

(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-279
	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。)	過多月経
	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 <u>困難</u> とする場合、その <u>特段</u> の理由)	

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (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。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>過多月経は、本邦においても、海外においても、一定以上の月経出血がある場合をいう（本邦では総月経血量が 140mL 以上¹⁾、海外では月経血中の血液成分が 80mL 以上²⁾）と客観的に定義されるとともに、「臨床的には患者の訴えで判断される」¹⁾あるいは「月経時の過剰な出血が数周期にわたって続くという患者からの訴え」²⁾と主観的な定義も用いられている。</p> <p>日本産科婦人科学会による産婦人科用語集¹⁾では「通常その結果として貧血に陥っている場合が多い」とされるものの、生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）ではない。また、治療により過多月経の管理は可能であり、閉経とともに消失することから、病気が不可逆的とはいえない。</p> <p>しかしながら、定量的な解析は報告されていないものの、過多月経が Quality of Life (QOL) に大きな影響を及ぼし、日常活動を制限することは多くの文献で指摘されている。</p> <p>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、19.4%の女性が月経について「普通より多いと思う」と回答し、そのうち月経量が多いことによる日常生活への支障・制限について、「非常にある」が9.2%、「ある程度ある」は46.9%に上り、半数以上の女性が日常生活に対する何らかの支障・制限を訴えた。このことから、過多月経は日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であると考えられる。</p> <p>以上のことから、適応疾病である「過多月経」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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p>
---	---

(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、過多月経又は特発性過多月経を効能・効果として承認されている (2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況 参照)。さらに、多くのガイドラインでも、海外で実施された過多月経患者を対象とする無作為化試験の結果に基づき、LNG-IUS の過多月経治療における有効性が記載され、治療の第一選択肢として推奨されている (3. (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況 参照)。

これらのことから、LNG-IUS は、海外において過多月経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) 国内外における過多月経の定義

日本産科婦人科学会による産婦人科用語集で、過多月経は「月経の出血量が異常に多いものをいう」と定義され、用語解説には、「月経の出血量が異常に多いものをいう。ふつう 140mL*以上をいう。しかし、臨床的には患者の訴えで判断されるのでそれほど厳密ではないが、通常その結果として貧血に陥っている場合が多い。子宮筋腫などの器質的疾患や血液凝固障害に伴うことが多い」と記載されている。(*:重量測定法による総月経血量)

一方、海外のガイドライン (Royal college of Obstetrics and Gynecology 1999 ²⁾) では、過多月経は、客観的及び主観的に定義される。客観的定義では、月経あたりの総月経血量が 80mL*¹ 以上とされ、主観的定義では、「月経時の過剰な出血が数周期にわたって続くという患者からの訴え」が用いられている。(*1:アルカリ・ヘマチン法による月経血中の血液成分)

重量測定法による総月経血量と、アルカリ・ヘマチン法による月経血中の血液成分量の間には高い相関があることが知られており ³⁾、主観的定義にも大きな違いはないことから、過多月経の定義は国内外でほぼ同様と考えられる。

(3) 国内外における過多月経の罹患率

2004年に、月経関連症状を訴えて医療機関を初診した1716名の女性を対象として、寺川らによって厚生労働省の大規模調査が実施された ⁴⁾。その結果、主訴とその症状の頻度は、月経不順が56%と最も多く、ついで月経痛42%、過多月経22%であった。一方、海外のガイドラインでは、全世代を通じての過多月経の罹患率は11~13%であり、36~40歳では24%に達すると記載されている ⁵⁾。これらのことから、過多月経患者の罹患率は、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

本邦における過多月経の治療法は、大きく薬物療法と外科的療法に分けることができる(表 参照)。また、過多月経を含む月経異常は、器質的要因の治療が優先される場合を除き、外科的療法に比べて薬物療法が多く選択されているとされている。

表 過多月経の治療法

薬物療法	外科的療法
1. 抗プラスミン剤(トラネキサム酸) 2. NSAIDs(メフェナム酸等) 3. GnRH アゴニスト(酢酸リユープロレリン等) 4. ダナゾール 5. 合成黄体ホルモン(酢酸メドロキシプロゲステロン等) 6. 卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤	7. 子宮摘出術 8. 子宮内膜切除/焼灼術

一方、海外のガイドラインでも、ほぼ同様に、過多月経の薬物療法として、トラネキサム酸、NSAIDs、GnRH アゴニスト、ダナゾール、合成黄体ホルモン及び経口避妊薬を含む卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤に関する記載がみられる⁶⁾。また、外科的治療として、子宮摘出術及び子宮内膜切除/焼灼術が同様に記載されている⁶⁾。LNG-IUSについては、本邦では過多月経の適応は得られていないものの、国内外のガイドラインで、同様に過多月経治療の第一選択肢として推奨されている^{6,7)}。これらのことから、国内外における過多月経の治療法に大きな違いはないものと考えられる。ただし、英国のガイドライン²⁾には、「一度過多月経で医療機関を受診した女性の60%が子宮摘出術を受け、英国では60歳までに5人に1人が子宮摘出術を受ける」との記載があり、外科的療法を選択する」割合は必ずしも同様ではないと考えられた。

(5) 本邦における過多月経治療の問題点

LNG-IUS は国内外のガイドラインで過多月経治療の第一選択肢として推奨されているにも係らず、本邦においてはその効能・効果での承認が得られておらず、上表に示した治療方法が選択されている。

しかしながら、これらの既存の治療法には、以下の問題点が考えられる。

薬物療法に用いられている上表中の薬剤、例えば、抗プラスミン剤、NSAIDs、ダナゾールは、過多月経治療の適応を有していない。また、合成黄体ホルモン、卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤は、科学的な臨床試験データに乏しく、医療現場における使用経験に基づいている。過多月経の適応を有する薬剤(卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤：いわゆる中用量経口避妊薬及び酢酸メドロキシプロゲステロン)は、承認時期

が古く、過多月経に対する有効性に関して、十分な臨床的エビデンスが得られていない。GnRH アゴニストは、副作用のため、術前投与あるいは閉経までの保存療法で、使用期間が原則として連続 6 ヶ月と制限され、過多月経の長期コントロールには適していない。子宮摘出術は、過多月経治療後に妊娠を望む女性には適用できない。また、手術の侵襲が大きく、術後合併症も多いことが問題にされており、日本人女性では、子宮温存を希望するケースが多いと言われている。子宮内切除/焼灼術は、手技的に困難な部分が多く、出血再発や術後合併症の報告もあり、限られた施設でのみ保険適応外で実施されている。よって、未だ標準治療として確立された技術とは言い難く、本邦での普及率は必ずしも高くない。

このように、現在行われている過多月経の治療法にはなお克服すべき課題もあり、本邦においては過多月経の標準的治療法が確立されているとは言い難い。これらのことから、有効性、安全性が確認され、過多月経の長期管理が可能な新たな治療方法の選択肢が求められている。

(6) LNG-IUS の過多月経に対する有効性

LNG-IUS は、長期間にわたってレボノルゲストレル (LNG) を子宮内に放出し続け、子宮内膜及びその周辺における LNG を高濃度に保つことが可能となる⁸⁾。子宮内膜における高濃度の LNG は、子宮内膜腺の萎縮や間質の脱落膜化などの形態変化を引き起こす⁹⁾とともに、子宮内膜におけるエストロゲンの作用を阻害することが報告されている^{10,11)}。また、最近の研究では LNG が子宮内膜細胞のアポトーシスを促進するとの報告¹²⁾もあり、これらの LNG の局所作用によって、子宮内膜が菲薄化した状態が長期間保たれる。月経出血量は一般に子宮内膜の容積に比例すると考えられるため、月経時の出血量が減少するものと推測されている。

このような LNG の局所作用は、過多月経の患者においても同様に期待され、過多月経患者を対象にこれまでに行われた無作為化比較試験を含む海外臨床試験結果あるいは論文発表から、LNG-IUS の過多月経治療に関する多くの知見が得られている。

LNG-IUS を過多月経に対する既存の薬物療法として比較した場合、酢酸メドロキシプロゲステロン、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 0.03mg/レボノルゲストレル 0.150mg)、メフェナム酸、フルルビプロフェン、トラネキサム酸、に比べより高い有効性を示し、ノルエチステロンとは同等の有効性を示すことが報告されている。また、GnRH アゴニストあるいはダナゾールとの直接比較はなされていないものの、LNG-IUS の効果は、3 ヶ月以内に認められ、その効果が 3 年以上にわたって持続することが確かめられている。これに比べ、GnRH アゴニストあるいはダナゾールは副作用のため、長期使用には制限がある。一方、

	<p>LNG-IUS と過多月経に対する外科療法との比較では、子宮摘出術あるいは子宮内膜切除/焼灼術と同等以上の有効性が報告されている。しかし、上述のように、子宮摘出術は、治療後に妊孕性の回復を望む女性には適用できず、また、手術の侵襲も大きいという欠点がある。また、子宮内切除/焼灼術は、手技的に困難な部分が多く、必ずしも標準治療として確立された技術とは言い難く、本邦での普及率は必ずしも高くない。</p> <p>これらのことから、LNG-IUS は、過多月経に対する既存の標準的薬物療法及び外科療法に比べ、より優れた治療方法であると考えられる。</p> <p>一方、本邦において、健康な女性を対象とし避妊を目的として行われた臨床試験では、本剤装着後の出血日数の減少と、ヘモグロビン及びフェリチンの増加が認められ、本剤が月経出血量の減少、鉄貯蔵量の喪失を予防するのに有効である可能性が示唆されている¹³⁾。また、丸尾らは、子宮筋腫又は子宮腺筋症による過多月経を有する日本人患者に本剤を使用した臨床使用経験から、装着1ヵ月後より月経出血量が著しく減少し、最大36ヵ月の装着期間において過多月経に伴う貧血が改善されたこと、5年間の連続使用が可能で本剤により子宮全摘出術のような侵襲の大きな治療を回避しうることから、過多月経の長期管理に極めて有効かつ画期的な方法であると報告している¹⁴⁾。</p> <p>LNG-IUS の作用機序、避妊を目的として国内で行われた臨床試験の結果、及び丸尾らの試験的臨床使用経験の結果から、海外において検証され、確立された LNG-IUS による過多月経治療の有効性は、日本人女性においても期待できると考えられた。</p> <p>以上述べたように、LNG-IUS は欧米等において過多月経の標準治療法に位置づけられていること、過多月経の定義を含む国内外の医療環境の違いは大きく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、さらに、既存の標準的治療法に比べ、より高い有効性あるいはより低い患者負担が期待できることから、要望医薬品ミレーナは「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」に該当すると考える。</p>
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。)	■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■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に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	MIRENA (Bayer Healthcare Pharmaceuticals 社)
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 最長5年間の避妊 <u>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</u>
		用法・用量	本剤を、月経開始後7日以内に、慎重に装着手順書に従って、インサーターを用いて子宮腔内に装着する。
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Mirena 20 micrograms/24 hours intrauterinedelivery system (Bayer 社)
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 避妊 <u>特発性過多月経</u> エストロゲン補充療法中における子宮内膜肥厚からの保護
		用法・用量	妊娠可能な女性に対して、月経開始後7日以内に、本剤を子宮腔内に装着する。
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	MIRENA Intrauterinpessar mit Hormonabgabe (Bayer Vital 社)
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 避妊 <u>過多月経</u>
		用法・用量	本剤を子宮腔内に装着する (装着手順書を参照)。
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin (BAYER SANTE 社)
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 子宮内避妊 <u>機能的過多月経 (検出可能な器質性疾患の有無を確認し、その要因を除外した後)</u>
		用法・用量	月経開始後7日以内に、本剤を子宮腔内に装

			着する。
		備考	
加国	販売名（企業名）	MIRENA（Bayer 社）	
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 最長 5 年間の避妊 • <u>本剤で避妊効果が得られている女性における適切な診断がなされた特発性過多月経の治療</u> 	
	用法・用量	妊娠可能な女性に対して、月経開始後 7 日以内に、本剤を子宮腔内に装着する。	
	備考		
豪国	販売名（企業名）	MIRENA（Bayer Australia 社）	
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 避妊 • <u>特発性過多月経の治療</u> • エストロゲン補充療法中における子宮内膜肥厚の予防 	
	用法・用量	妊娠可能な女性に対して、月経開始後 7 日以内に、本剤を子宮腔内に装着する。	
	備考		

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。）

米国 英国 独国 仏国 加国 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」及び「menorrhagia or hypermenorrhea or heavy menstrual bleeding」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、英語論文 137 報が該当した。さらに、「randomized controlled trial or randomized」の基準を満たす論文が 59 報抽出された。59 報そのうち、LNG-IUS 及び月経量を評価している論文 16 報が検出された。そのうち学会からの要望書に記載された論文 4 報を除く、12 報の概要を以下に示す。

なお、「pharmacokinetic or pharmacodynamic」の基準を満たす論文は 3 報抽出したものの、いずれも薬物動態に関する論文ではなかった。

さらに、日本における臨床試験等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 (過多月経 or 月経過多 or menorrhagia or hypermenorrhea or "heavy menstrual bleeding" or heavy(W)menstrual(W)bleeding)」で検索した結果、国内論文 29 報が該当したものの、この中に「無作為化比較試験 or "randomized controlled trial"」あるいは「"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」の基準を満たす論文は見当たらなかった。一方、「薬物動態試験 or pharmacokinetic or pharmacodynamic」の基準を満たす論文を 1 報抽出したものの、弊社が行った避妊を目的とした国内臨床試験結果の論文であった。
- 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 (月経過多/TH or 過多月経/AL or 月経過多/TH or 月経過多/AL or 月経過多/TH or menorrhagia/AL or 月経過多/TH or hypermenorrhea/AL or "heavy menstrual bleeding"/AL)」で検索した結果、国内論文 20 報が該当し、さらに「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「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は各 1 報が抽出され、前者は日本産科婦人科学会雑誌 53 巻 2 号 Page 582 (2001) の抄録、後者は弊社が行った避妊を目的とした国内臨床試験結果の論文であった。一方、「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 過多月経」で検索した結果、海外論文を含む国内論文 18 報が該当したものの、この中に「無作為化試験」あるいは「薬物動態 + 薬物動力学」の基準を満たす論文はいずれも見当たらなかった。一方、「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として抽出された 2 報は、過多月経に関するコメント及び患者の満足度に関する総説であった。

<海外における臨床試験等>

- 1) Busfield RA, et al.; A randomized prospective trial comparing the levonorgestrel-releasing intrauterine system with thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. BJOG 2006; 113(3):257-63 ¹⁵⁾

- 目的：過多月経の治療において、レボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS) と thermal balloon ablation (TBA) とを比較する。
- 方法：25～50歳の過多月経（患者自身の訴えによる）患者を LNG-IUS 群あるいは TBA 群に無作為に割り付け、郵便あるいは電話により 24 ヶ月までフォローする。有効性の主な評価項目は、処置後 3、6、12、24 ヶ月後の、pictorial blood loss assessment chart (PBAC) 法による月経血量とし、患者の満足度、Quality of Life (QOL) 及び月経時の症状についても質問表により調査した。
- 結果：結果を表にまとめた。スクリーニングした 177 例のうち、83 例を、LNG-IUS 群 (n=42) 及び TAB 群 (n=41) に無作為に割り付けた。いずれの治療によっても PBAC スコアは有意に減少した。12 及び 24 ヶ月後の PBAC スコア中央値は、TBA 群に比べ LNG-IUS 群で有意に低かった (12 ヶ月後：LNG-IUS 群=11.5、TBA 群=60.0 [P=0.002]；24 ヶ月後：LNG-IUS 群=12.0、TBA 群=56.5 [P=0.002])。24 ヶ月後、LNG-IUS を装着していた患者のうち 9 例 (35%) で無月経が認められたが、TBA 成功例では無月経が認められた患者は 1 例 (5%) にすぎなかった (P=0.025)。患者の満足度に両群間で有意な差はなかった。SF-36 により評価した QOL は、いずれの治療群においても、ベースラインに比べ 24 ヶ月後に上昇した。
- 結論：処置 12 ヶ月及び 24 ヶ月後において、LNG-IUS を装着された過多月経患者の PBAC スコアは、TBA 治療を受けた患者に比べ、有意に低かった。いずれの治療も全般的な QOL を改善したものの、24 ヶ月間の QOL、患者満足度、及び他の治療を要求した患者数は、両群間に有意な差はなかった。

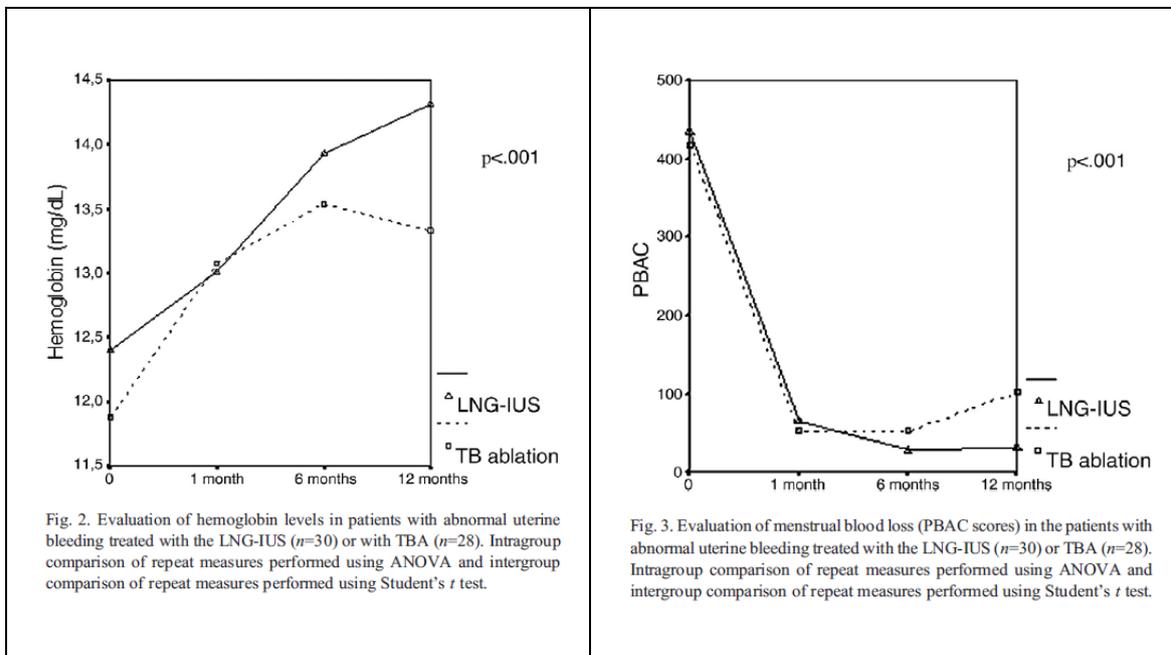
表 処置後 12 ヶ月、24 ヶ月後における月経の状態と月経関連症状

		LNG-IUS		TBA	
		n	Mean (SD), Median	n	Mean (SD), Median
Amenorrhoea n (%)	Baseline	42	0 (0)	41	0 (0)
	12 months	31	6 (20)	32	2 (6.9)
	24 months	26	9 (35)	20	1 (5)
Total PBAC score Mean (SD), Median	Baseline	42	490 (419)	41	502 (422)
	12 months	31	41.1 (86.5), 11.5	32	94.7 (112.0), 60.0
	24 months	26	20.6 (28.8), 12.0	20	75.4 (91.1), 56.5
Number of days of heavy bleeding Mean (SD), Median	Baseline	42	3.8 (2.0)	41	3.4 (1.3)
	12 months	31	0.5 (1.3), 0	32	1.0 (1.2), 0
	24 months	26	0.3 (0.8), 0	20	0.6 (1.1), 0
Unable to leave house on heaviest days n (%)	Baseline	42	27 (65.9)	41	31 (75.6)
	12 months	31	0 (0)	32	1 (4)
	24 months	26	0 (0)	20	0 (0)
Number of days unable to leave house Mean (SD), Median	Baseline	42	1.6 (1.4)	41	1.78 (1.4)
	12 months	31	0, 0	32	0.1 (0.4), 0
	24 months	26	0, 0	20	0, 0
Sleep disturbed n (%)	Baseline	42	39 (95.1)	41	39 (95.1)
	12 months	31	1 (3)	32	4 (13)
	24 months	26	0	20	1 (5)
Number of nights disturbed Mean (SD), Median	Baseline	42	2.9 (1.7)	41	2.3 (1.1)
	12 months	31	0.3 (1.5), 0	32	0.3 (0.9), 0
	24 months	26	0, 0	20	0, 0
SF-36 scores Mean (SD)	Baseline	42	63.7 (22.7)	41	63.7 (14.4)
	12 months	31	79.3 (16.5)	32	76.9 (16.8)
	24 months	26	77.5 (20.1)	20	74.9 (18.8)

2) de Souza SS, et al.; A randomized trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. Contraception 2010; 81: 226-31¹⁶⁾

- 目的：過多月経の治療において、レボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS) と thermal balloon ablation (TBA) とを比較する。
- 方法：経口避妊薬、エストロゲン・プロゲステロン配合剤、NSAID s 等の薬物治療後医学的に再発とされた 35 歳以上の過多月経 [pictorial blood loss assessment chart (PBAC) 法により測定された月経血量が 80mL を超える] 患者を、LNG-IUS 群 (30 例) あるいは TBA 群 (28 例) に無作為に割り付け、処置後 12 ヶ月フォローする。1、6 及び 12 ヶ月後に、PBAC 法及びヘモグロビン・レベルに基づき、月経血量を評価した。
- 結果：処置 1 年後、いずれの群においても、ヘモグロビン・レベルは増加し ($p < 0.001$) 月経血量は減少した ($p < 0.001$) (図 参照)。6 ヶ月及び 12 ヶ月後の月経血量は、TBA 群に比べ、LNG-IUS 群でより少なかった (それぞれ、 $p = 0.035$ 及び $p = 0.048$)。6 ヶ月後の月経中間期出血は、LNG-IUS 群に比べ、TAB 群でより少なかった ($p = 0.044$) が、12 ヶ月後には有意な差はなかった ($p = 0.129$)。
- 結論：LNG-IUS 及び TAB は、処置後の子宮出血のパターンは異なるものの、いずれも過多月経の抑制に有効であることが示唆された。

図 LNG-IUS (n=30) 又は TBA (n=28) で治療した過多月経患者のヘモグロビン・レベル (左) 及び月経血量 (PBAC スコア) (右) の推移



グループ内の比較は、ANOVA を用いて行い、グループ間の比較は、Student's *t* test を用いて行った。

3) Soysal M, et al.; A randomized controlled trial of levonorgestrel releasing IUD and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. Zentralbl Gynakol 2002; 124(4):213-9¹⁷⁾

- 目的：過多月経の治療において、レボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS) と thermal balloon ablation (TBA) とを比較する。
- 方法：妊娠の意思のない 40 歳を越える女性で、薬物治療を拒否あるいは薬物治療が無効であった機能不全性過多月経を訴える患者を、LNG-IUS 群あるいは TBA 群（各群 36 例）に無作為に割り付け、処置後 12 ヶ月フォローする。有効性の主要評価項目は、pictorial blood loss assessment chart (PBAC) 法により評価した月経血量の減少及びヘモグロビン値の上昇とし、副次評価項目として、副作用プロフィール及び Quality of Life (QOL) を設定した。
- 結果：
 - <有効性>いずれの治療方法でも有意に月経血量を減少させる効果が認められた。しかし、両者の比較では、TBA のほうがより効果的であった [PBAC スコアの減少 (平均値±SD) : TBA 群=388.2±21、LNG-IUS 群=343±27 ; p<0.001]。ヘモグロビン値は両治療群で同等の上昇を示した (TBA 群=3.9±1.7、LNG-IUS 群=3.7±1.4 ; p:0.21)。(表 1、表 2 参照)
 - <安全性> LNG-IUD 群では、36 例中 21 例に 1 件以上の副作用が認められ (点状出血 6 例、乳房痛 5 例、体重増加 10 例、気分変動 2 例、膨満感 8 例、挫創 7 例、嘔気 4 例、頭痛及び脚部疼痛各 1 例、IUD 脱出 1 例)、一方、TBA 群では 36 例中 8 例に 1 件以上の副作用が認められた (乳房痛 1 例、体重増加 4 例、気分変動 1 例、膨満感 2 例、月経困難症 2 例、下腹部痛=子宮血腫 1 例)。副作用発現率は TBA 群に比べ LNG-IUS 群で有意に高かった (LNG-IUS 群=58.3%、TBA 群=22.2%、 χ^2 テスト ; p<0.05)
- 結論：処置後 1 年の観察期間において、LNG-IUS は治療に有効ではあったものの、TBA に比べ月経血量減少の効果は低かった。しかしながら、ヘモグロビンの上昇については TBA と同等の有効性がみられた。TBA 治療群では LNG-IUS 治療群に比べ副作用の発現率は低かった。

表 1 治療の主要評価

	PBAC			Hb (g/dL)		
	Baseline	12th month	p value*	Baseline	12th month	p value*
TBA (n: 35)	417±81.4	21.8±14	<0.0001	8.9±1.4	12.4±0.5	<0.0001
LNG IUD (n: 31)	408±101	55.0±11	<0.0001	9.1±1.5	12.6±0.6	<0.0001

PBAC : pictorial blood loss assessment chart、Hb : ヘモグロビン、
 TBA : thermal balloon ablation、LNG-IUS : レボノルゲストレル放出型子宮内システム
 * : t test for paired samples

表 2 治療の主要評価の変化量

	TBA (n: 35)	LNG IUD (n: 31)	<i>p value*</i>
PBACスコアの平均変化量	388.2 ± 21	343 ± 27	<0.001
Hb (g/dL)の平均変化量	3.9 ± 1.7	3.7 ± 1.4	NS**

*: t test for independent samples; **: not significant

4) Milsom I, et al.; A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1991; 164 (3): 879-83¹⁸⁾

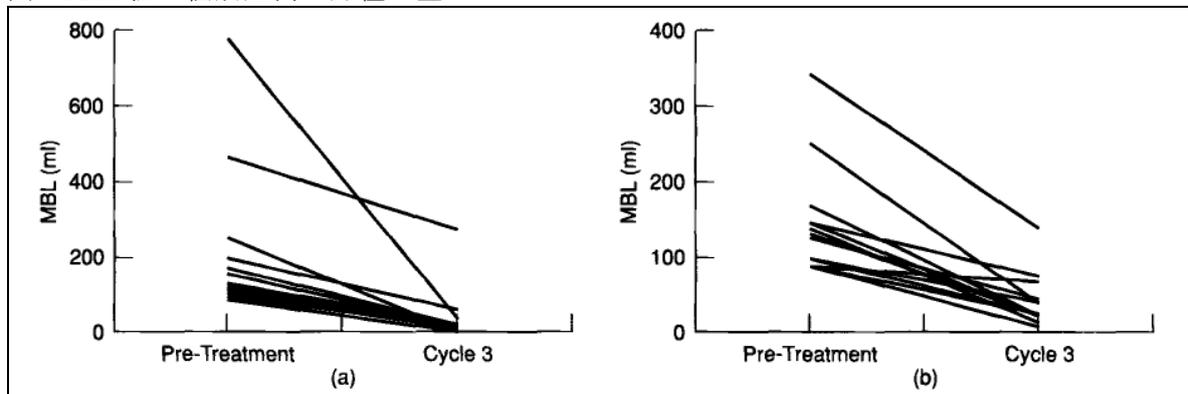
- 目的: 特発性過多月経患者の治療において、フルルビプロフェン (flurbiprofen、5日間、100mgを1日2回投与)、トラネキサム酸 (3日間、1.5mgを1日3回投与後、さらに2日間、1mgを1日2回投与)、及び1日20 μ gのレボノルゲストレスを放出する子宮内避妊具を比較する。
- 方法: 2月経周期にわたり月経血量が80mLを超え、特発性過多月経と診断された35名の女性を組み入れた。子宮がほぼ正常であり、婦人科検査で病理学的に異常がなく、健康で正常な月経周期を有する女性を選択した。最初の20名(37.8 \pm 0.9歳、31~45歳、出産回数2.2 \pm 0.2回、1~4回)にレボノルゲストレル放出型子宮内システム(LNG-IUS)を挿入し、挿入前、挿入3、6、及び12ヵ月後に、月経血量を測定した。他の15名(40.5 \pm 1.1歳、34~49歳、出産回数1.7 \pm 0.2回、0~3回)には、フルルビプロフェン及びトラネキサム酸を無作為化、クロス・オーバー法で連続した4周期にわたり投与した。月経血量は、投与前2周期及び投与後の各周期に測定した。
- 結果: 対照期間の月経血量は、フルルビプロフェン及びトラネキサム酸を投与した15名では295 \pm 52mLであり、LNG-IUS使用を12ヵ月継続した16名では203 \pm 25.2mLであった。月経血量はいずれの治療方法でも減少した。対照2周期の平均と比較した月経血量の減少率は、フルルビプロフェン、20.7 \pm 9.9%; トラネキサム酸、44.4 \pm 8.3%; LNG-IUS、3ヵ月後81.6 \pm 4.5%、同6ヵ月後88.0 \pm 3.1%; 同12ヵ月後95.8 \pm 1.2%であった。LNG-IUSによる月経血量の減少率は、フルルビプロフェン ($p < 0.001$) 及びトラネキサム酸 ($p < 0.01$) に比べて大きく、また、フルルビプロフェンに比ベトラネキサム酸のほうが大きかった ($p < 0.05$)。これらの治療のうち、子宮内避妊器具であるLNG-IUSのみが、1回の月経血量を、正常月経血量の上限である80mL未満まで減少させた。LNG-IUS使用による全般的副作用発現率は低かった。
- 結論: 今回の結果は、多くの特発性過多月経女性において、LNG-IUSが子宮摘出術に代わる有用な選択肢となりうることを強く示唆している。

5) Irvine GA, et al.; Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic

menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105(6): 592-8¹⁹⁾

- 目的：特発性過多月経の治療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）とノルエチステロンの有効性と認容性を比較する。
- 方法：デザイン：無作為化群間比較試験。施設：ティーチング・ホスピタルの婦人科外来診療。参加症例：規則的な月経周期で測定した月経血量が 80mL を超える 18～45 歳の経産婦。試験方法：22 名の女性に月経開始 7 日以内に LNG-IUS を挿入し、他の 22 名の女性には月経周期の 5 日目から 26 日目までの間 3 周期にわたってノルエチステロン（5mg を 1 日 3 回）を投与した。主要評価：主要評価項目は治療 3 ヶ月後の、客観的月経血量的変化とした。
- 結果：3 ヶ月目の月経血量を対照と比較した%で表した場合、LNG-IUS では 94% の減少率（減少量の中央値 103mL；範囲 70～733mL）であり、経口ノルエチステロンでは 87% の減少率（減少量の中央値 95mL；範囲 56～212mL）であった。個別症例の月経血量（投与前及び投与 3 周期後）を図に示す。3 周期の投与後、ノルエチステロン群では 22% の女性が治療継続を希望したのに対し、LNG-IUS 群の 76% の女性が治療の継続を希望した。
- 結論：LNG-IUS も本試験で用いたレジメンの経口ノルエチステロンも、月経血量を正常な限界以内に減少させるという意味で、過多月経に対する有効な治療法であった。LNG-IUS では、より高い満足度と治療継続率が得られ、過多月経に対する現在使用可能な薬物療法及び外科的治療に代わる有効な選択肢となりうる。

図 PBAC 法で個別症例の月経血量



a; LNG-IUS 群、 b; ノルエチステロン群

- 6) Sayed GH, et al.; A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. Int J Gynaecol Obstet 2011; 112(2): 126-30²⁰⁾
- 目的：子宮筋腫に関連した過多月経の低減を、レボノルゲストレル放出型子宮システム（LNG-IUS）と低用量経口混合避妊薬（COC）とで比較する。
 - 方法：1 施設、非盲検、無作為化試験。避妊を希望する 20～50 歳の子宮筋腫による過多月経女性 58 名を、LNG-IUS 群と COC（エチニルエストラジオール 30 μ

g/レボノルゲストレル 150 μ g) 群に各 29 名ずつ無作為に割り付けた。評価項目は、他の治療を必要とすることと定義した治療の失敗、アルカリ・ヘマチン法及び pictorial blood loss assessment chart (PBAC) 法で測定した月経血量 (MBL)、ヘモグロビン・レベル及び通常の活動ができなかった日数 (Lost days) とした。

- 結果：LNG-IUS 群では 6 名の女性 (23.1%) が、また COC 群では 11 名の女性 (37.9%) が治療に失敗し、ハザード比は 0.46 (95%信頼区間 0.17-1.17, P=0.101) であった。アルカリ・ヘマチン法による MBL の減少は、LNG-IUS 群で有意に大きかった (90.9% \pm 12.8% vs 13.4% \pm 11.1%; P<0.001) (表 参照)。PBAC スコアで測定した減少もまた LNG-IUS 群で有意に大きかった (88.0% \pm 16.5% vs 53.5% \pm 51.2%; P=0.02)。さらに、LNG-IUS 群では、ヘモグロビン・レベルが 9.7 \pm 1.9g/dL から 11.7 \pm 1.2g/dL に有意に上昇し (P<0.001)、Lost of days も 8.2 \pm 3.3 日から 1.3 \pm 1.5 日に減少した (P=0.003)。
- 結論：子宮筋腫に関連した過多月経の女性において、LNG-IUS は COC に比べ、治療の失敗では両治療群に大きな違いは見られなかったものの、MBL 減少についてはより効果が大きかった。

表 各評価項目の減少率 (%)

評価項目	LNG-IUS群 (n =29)	COC群 (n =29)	P値
AH法によるMBL (12ヵ月)	90.9 \pm 12.8	13.4 \pm 11.1	<0.001
PBACスコア (6ヵ月)	91.9 \pm 9.4	75.4 \pm 28.2	0.03
PBACスコア (12ヵ月)	88.0 \pm 16.5	53.5 \pm 51.2	0.02
1年間の出血日数	40.7 \pm 18.1	28.3 \pm 12.7	0.23
1年間の点状出血に数	22.9 \pm 17.9	21.0 \pm 10.7	0.75
子宮重量 (超音波法)	39.2 \pm 21.9	4.4 \pm 17.8	<0.001
子宮筋腫サイズ	4.3 \pm 18.8	2.4 \pm	0.79

AH：アルカリ・ヘマチン、COC；経口配合避妊薬、
LNG-IUS：レボノルゲストレル放出型子宮内システム、
MBL：menstrual blood loss (月経血量)、PBAC：pictorial blood loss assessment chart

7) Barrington JW, et al.; Comparison between the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 108(1): 72-4 ²¹⁾

- 目的：子宮内膜熱剥離術 (endometrial thermal ablation、ETA) とレボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS) の過多月経管理における有効性を比較する。
- 試験デザイン：South-west England の地方中央病院 (District General Hospital) の婦人科診療に通院した 50 名の女性を、ETA を用いた外科的治療群 (ETA 群) 又は LNG-IUS を用いた薬物治療群 (LNG-IUS 群) に無作為に割り付け

た。挿入前/術前、及び挿入/手術の6ヵ月後に pictorial menstrual chart を作成した。統計解析にはノンパラメトリック・テスト (Mann-Whitney) を使用した。

- 結果：追跡結果の解析は、ETA 群では23名について、LNG-IUS 群では21名について可能であった。月経スコアは、挿入前/術前では LNG-IUS 群 (中央値 75) に比べ ETA 群 (中央値 101) でわずかに高かった (P=0.025)。しかし、挿入後/術後には、ETA 群の中央値が 27、LNG-IUS 群の中央値が 19 となり、挿入前/術前で認められた差は認められなくなった (P=0.689) (表 参照)。
- 結論：子宮内膜熱剥離術と LNG-IUS はいずれも同様に過多月経管理に有効であった。治療の選択は、女性の要求と好みにより個別に調整すべきである。

表 熱剥離術後及びレボノルゲストレル子宮内システム挿入後の月経スコアの比較

	LNG-IUS		熱剥離術	
	挿入前 (n=25)	挿入後 (n=21)	術前 (n=25)	術後 (n=23)
最小値	27	0	63	0
最大値	408	100	424	424
平均値	107	31	122	61
中央値	75	19	101	27
SD	95	31	74	99

LNG-IUS：レボノルゲストレル放出型子宮内システム

8) Endrikat J, et al.; A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. J Obstet Gynaecol Can 2009; 31(4): 340-7²²⁾

- 目的：レボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS) の特発性過多月経の女性における有効性を、ノルエチンドロン 1mg 及びエチニルエストラジオール 20 μ g を含有する経口配合避妊薬 (OC1/20) と比較して評価する。
- 方法：前向き、無作為化、非盲検試験をカナダの9施設において実施した。30歳以上の健康な過多月経〔連続する2周期にわたり pictorial blood loss assessment chart (PBAC) で測定したスコア (MBL スコア) が100以上〕の女性を LNG-IUS (n=20) 又は OC1/20 (n=19) で12ヵ月間治療した。主要評価項目は、ベースラインから12ヵ月目までの MBL スコアの変化とした。副次評価項目は、治療の成功 (治療12ヵ月後の MBL スコアが100未満)、ヘモグロビン・レベル、及び質問表による過多月経の程度のスコアとした。
- 結果：いずれの治療群においても、12ヵ月後の MBL スコアはベースラインから有意に減少した (P<0.001)。治療12ヵ月後、主要評価項目である MBL スコアは、OC1/20 (中央値が290から72に低下、平均変化率68%) に比べ、LNG-IUS 群 (中

中央値が 228 から 13 に低下、平均変化率 83%) において有意に大きく低下した (P=0.002) (図 1 参照)。試験の成功率は、OC1/20 群では 36.8%であり、これに比較し、LNG-IUS 群で 80%であった (P<0.009)。いずれの治療方法も、12 ヶ月後、ベースラインに比べて有意にヘモグロビン濃度を上昇させた。過多月経の程度スコアは、試験の全ての評価時点で LNG-IUS 群で低く、6 ヶ月目では有意に低かった (P=0.045)。いずれの治療方法も認容性は良好であった。

- 結論：LNG-IUS 及び経口配合避妊薬は、いずれも、特発性過多月経患者における月経血量の低減に有効であった。全般的な臨床的ベネフィットは、OC1/20 に比べ LNG-IUS でより顕著であった。

図 1 ベースライン、6、9、及び 12 ヶ月後の MBL スコアの中央値。主要評価項目：ベースラインから 12 ヶ月目までの MBL の変化 (FAS)

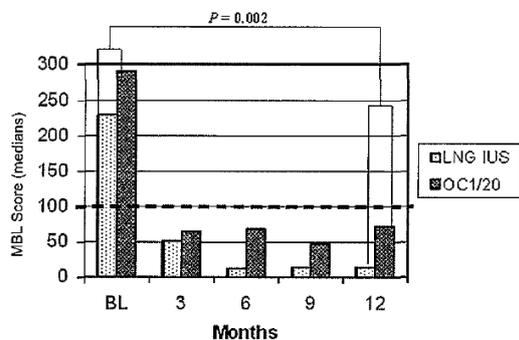
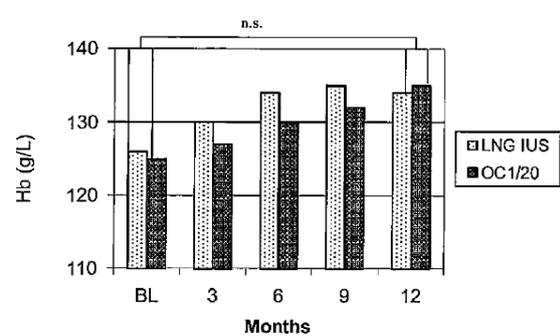


図 2 ベースライン、6、9、及び 12 ヶ月後の Hb レベル (g/L) の中央値。副次評価項目：ベースラインから 12 ヶ月目までの Hb コアの変化 (FAS)



9) Rauramo I, et al.; Long-term treatment of menorrhagia with levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Obstet Gynecol.* 2004; 104(6): 1314-21²³⁾

- 目的：過多月経治療における有効性を、レボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS) と経頸管的子宮内膜切除 (transcervical resection of the endometrium、TCRE) とで比較する。
- 方法：3 年間の、非盲検、無作為化試験。妊娠を希望しない 30~49 歳の過多月経患者を、LNG-IUS 群 (30 名) 又は TCRE 群 (29 名) に無作為に割り付けた。月経血量の測定には pictorial blood loss assessment charts (PBAC) を用いた。PBAC スコアが 75 を超える (月経血量>60mL に相当) 場合を過多月経患者と定義した。中止及び再手術の必要性についても評価した。
- 結果：PBAC スコア中央値は、LNG-IUS ではベースラインでの 261.5 (範囲、60-1503) から 7 (範囲、0-101; P<.001) に低下し、TCRE では 311 (範囲、81-2506) から 4 (範囲、0-182; P<.001) に低下した。LNG-IUS 使用者の 30 名中 19 名が、TCRE では 29 名中 22 名が、3 年間の観察を完了した。
- 結論：いずれの治療方法も月経血量の軽減に有効であった。高い継続率から、LNG-IUS は TCRE に匹敵すると考えられた。

表 スコアで評価した群ごとの月経血量

評価時期	レボノルゲストレル 放出型子宮内システム	経頸管的子宮内膜切除	ベースラインからの 変化量の両群間のP値
ベースライン	261.5 (60-1,503)	311.0 (81-2,506)	
1年	12 (0-97)	8.5 (0-155)	0.68*
2年	8.5 (0-128)	10.0 (0-175)	0.34*
3年	7.0 (0-101)	4.0 (0-182)	0.86

表中の値は、中央値（範囲）を示す。

全体的経時変化は両群とも有意であった（ $P < 0.001$ ）。PBACスコアの75が月経血量60mLに相当する。反復測定には、Friedman's 2-way ANOVAを用いた。ベースラインからの差の2群間における比較にはWilcoxon rank sum testを用いた。治療の時間相関テストでは有意差は見出されなかった。

10) Kittelsen N, et al.; A randomized study comparing levonorgestrel intrauterine system (LNG IUS) and transcervical resection of the endometrium (TCRE) in the treatment of menorrhagia: preliminary results. Gynaecological Endoscopy 1998; 7: 61-5²⁴⁾

- 目的：レボノルゲストレル放出型子宮内システム（LNG-IUS）の過多月経治療における有効性を、経頸管的子宮内膜切除（transcervical resection of the endometrium、TCRE）と比較して確認する。
- 方法：外科的子宮鏡検査を専門とする婦人科外来での60名の患者による無作為化試験。全ての患者は、一般開業医でのホルモン療法を含む治療に失敗し、当初は子宮切除を予定していた。過多月経の診断は既往歴及び pictorial blood loss assessment chart (PBAC) スコアに基づいて行った。1ヵ月当たり100以上のスコアは、80mLを超える出血と有意に相関していた。基準を満たす女性をLNG-IUS群及びTCRE群にそれぞれ30名ずつ無作為に割り付けた。両群で年齢、体重、身長に違いはなかった。LNG-IUS挿入後又は手術後は、3ヵ月、6ヵ月及び12ヵ月目に外来診療で、血清フェリチン・レベル、PBACスコア、経膈超音波及びホルモン検査を行った。
- 結果：LNG-IUS群で24名の患者が、TCRE群で29名の患者が、20ヵ月の追跡調査を完了した。TCRE群で1名の患者が無作為化の結果参加を拒否した。LNG-IUS群での中止理由は、下腹部痛（2例）、瘻瘡（1例）及び出血又は点状出血の継続（3例）であった。PBACスコアを用いて評価した結果、LNG-IUS群では418から42へ、TCRE群では378から6.6へと出血の程度はいずれの群でも低下した。（表 参照）
- 結論：いずれの方法も出血の程度に対して著しい効果がみられ、さらに、LNG-IUSの場合は、可逆的であり、手術による危険及び副作用もない。

表 PBACスコア

	PBACスコア、平均 (SD)	
	ベースライン	12ヵ月
レボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS)	418 (349)	42 (99.7)
経頸管的子宮内膜切除 (TCRE)	378 (463)	6.6 (15.0)
合計	398 (407)	26.2 (76.1)

11) Ghazizadeh S, et al.; A randomized clinical trial to compare levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) vs trans-cervical endometrial resection for treatment of menorrhagia. Int J Womens Health 2011; 3: 207-11 ²⁵⁾

- 目的：過多月経治療の許容性、有効性、副作用及び患者満足度について、レボノルゲストレル放出型子宮内システム（LNG-IUS）と子宮内膜の経頸管的切除（TCRE）を比較する。
- 方法：35歳～45歳の過多月経患者〔pictorial blood loss assessment chart（PBAC）スコアが100以上〕を試験に組み入れた。子宮内膜異常の既往歴、子宮脱、大きな筋腫等子宮に異常のある患者は除いた。104名の患者を無作為に2群に分け、52名にLNG-IUSを挿入し、52名にTCREを施行した。月経パターン、PBACスコア、副作用、許容性及び満足度の割合を6ヵ月後、12ヵ月後に記録した。
- 結果：1年後、TCRE群及びLNG-IUS群でそれぞれ、93.9%及び88.4%の月経血量の減少が認められた。無月経はTCRE群でより多く、点状出血及び全身的作用はLNG-IUS群でより多くみられた。満足度はLNG-IUS群に比べTCRE群でより高かったものの（93.9%及び88.4%）、それらの差は有意ではなかった。また、満足度スコアの平均値に両群で有意差は無かった（表参照）
- 結論：LNG-IUSとTCREは、同程度に有効であることが明らかになったものの、LNG-IUSは、より侵襲性が低く、妊孕性を保持したいと望む若年女性に推奨できる。

表 治療12ヵ月目の満足度及び許容度、月経の状態、症状

	LNG-IUS (n=45)	TCRE (n=47)	P 値
無月経	5 (11.1)	21 (44.7)	<0.0001
正常月経又は過少月経	31 (68.8)	24 (51.1)	0.08
治療無効	9 (20)	2 (4.24)	0.02
出血スコアの変化	526.8 ± 148.0	560.2 ± 177.9	0.335
満足度スコア	3.08 ± 1.26	2.5 ± 1.59	0.43

注：患者数の減少は、追跡期間に患者との連絡が取れなかったことによる。

表中の値は、平均値±SD、又は、n（%）を示す。

LNG-IUS：levonorgestrel-releasing intrauterine system

TCRE：trans-cervical resection of the endometrium

無月経：少なくとも3ヵ月間月経がない 治療無効：過多月経の継続

正常月経：出血が25～32日の周期で起り、出血日数が5日を超えない場合

患者満足度：1から5の段階評価を用い、1を“最低の満足”、5を“最高の満足”とした。

12) Malak KA, et al.; Management of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. Gynecol Surg 2006; 3: 275-80 ²⁶⁾

- 目的：過多月経治療における外科的モダリティーである子宮内膜切除（ER）と

ホルモンのモダリティーである LNG-IUS を比較する。

- 方法：治療を目的とした、第Ⅲ相、非盲検、無作為化、比較試験。エジプト、カイロ大学の Kasr El-Aini 病院で実施した。過剰な子宮出血のため子宮摘出を予定している、40～50 歳の閉経前女性 60 名を組み入れた。超音波検査で、3cm 以上の筋腫、3 個以上の筋腫が認められた女性は除外した。患者は LNG-IUS 群及び ER 群の 2 群に無作為に割り付けた。子宮出血は pictorial blood loss assessment chart (PBAC) スコアにより定量化した。1 ヶ月当たりのスコアが 100 を超える場合を過多月経とした。月経出血や痛みによる、「general well-being」、「work performance」、「physical activity」及び「sexual activity」の阻害の程度は、スクリーニングの段階で「visual analogue scale (VAS)」を用いて評価した。VAS は 20cm の垂直スケールで、上限 100 を「想像しうる最善の健康状態」、下限 0 を「想像しうる最悪の健康状態」とした。処置後の評価は、6 ヶ月後、12 ヶ月後又は中止時に外来診療により行った。有効性の主要評価は、6 ヶ月後における患者の治療継続の意思決定とした。治療の成功は、12 ヶ月後に PBAC スコアが 75 未満に低下することとした。
- 結果：両群は、年齢、月経の期間、子宮の性質において同等であった。LUG-IUS 群で 4 名の女性が治療を中止し、最終的な治療成功率は 77% (23/30 例) であった。ER 群での脱落はなく、月経血量の有意な減少が 83% (25/30 例) の患者で認められた (表 1 参照)。無月経患者の割合は、ER 群に比べ LNG-IUS 群で高かったが、有意な差ではなかった (表 2 参照)。両群の患者において QOL の有意な向上が認められた。両群の差は有意ではなかった (p=0.747)。
- 結論：LNG-IUS の装着は、過多月経患者における月経血量の減少に極めて高い効果を持ち、可逆的であり、副作用が軽度であるという利点もある。LNG-IUS は、過多月経の若年女性にとって治療の第一選択肢となる可能性がある。

表 1 PBAC スコア

治療群	来院	平均値±SD	中央値	幅
LNG-IUS	ベースライン	316.8±152.0	320	88-540
	12 ヶ月	40.6±28.5	42	0-95
ER	ベースライン	346.8±143.6	385	80-565
	12 ヶ月	42.2±30.4	45	0-100

表 2 治療後 (12 ヶ月) の月経パターン

月経パターン	LNG-IUS (n=26)		ER (n=30)	
	症例数	%	症例数	%
無月経	14	53.8	13	43.3
過少月経	9	34.6	12	40.0
過多月経	1	3.8	3	10.0
不正子宮出血	2	7.7	2	6.7

<日本における臨床試験等>

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、以下の検索を行った。

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」及び「menorrhagia or hypermenorrhea or heavy menstrual bleeding」をタイトルに限定し、日本語又は英語で検索した結果、英語論文 137 報が該当した。さらに、「review」の基準を満たす論文は 7 報抽出したものの、学会からの要望書に記載の論文を除き、2005 年以降の論文は 1 報であり、患者の満足度を指標とした review 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。

(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、「menorrhagia or hypermenorrhea or hypermenorrhea or heavy menstrual bleeding」and 「guideline」をタイトルに限定し、日本語又は英語で検索した結果、英語論文 14 報が該当した。14 報そのうち、学会からの要望書に記載の論文及び 2000 年以前の論文を除く、論文 8 報が検出された。しかし、いずれの論文も学会からの要望書に記載のガイドラインの旧版あるいは LNG IUS の位置づけに関する記載が不十分であった。

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、過多月経 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 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。

2) APICDOC のデータベースから、過多月経 and ガイドライン or 指針 or guideline で検索した結果、日本語論文 2 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、過多月経 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、効能・効果を「過多月経」とすることは妥当と考えた。

➤ 「過多月経」の定義に国内外の違いはなく、その原因について特定されていない。正常な月経周期を有し、月経時の出血量が異常に多い場合、一般的に「過多月経」と呼ばれている。日本産科婦人科学会による産婦人科用語集¹⁾で、過多月経は「月経の出血量が異常に多いものをいう」と定義され、用語解説には、「月経の出血量が異常に多いものをいう。ふつう 140mL 以上をいう。しかし、臨床的には患者の訴えで判断されるのでそれほど厳密ではないが、通常その結果として貧血に陥っている場合が多い。子宮筋腫などの器質的疾患や血液凝固障害に伴うことが多い」と記載されている。

一方、海外のガイドライン²⁾には、患者の主訴を基にした過多月経の主観的定義として、「月経時の過剰な出血が数周期にわたって続くという患者からの訴え」が用いられ、客観的定義として、「月経出血量 (=月経血中の血液成分量) が 80mL 以上である月経」が用いられている。

➤ 海外の論文、総説等において、レボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS) の月経血量減少効果及び過多月経に対する有効性は、器質的疾患の有無に関わらず証明されており、ガイドラインでも「過多月経」全般に対して LNG-IUS が推奨されている。さらに、本邦におけるガイドラインでは、器質性疾患のない過多月経に対して LNG-IUS が推奨されているのみならず、子宮腺筋症、子宮内膜症患者であっても、過多月経の治療として LNG-IUS の著明な月経血量減

少効果が示されている。

- ▶ 最近、承認申請のために米国で実施された無作為化臨床試験（学会からの要望書に引用されている Kaunitz AM et al., 2010²⁷⁾）では、18 歳以上の「過多月経患者」（1 周期あたりの月経血量が 80mL 以上）を対象とし、器質的疾患関連の除外基準として、子宮あるいは子宮頸部の変形があるような子宮筋腫を含む先天的又は後天的子宮異常及び異常子宮出血をきたした器質的疾患（例えば子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮内膜ポリープ）の既往歴のある患者が挙げられている。すなわち、LNG-IUS の挿入が好ましくないと考えられる器質的疾患を有する患者は除外されている。その上で LNG-IUS の有効性が検証され、効能・効果として「過多月経」（Heavy menstrual bleeding）が承認されている。
- ▶ 本邦でも「過多月経」を効能・効果とする複数のホルモン剤等が使用されている。
- ▶ これらのことから、器質的疾患の治療が優先される患者、LNG-IUS の挿入が適切ではない患者（例えば、ミレーナ 52mg の添付文書に記載された例）には適応できないものの、それ以外の「過多月経」患者には有用性が示されているものと考えられ、要望効能・効果を「過多月経」とすることは妥当と考えた。

<要望用法・用量について>

以下の理由から、現在「避妊」を効能・効果として承認されているミレーナ 52mg と同一の用法・用量が推奨されると考える。

- ▶ 上記 3.（1）から（4）の無作為化比較試験及びシステマティックレビューに記載された LNG-IUS の「過多月経」に対する有効性及び過多月経患者での安全性は、すべて、ミレーナ 52mg と同一の用法・用量を用いて得られたものであり、「過多月経」に対する他の用法・用量の検討に関する情報は得られていない。
- ▶ 海外では、避妊と同一の用法・用量で「過多月経」の効能・効果が承認されている。
- ▶ 日本人女性における本用法・用量の安全性は、避妊を目的とした臨床試験及び発売後の使用実績で確認されている。
- ▶ 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いる。一方、レボノルゲストレル（LNG）の子宮内投与システムで、避妊効果が広く全世界で長期にわたり確認されている用法・用量は本用法・用量以外にない。
- ▶ これまでに得られた LNG-IUS の過多月経に関する情報が、すべて現在「避妊」を効能・効果として承認されているミレーナ 52mg と同一の用法・用量で得られていることを考慮するとともに、LNG-IUS を過多月経患者に装着中の妊娠のリスクを最小限に抑えるためには、本用法・用量が推奨されると考える。

<臨床的位置づけについて>

これまで本邦において用いられてきた主要な過多月経の治療法には、薬物療法及び外科的療法として以下の治療法が挙げられる。

薬物療法	外科的療法
1. 抗プラスミン剤（トラネキサム酸） 2. NSAIDs（メフェナム酸等） 3. GnRH アゴニスト（酢酸リユープロレリン等） 4. ダナゾール 5. 合成黄体ホルモン（酢酸メドロキシプロゲステロン等） 6. 卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤	7. 子宮摘出術 8. 子宮内膜切除/焼灼術

これらの薬物治療には、科学的な臨床試験データあるいは臨床的エビデンスに乏しい、副作用のため使用期間が限定されている等の問題点が指摘され、外科的治療は、手術の侵襲が大きく、術後合併症も多いことが問題にされ、いずれの治療法も過多月経患者への適応は限られている。

LNG-IUS は、黄体ホルモンである LNG を子宮内膜に局所的に作用させ、子宮内膜の菲薄化を引き起こすことによって著しく月経出血量を減少させるという本剤独特の作用機序を有し、過多月経に対する有効性を期待して、無作為化比較試験を含む多くの臨床試験において、LNG-IUS の過多月経に対する有効性が検討されてきた。

その結果、LNG-IUS は、過多月経の薬物療法として用いられる、酢酸メドロキシプロゲステロン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03mg/レボノルゲストレル 0.150mg）、メフェナム酸、フルルビプロフェン、トラネキサム酸、に比べより高い有効性を示し、ノルエチステロンとは同等の有効性を示すことが報告されている。また、外科療法である子宮摘出術あるいは子宮内膜切除/焼灼術と比較した場合、同等以上の有効性が報告されている。GnRH アゴニストあるいはダナゾールとの直接比較はなされていないものの、LNG-IUS の効果は、3 ヶ月以内に認められ、その効果が 3 年以上にわたって持続することが確かめられている一方、GnRH アゴニスト及びダナゾールは副作用にも問題がありその使用が制限されている。特に GnRH アゴニストは、副作用のため、術前投与あるいは閉経までの保存療法として用いられることが多く、使用期間が原則として連続 6 ヶ月と制限され、過多月経の長期コントロールには適していない。

一方、LNG-IUS は、他の治療法に比べ不正出血の発現頻度が高いことに注意するとともに、器質的疾患の治療が優先される患者及び、子宮あるいは子宮頸部が変形するような器質的疾患を有する患者には使用を制限すべきであると考えられている。

これらのエビデンスに基づき、国内外のガイドラインにおいて、LNG-IUS は、過多月経治療の第一選択肢として推奨されている。

以上のことから、LNG-IUS は、従来の過多月経治療法に代わる新たな選択肢となる可能性が期待される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 3. (1) 及び (2) に記載した無作為化試験及びシステマティックレビューから、LNG-IUS は、メドロキシプロゲステロン酢酸及び経口避妊薬に比べ、過多月経に対するより高い有効性があること、さらにより侵襲性の高い外科的療法（子宮摘

出術、子宮内膜切除/焼灼術) とほぼ同等の有効性があることが示されており、ミレーナ 52mg の過多月経に対する有効性は既に確立されたものと考えられる。また、安全性については、過多月経患者を含めた海外での広い使用経験、及び避妊を目的とした日本人での臨床試験結果及び発売後の使用経験から、副作用のプロフィールに関する十分な情報が得られているものと考えられる。

これらのことから、「過多月経」の効能・効果の承認取得のための新たな臨床試験は必要ないものとする。

- 2) その他、ミレーナの要望効能・効果（過多月経）の承認後、保険適応について検討が必要とする。

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) Royal College of Obstet and Gynecol; National evidence based clinical guidelines The Management of Menorrhagia in Secondary Care 2006
- 3) Fraser I S, et al.; Estimating menstrual blood loss in women with normal and excessive menstrual fluid volume. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 806-14
- 4) 厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）「女性の各ライフステージに応じた健康支援システムの確立に向けた総合研究（主任研究者 寺川直樹）」平成 16 年度研究報告書
- 5) Marret H, et al.; Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152: 133-7
- 6) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Heavy menstrual bleeding, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, London 2007
- 7) 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
- 8) Nilsson CG, et al.; Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17(6): 529-36
- 9) Silverberg SG, et al.; Endometriosis morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986; 5(3): 235-41
- 10) Pakarinen PI, et al.; The ultrastructure of human endometrium is altered by administration of intrauterine levonorgestrel. *Hum Reprod* 1998; 13(7);

1846-53

- 11) Zhu P, et al. ; The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device on human endometrial oestrogen and progesterone receptors after one year of use. Hum Reprod 1999; 14(4): 970-5
- 12) Maruo T, et al. ; Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium Hum Reprod 2001; 16(10):2103-8
- 13) 丸尾猛 他, ; 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
- 14) 丸尾猛 他, ; 女性のwell-beingに向けた新しい管理法-合成黄体ホルモン徐放型IUSを中心に. 臨床と薬物治療 2001; 20(2): 140-144
- 15) Busfield RA, et al. ; A randomized prospective trial comparing the levonorgestrel-releasing intrauterine system with thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. BJOG 2006; 113(3):257-63
- 16) de Souza SS, et al. ; A randomized trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. Contraception 2010; 81: 226-31
- 17) Soysal M, et al. ; A randomized controlled trial of levonorgestrel releasing IUD and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. Zentralbl Gynakol 2002; 124(4):213-9
- 18) Milsom I, et al. ; A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel- releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. Am J Obstet Gynecol 1991; 164 (3): 879-83
- 19) Irvine GA, et al. ; Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105(6): 592-8
- 20) Sayed GH, et al. ; A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. Int J Gynaecol Obstet 2011; 112(2): 126-30
- 21) Barrington JW, et al. ; Comparison between the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 108(1): 72-4
- 22) Endrikat J, et al. ; A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. J Obstet Gynaecol Can 2009; 31(4): 340-7
- 23) Rauramo I, et al. ; Long-term treatment of menorrhagia with levonorgestrel

- intrauterine system versus endometrial resection. *Obstet Gynecol.* 2004; 104(6): 1314-21
- 24) Kittelsen N, et al.; A randomized study comparing levonorgestrel intrauterine system (LNG IUS) and transcervical resection of the endometrium (TCRE) in the treatment of menorrhagia: preliminary results. *Gynaecological Endoscopy* 1998; 7: 61-5
- 25) Ghazizadeh S, et al.; A randomized clinical trial to compare levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) vs trans-cervical endometrial resection for treatment of menorrhagia. *Int J Womens Health* 2011; 3: 207-11
- 26) Malak KA, et al.; Management of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Gynecol Surg* 2006; 3: 275-80
- 27) Kaunitz AM, Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113(5):1104-16