

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 公益社団法人 日本産科婦人科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	2 位 (全 14 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	レボノルゲストレル
	販売名	ミレーナ 52mg
	会社名	バイエル薬品株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	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 欧米等6か国(米・英・独・仏・加・豪)、いずれの国でも当該適応では承認されていない。
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	月経困難症
	用法・用量 (要望する用法・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)
「医療上の必要性に係る基準」への	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(致死的な疾患) <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 <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>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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¹⁾で、下腹部痛、腰痛、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、いらいら、下痢および憂うつ²⁾の順に多くみられる。これらの症状が日常生活や個人の生活の質 (quality of life : QOL) を脅かす要因になっている²⁾。</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 type="checkbox"/> イ 欧米等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 checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>(1) 日本人における月経困難症患者数について</p> <p>20～49歳の女性のうち、月経時も鎮痛薬を服用することにより通常の日常生活を送ることのできる女性が26.8%、鎮痛薬の服用にかかわらず日常生活に支障のある女性が6%、月経時に寝たきりのような状態に陥る女性が2%存在し、月経困難症に伴う症状に何らかの医学的介入を必要としている女性は全体の3分の1に達する²⁾。月経困難症は、機能性月経困難症と子宮内膜症等の器質的病変に基づく器質性月経困難症に大別される。特に、子宮内膜症患者の約88%に月経困難症が見られる³⁾。</p> <p>(2) 国内で現在承認されている月経困難症治療薬及び問題点について</p> <p>NSAID、エストロゲン・プロゲスチン配合剤が月経困難症の効能・効果で承認されている。NSAIDおよびエストロゲン・プロゲスチン配合剤は、効果が不十分な場合や、副作用により使用が適さない場合がある。このことから、有効性が高く、安全に長期に使用可能な治療法が期待されている。</p> <p>(3) 要望医薬品ミレーナについて</p> <p>要望医薬品ミレーナは、黄体ホルモンであるレボノルゲストレル放出型子宮内避妊システムで、本邦では避妊の効能・効果で承認されている。ミレーナは、子宮腔内に放出されたレボノルゲストレルの子宮内膜への局所的なホルモン作用により子宮内膜の増殖を抑制する。月経時出血量は本剤装着後減少し、約20%の女性が無月経となる⁴⁾。装着後一定量のレボノルゲストレルを放出し5年間避妊効果が持続することから、月経困難症の治療においても長期的な使用が期待できる。</p> <p>ミレーナは海外のガイドラインによると、子宮内膜症患者の疼痛管理も含め月経困難症の薬物療法の選択肢の一つとなっている。子宮内膜症患</p>
---	--

	<p>者を対象とした海外臨床試験において子宮内膜症患者の月経困難症の緩和に有効であることが示されている。</p> <p>(4) 医療上の有用性の判断基準への妥当性について</p> <p>以上より、要望医薬品ミレーナは、医療上の有用性の判断基準「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。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</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		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	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	
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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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	An evidence based practice guideline for the treatment of primary dysmenorrhea ⁵⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>機能性月経困難症</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Mirena (補足：Mirenaはレボノルゲストレルを一日当たり20μg放出するLNG-IUSである。1個を子宮腔内に装着する。)
		ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • ACOG practice bulletin no 110⁶⁾ • Harel Z, Dysmenorrhea in adolescents and young adults⁷⁾ • Sanfilippo J et al, Evaluation and Management of Dysmenorrhea in Adolescents⁸⁾
		備考	
	英国	ガイドライン名	1. The Initial Management of Chronic Pelvic Pain ⁹⁾ 2. The investigation and Management of Endometriosis ¹⁰⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	1. 周期的疼痛を有する女性には、配合経口避妊薬又は腹腔鏡検査前3-6ヵ月間のGnRHアゴニストの使用が選択されるべきである。 <u>レボノルゲストレル子宮内システムもまた考慮される。</u> 2. <u>レボノルゲストレル子宮内システムは子宮内膜症に伴う痛みを軽減する。</u>
		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	<ul style="list-style-type: none"> • Vercellini P. et al., levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study¹¹⁾ • Petta CA, Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system

		and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis ¹²⁾
	備考	
独国	ガイドライ ン名	不明
	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	不明
	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	SOGC Clinical Practice Guideline Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline ¹³⁾
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	<u>レボノルゲストレル子宮内避妊システムは月経 困難症の治療に有効で、機能性月経困難症の治 療の選択肢と考えられる。</u> <u>LNG-IUS(Mirena)使用者において、月経困難症が 改善する。</u>
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	LNG-IUS(Mirena)は黄体ホルモンを子宮腔内に 局所的に放出する子宮内避妊システムである。 (補足：Mirena はレボノルゲストレルを一日当 たり 20 μg 放出する LNG-IUS である。1 個を子宮 腔内に装着する。)
	ガイドライ	• Vercellini P. et al., levonorgestrel-releasing

		ンの根拠論文	intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study ¹¹⁾
		備考	
	豪州	ガイドライン名	Dysmenorrhea ¹⁴⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	(月経困難症)関連症状の管理 <u>Mirena intrauterine device</u>
		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	Jansen JT. Noncontraceptive applications of the levonorgestrel intrauterine system ¹⁵⁾
	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>

1) PubMed 検索で、「dysmenorrhea levonorgestrel intrauterine」をキーワードとして検索した。その結果該当した英語論文 77 報のうち、「clinical trial, phase II」「clinical trial, phase III」及び「clinical trial, phase IV」の基準を満たす論文は見当たらなかった。

2) 上記検索 1) で該当した 77 報のうち、「randomized control trial」の基準を満たす文献 7 報が検出され、レボノルゲストレル放出型子宮内システムの子宮内膜症患者の疼痛の緩和効果に関連する文献 2 報を選択し引用した。

<海外における臨床試験等>

1) 子宮内膜症患者の慢性骨盤痛治療に対するレボノルゲストレル放出型子宮内システムと性腺刺激ホルモンアナログ（デポー製剤）の無作為化臨床試験¹²⁾

- 目的：子宮内膜症に関連する疼痛の抑制について、レボノルゲストレル放出型子宮内システム（LUG-IUS）と性腺刺激ホルモン（GnRH）アナログ（デポー

製剤)の有効性を6ヵ月にわたって比較する。

- 試験方法：18～40歳（平均30歳）の子宮内膜症患者、月経困難症患者あるいは慢性骨盤痛(Chronic pelvic pain:CPP)患者を、3大学施設においてLNG-IUS治療群(n=39)又はGnRHアナログ治療群(n=43)に、コンピュータで無作為化して割付けた。子宮内膜症に伴う日々のCPPスコアはVisual analogue scale(VAS)を用いて評価し、日々の出血スコアは出血日誌から計算した。また、QOLの改善はthe Psychological General Well-Being Index Questionnaire(PGWBI)を用いて評価した。疼痛スコア日誌はVASに基づき、患者が疼痛の発現とその程度を毎日記録した。月あたりのスコアは、各観察期間中の日々のスコア合計をその期間の日数で除して求めた。

- 結果：

<有効性>投与後1ヵ月目から6ヵ月の治療期間にわたって、CPPは有意に低下し、両治療群間に差はなかった($P>0.999$)。両治療群とも、ステージⅢ及びⅣの子宮内内膜症は、ステージⅠ及びⅡの患者に比べて、より急速なVAS疼痛スコアの改善を示した($P<0.002$)。LNG-IUS使用者はGnRHアナログ使用者に比べ、全ての評価時点においてより高い出血スコアを示した。出血のない患者の割合は、投与後1ヵ月目で、LNG-IUS群34%、GnRHアナログ群71%、投与後6ヵ月目では、LNG-IUS群70%、GnRHアナログ群98%であった。QOLの改善については両群で差はなかった。

<安全性>下腹部膨満感あるいは抹消浮腫等の副作用に関して両治療群間で差は認められなかった(それぞれ、 $P=0.458$ 及び $P=0.098$)。しかし、観察期間中の来院2～来院6の間で、LNG-IUS使用者により多くの乳房痛の症状が報告された。試験期間を通じて重篤な有害事象の報告はなかった。

- 結論：LNG-IUS及びGnRHアナログは、いずれもCPPを伴う子宮内膜症の治療に有効であり、これらの治療に差は認められなかった。LNG-IUSの利点として、低エストロゲン症状を誘発しないこと及び5年に一回だけの医学的介入ですむことが挙げられる。したがって、このシステムは、妊娠を希望しない女性では、CPPを伴う子宮内膜症治療の選択肢となりうる。

2) 症候性の子宮内膜症患者におけるレボノルゲストレル放出型子宮内器具と手術療法との比較：パイロット試験¹⁶⁾

- 目的：症候性の子宮内膜症患者に、レボノルゲストレル放出型子宮内器具(LNG-IUD：ミレーナ)を腹腔鏡下手術後に挿入した場合の月経困難症の頻度と重症度の低減について、手術単独の場合と比較して、検討する。
- 試験方法：40歳以下の妊娠を望まない経産婦で、腹腔鏡下、子宮内膜症病変の治療手術を予定する患者を、LNG-IUD挿入群と、通常処置群に1:1で割り付

け、術後の経過を3ヵ月ごとに12ヵ月まで観察した。主要評価項目は、両群における、手術1年後の中等度又は高度月経困難症の再発率及び治療の全般的満足度とした。疼痛症状の程度は、月経困難症、性交痛、月経時以外の骨盤痛について、Biberoglu and Behrman (1981) の評価スケール及び Visual analogue scale (VAS)を用いて評価した。

- 結果：スクリーニングした77例のうち、40例を、LNG-IUD挿入群及び通常処置群に無作為に割り付けた（各群20例）。月経困難症のVAS及び評価スケールによるスコアの中央値（四分位範囲）は、LNG-IUD群でそれぞれ50mm(35-65)及び1ポイント(1-2)低下し、手術単独群ではそれぞれ30mm(25-40)及び1(0-2)ポイント低下した（それぞれ、 $P=0.012$ 及び 0.021 ）。その結果、中等度又は高度月経困難症の再発は、LNG-IUD群で2/20例（10%）に、手術単独群で9/20（45%）に認められた。また、LNG-IUD挿入患者における月経困難症の再発の、通常処置患者に比較した絶対リスクは、35%（95%信頼区間、9%～61%）であった。このことから、術後のLNG-IUDの挿入は、術後1年目における中等度又は高度の月経困難症の再発を1/3に抑制すると考えられた。LNG-IUD群で15/20（75%）、通常処置群で10/20（50%）の患者が、治療に満足あるいは大いに満足と回答した。
- 結論：症候性子宮内膜症の腹腔鏡下手術後のLNG-IUD挿入は、中等度又は高度月経困難症の中期的再発を有意に低減した。

<日本における臨床試験等>

- 1) 該当する臨床試験成績はなし。

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

1) The ESHRE Capri Workshop Group, Intrauterine devices and intrauterine systems¹⁷⁾

➤ 要旨：

公衆衛生の観点から、子宮内器具（IUD）は世界で最も広く使用されている避妊方法で、各国における避妊方法の中での使用率は2～80%である。5年の使用期間中の妊娠率は、100人中2人にすぎない。出血及び疼痛が最も一般的な中止理由で、最初の1年間で10%が使用を中止し、5年以内の中止率は50%に上る。IUDの避妊効果は、子宮内膜腔におけるsterile inflammatory reactionであると考えられ、これが精子の機能を抑制し、受精が起きにくくしている。また、IUDは着床を阻害するが、避妊効果に対する寄与の度合いは不明である。未経産婦では経産婦に比べて、脱出の割合及び出血や疼痛による中止率が高い。効果的に使用すれば、IUD使用者の10年間の妊娠率は卵管結紮と変わらない。このように、IUDは、特に避妊手術のあと後悔することが多い比較的若い女性にとっては、それに代わる選択肢となる可能性がある。レボノルゲストレル子宮内システム（LNG-IUS）は出血及び月経困難

症を減少させ、IUD に比べてより優れた効果が得られるため子宮内膜症の有用な治療方法あるいは過多月経治療のための子宮摘出術に代わる選択肢となりうる。

▶ LNG-IUS の月経困難症に対する効果に関する記載部分の抜粋：

婦人科的治療

LNG-IUS は多くの国で、避妊のみならず、過多月経の治療及び閉経後ホルモン治療時の子宮内膜保護の効能で承認されている。LUG-IUS は月経困難症を改善することから、婦人科疾患の症状改善に適用される可能性がある。

LNG-IUS による子宮内膜症に伴う月経困難症治療

月経困難症は子宮内膜症患者で最も発現頻度が高い症状であり、LNG-IUS を使用するほとんどの女性においてこの症状が低減される。使用開始後 1 年間で～20-30%の使用者が無月経となり、残りの患者のうち 70-90%で月経血量が減少する (Shulman et al., 2004)。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。(Grimes et al., 2007)。その他の治療法 (ダナゾール及び GnRH アゴニスト) は、費用がかかり、重大な副作用を伴う。さらに、これらの治療は、数ヵ月で使用を中止しなければならず、長期的な治療が可能な LNG-IUS とは対照的である (Vercellini et al., 2000)。20-34 人の子宮内膜症患者による小規模な 4 つの試験では、6-36 ヶ月の治療期間中に 60-96%の患者で満足できる疼痛緩和効果得られた (Vercellini et al., 1999; Lockhat et al., 2004, 2005b; Petta et al., 2005)。Petta et al., 2005 の試験で、6 ヶ月間の疼痛緩和効果は、LNG-IUS と GnRH アゴニストで同等であった。さらに LNG-IUS は、従来の子宮内膜症手術後の月経困難症再発リスクを低減すると考えられた；LNG-IUS を使用した患者では 20 例中 2 例に、手術のみの患者では 20 例中 9 例に月経困難症が再発した (Vercellini et al., 2003)。

LNG-IUS では、子宮から吸収された LNG は低濃度ながら血中にも存在するため、その全身的な効果から、腹膜及び直腸／膣に発生した子宮内膜症による疼痛の緩和にも有効であることが説明できる (Lockhat et al., 2005a)。たとえ症候性の直腸／膣子宮内膜症患者であっても 12 ヶ月の LNG-IUS 使用により、月経困難症、骨盤痛及び性交痛が著しく減少した；直腸ないし膣からの超音波検査により、治療後、子宮内膜症病変が有意に縮小することが示されている (Fedele et al., 2001)。

LNG-IUS は、少数例ではあるが、腺筋症に伴う過多月経の患者にも使用されている (Fedele et al., 1997)。超音波検査で腺筋症と診断された 38-45 歳の過多月経患者 25 例中 23 例が 1 年装着を完了し、そのうち、2 例で月々の平均月経血量の減少及び無月経、3 例で希発月経、2 例で点状出血が認められ、16 例では通常の月経周期であった。

ひとつの臨床試験あるいは小規模な症例検討の結果から、IUD-IUS が子宮内膜症又腺筋症の治療として有効である可能性は高いものの、その判断には更なる臨床試験が求められる。

2) Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I, Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea¹⁸⁾

- 目的：子宮内膜症、腺筋症、周期的骨盤痛及び月経困難症の患者に対するレボノスゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS) の使用に関する医学的文献のレビューを行う。
- 方法：子宮内膜症及び腺筋症の女性における LNG-IUS 使用の評価を目的として、MEDLINE 及び EMBASE のデータベースを用いてレビューを行った。
- 結果：9 試験が確認され、そのうち 2 試験のみが無作為化比較試験であった。1 つの試験は、手術後の LNG-IUS 挿入処置を通常の処置と比較したものであり、他の 1 試験は、LNG-IUS を GnRH アナログ (GnRH-a) と比較したものである。全ての試験において、骨盤痛及び月経困難症の改善とともに月経血量の減少が報告されている。1 つの試験では、6 ヶ月間の使用による疾患ステージの改善が認められている。また、腺筋症の女性における LNG-IUS の使用を評価した試験では、子宮体積の減少が報告されている。さらに、挿入後 3 年間の追跡を行った試験が 1 つあり、12 ヶ月使用時点で骨盤痛の改善が認められたが、その後の改善は認められなかった。

表 子宮内膜症、腺筋症及びそれらに伴う骨盤痛の治療のために LNG-IUS を使用した試験のまとめ

著者 年	例 数	病変の位置 又は 疾患ステ ージ	追跡 期間 (月)	主な 評価項目	所見
Fedele et al., 1997	23	腺筋症	12	出血、 子宮体積	試用期間中を通じ点状出血減少。1 年後で 16 症例が通常出血パターン。子宮体積は僅かにしかし有意に縮小。最も一般的な副作用は頭痛。1 例で脱出。
Vercellini et al., 1999	20	記述なし	12	疼痛、 出血	出血は有意に減少。12 ヶ月後、5 例で無月経。最も一般的な副作用は膨満感。
Fong and Singh, 1999	1	腺筋症	9	出血、疼痛、 子宮体積	子宮体積は 501mL から 366mL に縮小。過多月経と月経困難症は消失
Fedele et al., 2001	11	直腸膈中隔 ステージ I - IV	12	月経困難症、 骨盤痛、性交 痛、病変縮小	治療 3 ヶ月目までに全ての患者で中等度又は高度の月経困難症が消失。性交痛は改善したが、完全寛解には至らず。12 ヶ月目、直腸膈中隔の病変は有意に縮小。最も一般的な副作用は頭痛と乳房痛。
Vercellini et al., 2003	20	ステージ I - IV 手術後	12	月経困難症、 性交痛	通常処置を対照とした無作為化比較試験。出血量と月経困難症は低減。性交痛と月経期以外の疼痛は有意に減少。月経困難症再発の相対リスク低減率は 78%。最も一般的な副作用は膨満感。1 例で脱出。
Lockhat et al.,	29	ステージ I、	6	骨盤痛、出	疼痛スコア、月経困難症及び出血量の

2004		II		血、疾患ステージ	全てが有意に低下。しかし、慢性骨盤痛以外は不変。30.8%の患者で疾患ステージが有意に改善。
Lockhat et al., 2005	19	ステージ I、II	36	骨盤痛、出血	36 ヶ月の追跡期間にわたって疼痛、月経困難症及び出血量が有意に低減。最も一般的な副作用は、不正出血と下腹部痛。
Petta et al., 2005	39	ステージ I - IV	6	骨盤痛、出血、QOL	GnRH アナログを対照とした無作為化比較試験。いずれの治療も出血量を低減し、疼痛を改善。心理学的 well-being は両治療群間で差なし。
He et al., 2005	42	腺筋症	3	子宮体積、出血、月経困難症	月経血量、子宮体積及び月経困難症は有意に低減。貧血患者のヘモグロビン値が正常値に回復。

➤ 結論：LNG-IUS は、子宮内膜症、腺筋症、慢性骨盤痛及び月経困難症に対する医学的治療の選択肢の1つであるものの、使用経験は限られており、最終結論を得るためには長期試験が必要である。しかしながら、妊娠を望まない女性にとって、LNG-IUS は、1回の処置で5年間の治療ができる可能性を示している。

3) Harel Z, Dysmenorrhea in adolescents and young adults: from pathophysiology to pharmacological treatments and management strategies⁷⁾

<関連箇所の要約>本文献は、月経困難症の病態及び思春期及び若年成人女性における月経困難症の薬物治療及び管理についてのレビューである。薬物治療については、ミレーナを使用した女性（25-47歳）において、月経痛を有する女性の比率は使用前の60%から36ヵ月後に29%に減少したという報告がある。このことから、月経困難症のホルモン治療における長期間作用型の黄体ホルモン製剤として、ミレーナによる月経の消失又は軽減、及び月経痛の改善は主要な利点と考えられる。

4) Sanfilippo J et al, Evaluation and Management of Dysmenorrhea in Adolescents⁸⁾

<関連箇所の要約>本文献は、思春期女性の骨盤痛の中で最も一般的な要因の評価、診断及び治療についてのレビューである。薬物治療の選択肢の中で、レボノルゲストレル放出型子宮内システムを含む長期間作用型ホルモン製剤は、機能性月経困難症及び子宮内膜症に伴う月経困難症を有する思春期及び成人女性において月経時の痛みを軽減することから、有益であることが示されている。

5) Vercellini P. et al., A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study¹¹⁾

<要約>子宮内膜症手術後の女性で再発した月経困難症の長期治療において、24時間当たり 20 µg のレボノルゲストレルの効果と安全性を評価するため、prospective noncomparative pilot study にて検討した。中等度以上の月経困難症の再発のある20名の経産婦がレボノルゲストレル放出型子宮内システムを装着した結果、ほとんどの女性で無月経又は過少月経となり、レボノルゲストレル放出型子宮内システムは子宮内膜症に伴う月経時の痛みを著しく軽減し、患者の満

足度は高かった。

6) Jansen JT, Noncontraceptive applications of the levonorgestrel intrauterine system¹⁵⁾

<要約>レボノルゲストレル放出型子宮内システムは月経血及び月経困難症を軽減し、閉経前女性の特発性過多月経の非外科的治療法として有効である。また、レボノルゲストレル放出型子宮内システムは子宮内膜症の有無にかかわらず月経困難症を有する患者にとっての治療の選択肢である。

(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) Reproductive endocrinology 5th edition (2004)¹⁹⁾

レボノルゲストレル放出型子宮内システムの12ヵ月間の使用は月経困難症、骨盤痛、性交痛、超音波検査による直腸の子宮内膜病巣の大きさに対し、有意な改善を示した。

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(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) ACOG Practice Bulletin No. 110, 2010⁶⁾

● 配合避妊薬の持続的使用、黄体ホルモン、レボノルゲストレル子宮内システムは長期的に月経を抑制する。

2) ESHRE ガイドライン 2007²⁰⁾

- LNG IUS の推奨グレード A:一つ以上の RCT により推奨、エビデンスレベル 1a: 総説、RCT のメタ・アナリシス
- LNG IUS は子宮内膜症による痛みを軽減する。

<日本におけるガイドライン等>

1) 子宮内膜症取扱い規約 第2部 [第2版] 2010³⁾

- 2 治療、1. 薬物療法、b. 内分泌療法、8)レボノルゲストレル徐放型子宮内避妊システム(LNG-IUS)の項

LNG-IUS を子宮腔内に挿入すると子宮内膜は著しく萎縮、菲薄化し、高い避妊効果が得られると同時に月経血量が著明に減少する結果、子宮筋腫、子宮腺筋症による過多月経や、それに伴う月経困難症にも改善効果が示されている。

- 4. 治療のガイドライン、3. 疼痛に対するガイドライン、8) レボノルゲストレルの子宮内システム (LNG-IUS) の有用性の項

Q. 子宮内膜症の疼痛に対して、レボノルゲストレルの子宮内システム (LNG-IUS) は有用か?

A. レボノルゲストレルの子宮内システム (LNG-IUS) が子宮内膜症の疼痛を軽減する。

エビデンスレベル： I (Systematic Review/Meta-analysis)

勧告の強さ： A (行うよう強く勧められる)

Systematic Review 1件 RCT 2件

2) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2011²¹⁾

CQ217 子宮腺筋症の診断・治療

- 子宮内膜症と同様の対症療法やホルモン療法を行う。(推奨レベル C：(実施すること等が) 考慮される)
- 解説：黄体ホルモン放出子宮内避妊システム (levonorgestrel-releasing intrauterine system; ミレーナ 52mg) は、子宮腺筋症において、有意な経血量の減少 (エビデンスレベル II；症例対象研究成績)、腺筋症病巣の縮小 (エビデンスレベル II：症例対象研究成績)、及び疼痛の改善 (エビデンスレベル III；観察記録、臨床的印象等) が得られることが示されており有望な方法である。

(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) 該当なし

(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」と記載した。

- 国内外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は月経困難症の緩和のための薬物治療の選択肢であること。
- 海外臨床試験でレボノルゲストレル放出型子宮内システムは子宮内膜症及び腺筋症患者の月経困難症に対し有効であることが確認されていること。

<要望用法・用量について>

要望者は本邦で本剤が月経困難症の治療に使用できることを要望する。日本を含めミレーナの用法・用量は海外各国で同一である。これまで、ミレーナは海外で避妊及び過多月経等の治療目的において広く使用され、国内でも避妊の効能・効果で承認されて使用されている。本剤による月経困難症の治療中の妊娠のリスクを最小限にするため、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が推奨される。

<臨床的位置づけについて>

要望医薬品ミレーナは、レボノルゲストレル放出型子宮内システムで子宮内に装着後 1 日当たり 20 μ g のレボノルゲストレルを放出し、避妊の目的においては最大 5 年間装着可能な製剤である。装着後、レボノルゲストレルの黄体ホルモン作用による子宮

内膜増殖抑制作用により、子宮内膜は著しく萎縮、菲薄化し月経血量が減少する。使用者の約 20%が無月経になることが報告されており、エストロゲン欠乏の副作用なしに月経の回避または軽減が期待できる。また、月経困難症の薬物治療として本邦では、NSAID、エストロゲン・プロゲスチン配合剤が月経困難症の効能・効果で承認されているが効果が不十分な場合や、副作用により使用が適さない場合がある。また、子宮内膜症治療薬である GnRH アナログ、プロゲスチン単剤及びダナゾールはエストロゲン欠乏症状により長期投与には適さない。

レボノルゲストレル放出型子宮内システムは国内外の月経困難症治療ガイドライン及び海外臨床試験および総説において月経困難症の緩和に有用であることが示されていることから、要望医薬品ミレーナは国内においても月経困難症の治療に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) RCT 2 報を含む Systematic review により、レボノルゲストレル放出型子宮内システムは月経困難症の緩和に有効であることが示されていることから、要望医薬品ミレーナの有効性は確立されていると考える。日本人における安全性については避妊の効能・効果の承認申請時に評価されていることから、本邦での薬事承認を取得するにあたり臨床試験は特段必要ではないと考える。

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>

6. 参考文献一覧

- 1) 産婦人科用語集・用語解説集改定新版 2006、日本産科婦人科学会編
- 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 2001:505-550
- 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) ミレーナ 52mg®添付文書
- 5) University of Texas at Austin School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program, An evidence based practice guideline for the treatment of primary dysmenorrhea. 2010
- 6) Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives Obstet Gynecol. 2010 Jan;115(1):206-18.
- 7) Harel Z, Dysmenorrhea in adolescents and young adults: from

- pathophysiology to pharmacological treatments and management strategies; Expert Opin. Pharmacother. 2008; 9(15):2661-2672
- 8) Sanfilippo J. et al., Evaluation and Management of Dysmenorrhea in Adolescents; Clinical obstetrics and Gynecology. 2008;51(2):257-267
 - 9) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Initial Management of Chronic Pelvic Pain; RCOG Guideline No41. 2005
 - 10) Royal College of Obstetrics and Gynaecologists, The investigation and Management of Endometriosis; RCOG Guideline No24. 2006
 - 11) Vercellini P. et al., A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. Fertil Steril 1999;72(3):505-8
 - 12) Petta CA, Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis; Hum Reprod. 2005 Jul;20(7):1993-8
 - 13) Primary dysmenorrhea consensus guideline; J Obstet Gynaecol Can. 2005 Dec;27(12):1117-46
 - 14) Australian Family Physician, Dysmenorrhoea; Australian Family Physician; 35, No. 11, November 2006
 - 15) Jansen JT. Noncontraceptive applications of the levonorgestrel intrauterine system; Current Women's Health Report. 2002;2:417-22
 - 16) Vercellini P, Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study; Fertil Steril. 2003 Aug;80(2):305-9
 - 17) The ESHRE Capri Workshop Group, Intrauterine devices and intrauterine systems; Hum Reprod Update. 2008 May-Jun;14(3):197-208.
 - 18) Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I, Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea; Contraception 2007; 75:S134-S139
 - 19) Jerome F. Strauss and Robert L. Barbieri, Reproductive endocrinology 5th edition, Elsevier, 2004
 - 20) ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis 2007 (<http://guidelines.endometriosis.org/pain.html>)
 - 21) 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