaanalysis」あるいは「薬物動態試験 or pharmacokinetic or pharmacodynamic」の基準を満たす論文はいずれも見当たらなかった。
- 2) 医中誌 WEB 検索を用い、次の検索式「(Levonorgestrel/TH or ミレーナ/AL or Levonorgestrel/TH or Mirena/AL or Levonorgestrel/TH or レボノルゲストレル/AL or (Levonorgestrel/TH or Levonorgestrel/AL or "LNG-IUS"/AL or "LNG-IUD"/AL) and (月経困難症/TH or 月経困難症/AL or 月経困難症/TH or

dysmenorrhea/AL or dysmenorrheal/AL)」で検索した結果、国内論文 20 報が該当し、そのうち「薬物動態試験/AL or 薬物動態学/TH or pharmacokinetics/AL or pharmacodynamic/AL」の基準を満たす論文が各 1 報抽出されたものの、該当する論文ではなかった。一方、「ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL or ランダム化比較試験/TH or 無作為化比較試験/AL or ランダム化比較試験/TH or "randomized controlled trial"/AL」あるいは、「メタアナリシス/TH or "メタ・アナリシス"/AL or メタアナリシス/TH or メタアナリシス/AL or メタアナリシス/TH or "meta-analysis"/AL or metaanalysis/AL」の基準を満たす論文は見当たらなかった。

- 3) JAPICDOC 検索を用い、次の検索式「(Mirena+levonorgestrel) and (月経困難症)」で検索した結果、海外論文を含む国内論文 18 報が該当した。このうち「無作為化試験」、「薬物動態+薬物動力学」あるいは「メタ・アナリシス+メタアナリシス+meta-analysis+metaanalysis」の基準を満たす論文はいずれも見当たらなかった。

<海外における臨床試験等>

- 1) 上記検索結果から、学会からの要望書に追加すべきものはなかった。

<日本における臨床試験等>

- 1) 上記検索結果から、学会からの要望書に追加すべきものはなかった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) 学会からの要望書に記載された検索とは別に、EDLINE (1950-2011)、EMBASE (1974-2011)、Biosis Previews (1926-2011)、Derwent Drug File (1964-2011) 及び SciSearch (1974-2011) のデータベースから、「Mirena or levonorgestrel-releasing intrauterine system or levonorgestrel-releasing intrauterine device or LNG-IUS or LNG-IUD or levonorgestrel-releasing」and 「dysmenorrhea or dysmenorrheal」をタイトル又は抄録に限定し、日本語又は英語で検索した結果、英語論文 67 報が該当した。さらに、「review」の基準を満たす論文には 13 報が該当した。しかし、いずれも適切な RCT が引用されていない、又は記載内容が、学会からの要望書で取り上げられた論文に含まれていることから、学会からの要望書に追加すべきものはなかった。また、「meta-analysis or meta()analysis or metaanalysis」の基準を満たす論文には該当するものがなかった。

以上の検索結果から、学会からの要望書に追加すべきものはなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 学会からの要望書に追加すべきものはなかった。

<日本における教科書等>

1) 学会からの要望書に追加すべきものはなかった。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 学会からの要望書に記載された検索とは別に、EDLINE (1950-2011)、EMBASE (1974-2011)、Biosis Previews (1926-2011)、Derwent Drug File (1964-2011) 及び SciSearch (1974-2011) のデータベースから、「dysmenorrhea or dysmenorrheal」 and 「guideline」をタイトルに限定し、日本語又は英語で検索した。その結果、該当した英語論文1報は、学会からの要望書に記載の論文であった。

以上の検索結果から、学会からの要望書に追加すべきものはなかった。

<日本におけるガイドライン等>

1) 医中誌 WEB のデータベースから、月経困難症 and ガイドライン or 指針 or 治療指針 or guideline で検索した結果、日本語論文17報が該当した。しかし、いずれも、医学雑誌に掲載された解説書等であり、該当するガイドラインは見当たらなかった。

2) APICDOC のデータベースから、月経困難症 and ガイドライン or 指針 or guideline で検索した結果、日本語論文5報が該当した。しかし、いずれも、医学雑誌に掲載された解説書等であり、該当するガイドラインは見当たらなかった。

3) MEDPlus のデータベースから、月経困難症 and ガイドライン or 指針 or 治療指針 or guideline で検索した結果、日本語論文10報が該当した。しかし、いずれも、医学雑誌に掲載された解説書等であり、該当するガイドラインは見当たらなかった。

以上の検索結果から、学会からの要望書に追加すべきものはなかった。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) なし

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

以下の理由から、要望効能・効果は「月経困難症」が妥当と考えた。

- 厚生労働科学研究の調査^{1,7)}によれば、月経痛のために鎮痛剤を服用する女性は全体の38.3%で、また6%が鎮痛剤を服用しても寝込まざるを得ないと報告されており、さらに月経困難症による労働損失を経済学的に考察すると労働損失金額は、半年間で1890億円と推計されていることから、月経困難症は女性のQuality of life (QOL)を脅かすだけでなく、社会的に大きな影響を与えていると考えられる。
- 近年国内では経口卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤が「月経困難症」を適応として、承認されていることから、月経困難症の治療薬の要望は高いと考えられる。
- 米国、英国、加国及び豪州のガイドラインによると、レボノルゲストレル放出型子宮内システム(LNG-IUS)は月経困難症の薬物治療の選択肢として示されている。国内及び海外の最近の主たるガイドライン^{3,8,9,10)}によると、LNG-IUSは月経困難症の症状、特に疼痛緩和に使用する場合、高い推奨グレード(A)に位置づけられており、薬物治療の選択肢の一つであることが示されている。
- 海外における2つの無作為化比較試験におけるLNG-IUSの子宮内膜症患者の月経困難症に対する検討の結果、月経困難症の主たる症状である痛みに対して、対照とした薬物あるいは手術と比べても有効性が高いことが確認されている。
- 学会からの要望書に記載された総説¹¹⁾によれば、LNG-IUSは、月経困難症の原因に係らず、出血量を減少させ、月経困難症の諸症状を改善することが示されている。

<要望用法・用量について>

月経困難症の痛みは、子宮内膜におけるプロスタグランジン(PG)の過剰分泌に起因すると考えられている。一方、レボノルゲストレル放出型子宮内システム(LNG-IUS)は子宮内膜の増殖を抑制し、子宮内膜中のPG濃度を低く抑えることで作用を発揮し、疼痛を軽減させると考えられている。

LNG-IUSの開発の初期段階において、レボノルゲストレル(LNG)初期放出速度が20あるいは30 μ g/日のLNG-IUS、又は10~40 μ g/日のプロトタイプLNG-IUSを用い、子宮内膜の組織学的研究が海外で実施された。その結果、いずれの用量においても、装着後3ヵ月目には、子宮内膜は菲薄化し、不活性化した上皮と子宮内膜腺の萎縮及び間質の脱落膜化の進行が認められた。これらの結果から、10 μ g/日以上LNG初期放出速度で子宮内膜腺の萎縮及び間質の脱落膜化に有効である可能性が示唆され、用量依存性は認められなかった¹²⁾。海外における月経困難症に関する臨床試験は、LNG初期放出速度が20 μ g/日のLNG-IUSを用いており、その有用性が確認されている。さらに、LNG初期放出速度20 μ g/日の用量は、日本人女性において、十分な安全性と忍容性が確認されている。これらのことから、月経困難症治療には本用量を用いることが妥当であると考えられる。

LNG-IUS 装着中に妊娠が起こった場合の胎児への影響の危険性については、完全に否定することはできないと考えられる。従って、LNG-IUS を用いた月経困難症の治療中は、十分な避妊効果が確認されている LNG 用量 (LNG 初期放出速度が $20 \mu\text{g}/\text{日}$) の LNG-IUS を用いることによって、できる限り妊娠の可能性を下げる必要がある。このことから、月経困難症治療においても、避妊効果が確認されている本剤の用量 (LNG 初期放出速度が $20 \mu\text{g}/\text{日}$) が推奨される。

<臨床的位置づけについて>

レボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS) は経口剤と異なり、装着後初期放出速度が 1 日当たり $20 \mu\text{g}$ でのレボノルゲストレル (LNG) を放出し、LNG の局所的作用による子宮内膜増殖抑制作用により、子宮内膜は著しく萎縮、菲薄化する。LNG-IUS 装着後の血清中 LNG 濃度について検討した結果¹³⁾、LNG 含有の低用量経口避妊剤投与時の 1 日平均血清中 LNG 濃度の約 12~67% であることから、経口剤に比べ全身的な安全性に影響する可能性は低いと考えられた。また、他の薬剤が LNG-IUS の臨床効果に影響することはない。

国内での月経困難症の薬物治療としては、プロスタグランジン (PG) 産生阻害作用を持つ非ステロイド系消炎鎮痛剤 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs、NSAIDs) 及び経口卵胞ホルモン・黄体ホルモン (EP) 配合剤が挙げられる。消化器症状のある患者においては NSAIDs の経口投与は困難な場合もある。EP 配合剤は、血栓性素因のある患者には禁忌とされる等、EP 配合剤特有のリスクを回避するために患者の選択に注意が必要となる。また、悪心・嘔吐等の副作用により使用が適さない場合がある。LNG-IUS は、その特異な投与経路から、消化器系に対する作用、全身的作用は少なく、さらに、一旦挿入すれば、その後長期間にわたって「服薬」を必要としない。

子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫等の器質的な異常に伴って発症する器質性月経困難症における薬物療法として、GnRH アナログ、経口プロゲステロン製剤及びダナゾールが挙げられる。これらの薬剤はエストロゲン欠乏による副作用 (更年期様症状、骨密度減少) があるため、長期間の治療には適していない。一方、LNG-IUS は、臨床試験において長期間の有効性が示されており、器質性疾患に伴う月経困難症症状の長期管理に適している。

LNG-IUS は、国内外の月経困難症に関する各国のガイドラインを含む治療ガイドライン、海外における 2 つの無作為化比較試験及び総説において、月経困難症の緩和に対する有用性が示されている。

これらのことから、要望医薬品ミレーナ 52mg は、国内においても、これまでの月経困難症治療方法とは作用機序、投与方法の異なる新たな選択肢として利用可能となることが望まれる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 国内外の月経困難症に関する治療ガイドライン及び海外における 2 つの無作為化比較試験を含む総説により、レボノルゲストレル放出型子宮内システム

(LNG-IUS) は月経困難症の緩和に対する有効性が示されていること、さらに海外における避妊や過多月経に対する使用の安全性が確認されていることから、要望医薬品ミレーナ 52mg の有用性は十分に確立されていると考える。一方、日本では避妊として承認されてから、5 年近くが経過し、日本における臨床試験を含む LNG-IUS の安全性が十分に確認されていることから、本邦での承認を取得するにあたり臨床試験の必要性はないと考える。

- 2) その他、ミレーナの要望効能・効果（月経困難症）の承認後、保険適応について検討が必要と考える。

5. 備考

<その他>

- 1)

6. 参考文献一覧

- 1) 産婦人科用語集・用語解説集 改訂第 2 版 日本産科婦人科学会編、金原出版株式会社 2008
- 2) 武谷雄二、平成 12 年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究報告書 リプロダクティブ・ヘルス(性と生殖に関する健康)から見た子宮内膜症等の予防、診断、治療に関する研究 2000:503-50
- 3) 子宮内膜症取扱い規約 第 2 部 治療編・診療編 2010 年 1 月[第 2 版] 日本産科婦人科学会・編 金原出版株式会社
- 4) Reddish S.; Dysmenorrhoea. Aust Fam Physician 2006; 35(11): 842-4, 846-9
- 5) The ESHRE Capri Workshop Group, Intrauterine devices and intrauterine systems; Hum Reprod Update. 2008 May-Jun;14(3):197-208
- 6) 永井良三ら、産婦人科 研修ノート 診断と治療 263-5 2009 年 3 月初版
- 7) 武谷雄二、平成 13 年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究報告書 リプロダクティブ・ヘルス(性と生殖に関する健康)から見た子宮内膜症等の予防、診断、治療に関する研究 2001:371-404
- 8) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2011 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 編集・監修
- 9) ESHRE Guideline on Endometriosis 2008
- 10) Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives Obstet Gynecol. 2010 Jan;115(1):206-18
- 11) Bahamondes L, et al.; Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. Contraception 2007; 75(6 Suppl):S134-9
- 12) Silverberg SG, et al.; Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. Int J Gynecol Pathol 1986; 5(3): 235-41

13) 丸尾猛ほか；経産婦を対象とした SH G 00650 A(レボノルゲストレル放出子宮内避妊システム)の12ヵ月間装着における有効性、安全性および薬物動態の検討.
診療と新薬 2006；43(11)：1157-74