

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	3 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
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	過多月経
	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>過多月経とは月経の出血量が極端に多く生活に支障をきたすような場合で、海外では過多月経の定義を 80mL 以上（月経血中の血液量として）としている^{1),2)}。出血量は 37~43mL が正常であり、80mL 以上の月経出血があると 60%の女性が貧血となる³⁾。過多月経は、Quality of Life (QOL) を低下させ社会的活動を制限する要因となる¹⁾。</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>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><input checked="" type="checkbox"/> 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) 日本人における過多月経患者数について</p> <p>外国人の過多月経の罹患率は約 10%である。年齢により増加し、36-40 歳の罹患率は 24%である^{4),5)}。日本では、月経関連症状を訴えて医療機関を初診した女性のうち 22%が過多月経を主訴としており、過多月経を主訴として医療機関を初診した患者数は 1 年間に 429,414 人と推定される。日本でも過多月経は年代を経るごとに増加する傾向があり、40 歳代の月経関連症状では過多月経が最も多い⁶⁾。</p> <p>(2) 国内で現在承認されている過多月経治療薬及び問題点について</p> <p>子宮摘出術等の外科的療法は過多月経の根本的治療法であるが、妊孕性を維持したい場合は適用できない。手術の侵襲性、術後合併症のリスクもあり、外科的治療以外の代替治療が必要である。</p> <p>薬物治療として、卵胞ホルモン製剤、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル等の黄体ホルモン製剤及び卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤は月経量異常(過少月経, 過多月経)の効能・効果で承認されているが、ホルモン含量が中、高用量であることや臨床的エビデンスが十分ではないことから過多月経患者への処方に限られる。GnRH アゴニストは子宮筋腫に基づく過多月経の症状改善の目的で使用されるが、エストロゲン欠乏による副作用により 6 か月以内の使用に限られる。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</p>
---	--

	<p>子宮内システムで本邦では避妊の効能・効果で承認されている。国内で過多月経の効能・効果で承認されているメドロキシプロゲステロン酢酸エステル製剤とは異なり、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し、月経時の出血量は本剤装着後減少する。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、過多月経の治療においても長期的な使用が期待できる。</p> <p>レボノルゲストレル放出型子宮内システムは海外のガイドラインで過多月経の薬物治療の第一選択薬とされる。海外で実施された過多月経患者を対象としたいくつかの無作為化比較臨床試験において、既存の治療法より有効であることが確認されている。国内の関連ガイドラインも過多月経治療に対するミレーナの使用を推奨していることから、国内での利用が可能となることが望まれる。</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 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" 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に下線)</p>									
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="513 1520 762 1565">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1520 1383 1565">MIRENA (Bayer 社)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1565 762 1704">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1565 1383 1704"> <ul style="list-style-type: none"> 最大5年間の避妊 <u>避妊の方法として子宮内避妊具を選択する過多月経患者の治療</u> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1704 762 1800">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1704 1383 1800">本剤1個を子宮腔内に装着する。(規定の挿入方法に従う)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1800 762 1848">備考</td> <td data-bbox="762 1800 1383 1848"></td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	MIRENA (Bayer 社)	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 最大5年間の避妊 <u>避妊の方法として子宮内避妊具を選択する過多月経患者の治療</u> 	用法・用量	本剤1個を子宮腔内に装着する。(規定の挿入方法に従う)	備考	
	販売名 (企業名)	MIRENA (Bayer 社)								
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 最大5年間の避妊 <u>避妊の方法として子宮内避妊具を選択する過多月経患者の治療</u> 									
用法・用量	本剤1個を子宮腔内に装着する。(規定の挿入方法に従う)									
備考										
<p>英国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="513 1856 762 1901">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1856 1383 1901">MIRENA (Bayer 社)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="513 1901 762 2036">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1901 1383 2036"> <ul style="list-style-type: none"> 避妊 <u>特発性過多月経</u> ホルモン補充療法中の子宮内膜過形成 </td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	MIRENA (Bayer 社)	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 避妊 <u>特発性過多月経</u> ホルモン補充療法中の子宮内膜過形成 					
販売名 (企業名)	MIRENA (Bayer 社)									
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 避妊 <u>特発性過多月経</u> ホルモン補充療法中の子宮内膜過形成 									

			からの保護
		用法・用量	本剤1個を子宮腔内に装着する。(規定の挿入方法に従う)
		備考	
	独国	販売名(企業名)	MIRENA (Bayer 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1個を子宮腔内に装着する。(規定の挿入方法に従う)
		備考	
	仏国	販売名(企業名)	MIRENA (Bayer 社)
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 避妊 <u>特発性過多月経</u>
		用法・用量	本剤1個を子宮腔内に装着する。(規定の挿入方法に従う)
		備考	
	加国	販売名(企業名)	MIRENA (Bayer 社)
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 最大5年間の避妊 <u>ミレーナの避妊効果を受け入れている患者において、適切な診断後の特発性過多月経の治療</u>
		用法・用量	本剤1個を子宮腔内に装着する。(規定の挿入方法に従う)
		備考	
	豪州	販売名(企業名)	MIRENA (Bayer 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> ホルモン補充療法中の子宮内膜保護
		用法・用量	本剤1個を子宮腔内に装着する。(規定の挿入方法に従う)
		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、	<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] 上記欧米等6か国で承認が得られているため、標準的使用状況については記載しない。			
		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	

該当国の標準的使用内容を記載する。		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>

1) PubMed 検索で、「menorrhagia levonorgestrel」をキーワードとして検索した結果、英語論文 280 報が該当し、このうち、「clinical trial, phase II」「clinical trial, phase III」及び「clinical trial, phase IV」の基準を満たす 3 報を抽出した。

2) PubMed 検索で、「menorrhagia levonorgestrel intrauterine」をキーワードとして検索した結果、英語論文 243 報が該当し、このうち、「randomized control trial」の基準を満たす論文が 35 報、タイトルに randomized と記載がある関連文献が 19 報あり、そのうち、前述 1) の Phase II～IV の 3 報を除く、レボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG IUS) が 30 例以上であり、月経血量を評価としている論文 5 報を抽出した。

上記の 8 報のうち RCT を中心に、LNG IUS の過多月経患者に対する効果及び安全性の評価に関連する 4 文献を選択し以下に引用した。

<海外における臨床試験等>

1) 過多月経患者を対象としたレボノルゲストレル放出型子宮内システムとメドロキシプロゲステロンの多施設無作為化実薬対照比較試験⁷⁾。

- 目的：レボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS) と経口メドロキシプロゲステロン (MPA) 経口投与の、特発性過多月経における有効性及び安全性を比較する。
- 試験方法：18 歳以上の過多月経（月経周期あたりの月経血量が 80mL 以上）患者を LNG-IUS 群あるいは MPA 群（月経周期の 16 日目から 10 日間毎日 10mg を投与する）に無作為に割り付け、6 周期間治療を行う。有効性の主要評価項目は、ベースラインから治療終了時までの月経血量絶対値の変化、及び治療が有効であった女性の割合（定義：月経血量が 80mL 未満でありベースラインに比べ 50%以上の月経血量の減少）とした。
- 結果：スクリーニングした 807 例のうち、165 例を、LNG-IUS 群 (n=82) 及び MPA 群 (n=83) に無作為に割り付けた。

<有効性>試験終了時、月経血の減少量の中央値は、MPA 群 (-17.8mL, 範囲：-271.5~+78.6mL) に比べ LNG-IUS 群 (-128.8mL, 範囲-393.6~+1242.2mL) で有意に大きかった (P<0.01)。結果を表 1 にまとめた。また、治療が有効であった女性の割合は、MPA 群 (22.2%) に比べ、LNG-IUS 群 (84.8%) で有意に高かった (P<0.01)。

表 1 月経出血のパラメーター (ITT 集団)

	LNG-IUS 群	MPA 群	p *
月経血量 (mL) ベースライン (範囲) 試験終了時 (範囲)	148.0 (68.3 - 431.4) 7.1 (0 - 1435.6 †)	154.2 (63.4 - 456.0) 121.5 (0 - 437.7)	
月経血量の変化 (mL) (ベースライン-試験終了時) 平均値 (95%CI) ‡ 中央値 (範囲)	-114.7 (-144.2 to -85.1) -128.8 (-393.6 to +1242.2 †)	-39.0 (-68.2 to -9.8) -17.8 (-271.5 to +78.6)	<.001
月経血量の変化率 (%) (ベースライン-試験終了時) 平均値 (SD) 中央値 (範囲)	-70.8 (88.3) -95.4 (-100.0 to +642.3 †)	-21.5 (35.8) -13.1 (-100.0 to +51.1)	<.001

LNG-IUS : レボノルゲストレル放出型子宮内システム, MPA : 酢酸メドロキシプロゲステロン,

CI : 信頼区間, SD : 標準偏差

* : 予め解析を計画された p 値のみを示す。

† : LNG-IUS 群において 1 症例に認められた高度の月経出血は、LNG-IUS の脱出によると考えられた。

‡ : 最小二乗平均

<安全性> 試験中、死亡あるいは薬剤に関連した重篤な有害事象の報告はなかった。6 例 (LNG-IUS 群 4 例, MPA 群 2 例) が有害事象のため脱落した。臨床検査値及び血液学的指標の平均値は、試験期間を通じて全て正常範囲内であった。薬剤に関連した有害事象は、69 例 (42.6%) で報告された。最もよくみられる有害事象 (LNG-IUS あるいは MPA いずれかの群で 5% を超える発現率) を表 2 に示した。

表 2 試験期間中の治療に伴って発現した有害事象*

有害事象	LNG-IUS 群 (n=80)	MPA 群 (n=82)
頭痛	13 (16.3)	9 (11.0)
卵巣のう胞 †	10 (12.5)	2 (2.4)
膣炎	9 (11.3)	3 (3.7)
尿路感染症	6 (7.5)	3 (3.7)
座瘡	5 (6.3)	5 (6.1)
高血圧	5 (6.3)	1 (1.2)
副鼻腔炎	5 (6.3)	3 (3.7)
上気道の炎症	5 (6.3)	1 (1.2)
乳房痛	4 (5.0)	3 (3.7)
倦怠感	4 (5.0)	2 (2.4)
骨盤痛	4 (5.0)	2 (2.4)
体重増加	4 (5.0)	5 (6.1)
下腹部痛	3 (3.8)	5 (6.1)

LNG-IUS : レボノルゲストレル放出型子宮内システム, MPA : 酢酸メドロキシプロゲステロン

表中の数値は、症例数 (%) を示す。

* : いずれかの治療群で、少なくとも 5% の発現率があった治療に伴って発現した全ての有害事象

† : 卵巣のう胞は、軽度な事象であり、本試験に用いた治療に関連しているとは一般的に考えられている。

- 結論 : 過多月経の女性において、LNG-IUS は MPA に比べ、より効果的に月経血量を減少させ、治療が有効となる可能性が高い。

2) 特発性過多月経患者を対象としたレボノルゲストレル放出型子宮内システムと thermal balloon ablation の無作為化比較試験⁸⁾

- 目的 : 特発性過多月経の管理における有効性、及び pictorial blood loss assessment chart (PBAC) scores の変化について、thermal balloon ablation

(TBA) とレボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS) の比較を行う。

- 試験方法：第Ⅲ相試験。経口薬剤治療が無効であった 25～49 歳の特発性過多月経患者 (PBAC score が 120 以上) を LNG-IUS 群あるいは TBA 群 (各群 33 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、ベースラインから 12 ヶ月後の PBAC score の変化とした。

- 結果：

<有効性> 全ての評価時点で、PBAC score の中央値はベースラインに比べて低く、12 ヶ月後に最大の月経血量減少がみられた。この時点で、LNG-IUS 群の PBAC score の中央値 (26 (0-68)) は、TBA 群 (62 (0-142)) に比べ有意に低かった (P<0.001)。(表 3)

表 3 処置後の PBAC score の変化 (脱落例を除く)

	LNG-IUS 群		TBA 群		処置群間の差 の P 値
	N	PBAC Score	N	PBAC Score	
ベースライン	33	450 (146-1200)	30	432 (126-1650)	NS
6 ヶ月	29	124 (0-610)	27	81 (0-440)	< 0.05
12 ヶ月	21	26 (0-68)	20	62 (0-142)	< 0.001

表中の値は、中央値 (範囲) を示す。

LNG-IUS : レボノルゲストレル放出型子宮内システム, TAB : thermal balloon ablation

PBAC Score : Pictorial blood loss assessment chart scores

PBAC Score の処置群間の比較には Wilcoxon signed rank test を用いた。

- <認容性>

不正出血は LNG-IUS 使用時の最も一般的な脱落理由であり、他の治療を求める患者は、TBA 群 (23.1%) に比べ LNG-IUS 群 (39.8%) でより多くみられ (P<0.05)、より多くの患者が子宮摘出術を実施した (LNG-IUS 群 : 20.7% vs TBA 群 : 13.3%) (p>0.05)。過多月経に対する効果についての患者の満足度に関して、12 ヶ月、24 ヶ月後の患者の処置許容度は同様であった。

- 結論：TBA及びLNG-IUSは、いずれも有意にPBAC scoreを低下させ、処置後12 ヶ月時点での低下量は、LNG-IUSで有意に大きかった。しかし、不正出血の問題から、2年間の継続率はLNG-IUSでより低かった。

3) 特発性過多月経患者を対象としたレボノルゲストレル放出型子宮内システムとメフェナム酸の無作為化比較試験⁹⁾

- 目的：特発性過多月経の管理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) の有効性と認容性について、メフェナム酸との比較を行う。
- 試験方法：第Ⅲ相試験。18～47 歳の過多月経 (月経周期あたりの月経血量 (アルカリ・ヘマチン法で測定した月経中の血液成分量 : Menstrual blood loss、

MBL) が 80mL 以上) 患者を LNG-IUS 群あるいはメフェナム酸群 (月経周期の最初の 4 日間、500mg を日に 3 回投与する) に無作為に割り付け、6 周期の治療を行う。有効性の主要評価項目は、ベースラインから 6 周期までの MBL の変化量とし、重量法による総月経血量 (Total menstrual fluid loss、TMFL) 及び PBAC (Pictorial blood loss assessment chart) score の変化についても検討した。

- 結果：スクリーニングした 391 例のうち、51 例を、LNG-IUS 群 (n=25) 及びメフェナム酸群 (n=26) に無作為に割り付けた。

<有効性>6 周期後の MBL の中央値は LNG IUS 群で 5mL、メフェナム酸群で 100mL であった (P<0.001)。TMFL の中央値は LNG IUS 群で 27mL、メフェナム酸群で 157mL (P<0.001)、PBAC score の中央値は LNG IUS 群で 25、メフェナム酸群で 159 であった (表 4)。MBL の変化量は TMFL の変化量と強い相関がみられた (r=0.88)。しかし、PBAC と MBL 及び PBAC と TMFL の相関はそれよりも弱かった (r=0.53 及び r=0.58)。

表 4 月経血量パラメーターの変化

		LNG-IUS 群	メフェナム酸群	p
Menstrual blood loss	ベースライン	122 (81 - 375)	121 (85 - 389)	
	6 周期	5 (0 -45)	100 (46 - 168)	<0.001
Total menstrual fluid loss	ベースライン	183 (103- 527)	211 (91 - 491)	
	6 周期	27 (0 -156)	157 (76 - 319)	<0.001
PBAC score	ベースライン	240 (91 - 545)	233 (77 - 469)	
	6 周期	25 (0 -402)	159 (50 - 307)	<0.001

表中の値は、中央値 (範囲) を示す。

LNG-IUS：レボノルゲストレル放出型子宮内システム、PBAC score、Pictorial blood loss assessment chart scores 各時点での群間比較には Wilcoxon rank sum test を用いた。

<安全性>全体で 242 例の有害事象が認められ、そのうち 158 例が LNG-IUS 群、84 例がメフェナム酸群であった。よくみられる有害事象を表 5 に示す。

表 5 よくみられる有害事象

有害事象	LNG-IUS 群 (N = 25)	メフェナム酸群 (N = 26)
頭痛	10	10
下腹部痛	8	2
卵巣のう胞	6	3
乳房痛	6	2
嘔気	2	4
下痢	1	4
上気道炎	5	5

LNG-IUS、レボノルゲストレル放出型子宮内システム

- 結論：LNG-IUS 及びメフェナム酸はいずれも有意に MBL、TMFL 及び PBAC score

を減少させた。これらパラメーターはいずれもメフェナム酸に比べ LNG-IUS により、より大きく減少した。異なる評価方法の比較から、TMFL は MBL に比べより簡便であり、症状の程度を測定するためのより意味のある評価方法である可能性が示唆された。

- 4) 特発性過多月経患者を対象としたレボノルゲストレル放出型子宮内システムと低用量経口避妊薬の無作為化臨床試験¹⁰⁾
- 目的:特発性過多月経の管理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) の有効性を、経口避妊薬 (COC) と比較する。
 - 試験方法:20~50 歳の、避妊を希望する過多月経 (患者自身の訴えによる) 患者を LNG-IUS 群あるいは COC 群 (0.03mg エチニルエストラジオール/0.150mg レボノルゲストレル) に無作為に割り付け、12 ヶ月間の治療を行う。主な有効性の評価項目は、Treatment failure (他の治療の開始又は手術の必要性) とし、アルカリ・ヘマチン法による月経血量 (MBL) 及び PBLAC (Pictorial blood loss assessment chart) 法による月経血量等についても評価した。
 - 結果:スクリーニングに適合した 147 例のうち、112 例を、LNG-IUS 群 (n=56) 及び COC 群 (n=56) に無作為に割り付けた。無増悪期間 (Time to treatment failure、TTF) は、COC 群に比べ LNG-IUS でより長く、LNG-IUS で 6 例 (11%)、COC 群では 18 例 (32%) が treatment failure であった (ハザード比=0.30 (95% 信頼区間, 0.15-0.73, p=.007))。アルカリ・ヘマチン法により評価した MBL の減少 (平均値±標準偏差) は、COC 群 (34.9±76.9%) に比べ、LNG-IUS 群 (87.4±11.3%) で有意に大きかった (p=.013)。PBLAC score を用いた評価では、LNG-IUS 群 (86.6±17.0%) の減少は、COC 群 (2.5±93.2%) に比べ有意に大きかった (p<.001)。
 - 結論:LNG-IUS は特発性過多月経に対し、COC より効果的な治療法である。

<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) Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding (Review), 2010 The Cochrane Collaboration¹¹⁾

プロゲステロン及びプロゲステロン放出型子宮内器具の、過多月経の改善に対する有効性、認容性及び安全性を評価した。The Cochrane Library, MEDLINE (1966 to 2005)、EMBASE (1980 to 2005) 等を用いて検索を行い、生殖可能年齢の過多月経女性を対象とし、プロゲステロンあるいはプロゲステロン放出型子宮内器具と、無治療、プラセボ又は他の薬物あるいは手術による治療を比較した無作為化比較試験を選択し、評価

基準に適合するものとして、9 試験を抽出した。プラセボないし無治療と比較した試験はなかった。これらについて、主要評価項目を月経血量の減少とし、その他に、副作用の発現率、QOL の変化、患者の満足度、及び認容性についても評価を行った。

その結果、以下の結論が得られた。レボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG IUS) は、月経周期あたり 21 日間のノルエチステロン経口投与に比べ、過多月経の治療として有意に有効性が高く、患者の治療に対する満足度、患者の治療継続意思ともにより高い結果が得られた。ただし、月経中間期出血、乳房痛等の短期的な副作用は LNG IUS でより高頻度であった。LNG IUS は、子宮内膜焼灼術 (子宮内膜の外科的除去) に比べた場合、PBAC (Pictorial blood loss assessment chart) により評価した平均的月経血量の減少効果はより低かったものの、患者の治療に対する満足度及び QOL について差はなかった。

2) Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: A systematic review and meta-analysis¹²⁾

- 目的：レボノルゲストレル放出型子宮内システム (LNG-IUS) の過多月経の経血量減少効果を子宮内膜焼灼法と比較する。
- 情報源:Ovid を用いてオンラインで Medline と EMBASE を 2009 年 1 月まで検索するとともに、公表された論文の文献リストを調査し、過多月経の治療において LNG-IUS を子宮内膜焼灼法と比較した無作為化比較試験を抽出・確定した。
- 試験選択の方法：今回の系統的レビューとメタ・アナリシスにおいては、月経血量が pictorial blood loss assessment chart (PBAC) score によって報告されている無作為化比較試験に限定した。
- 結果：390 症例を含む 6 つの無作為化比較試験 (LNG-IUS、n=196；子宮内膜焼灼法、n=194) を抽出した。このうち 3 試験は第一世代子宮内膜焼灼法 (manual hysteroscopy) 関連であり、他の 3 試験は第二世代子宮内膜焼灼法 (thermal balloon) 関連であった。LNG-IUS、子宮内膜焼灼法いずれの治療方法でも、6 ヶ月後 (差の重み付き平均、-31.96 PBAC score [95%信頼区間 (CI)、-65.96 ~2.04])、12 ヶ月後 (差の重み付き平均、7.45 PBAC score [95% CI、-12.37 ~27.26])、及び 24 ヶ月後 (差の重み付き平均、-26.70 PBAC score [95% CI、-78.54~25.15])において同等の月経血量減少が達成された。さらに、評価項目として QOL について報告している 5 試験では、いずれの治療方法でもほぼ同等の QOL 改善が得られた。これらの小規模な試験においては、いずれの治療法でも重要な合併症は報告されていない。

PBAC 法による月経血量的変化を表 6 にまとめて示す。

- 結論：6 つの無作為化比較試験のメタ・アナリシスの結果、過多月経の管理に

使用する LNG-IUS は、治療後 2 年間にわたり子宮内膜焼灼法と同等の治療効果を有することが明らかになった。

表 6 月経血量のまとめ

著者 (年)	評価時期	PBAC Score [平均 (SD)]	
		EA	LNG-IUS
Barrington et al (2003)	ベースライン	122 (74)	107 (95)
	6 ヶ月	61 (99)	31 (31)
Busfield et al (2006)	ベースライン	502 (422)	490 (419)
	3 ヶ月	220.8 (438.5)	125.0 (198.5)
	6 ヶ月	107.5 (135.4)	72.1 (118.6)
	1 年	94.7 (112.0)	41.1 (86.5)
	2 年	75.4 (91.1)	20.6 (28.8)
Crosignani et al (1997)	ベースライン	203.2 (77.4)	184.8 (62.2)
	6 ヶ月	30*	40*
	1 年	23.5 (32.6)	38.8 (37.1)
Malak and Shawki (2006)	ベースライン	346.8 (143.6)	316.8 (152.0)
	1 年	42.2 (30.4)	40.6 (28.5)
Rauramo et al (2004)	ベースライン	389.4 (313.9)	424.6 (456.9)
	1 年	23.2 (29.2)	12.8 (30.1)
	2 年	17.8 (31.6)	19.6 (41.1)
	3 年	12.6 (24.3)	12.6 (36.5)
Soysal et al (2002)	ベースライン	417 (81.4)	408 (101)
	1 年	21.8 (14)	55.0 (11)

PBAC : pictorial bleeding assessment chart、SD : 標準偏差、EA : 子宮内膜焼灼法、LNG-IUS : レボノルゲストレル放出型子宮内システム

* 図からの推定値

(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) Williams textbook of Endocrinology, 10th edition¹³⁾

Chapter 17 Fertility Control: Current Approaches and Global Aspects

- レボノルゲストレル放出型子宮内システムの利点として、過剰な子宮出血を調節することが述べられている (698 ページ、Table 17-15)

2) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Eighth edition¹⁴⁾

Other Treatments for Heavy Menstrual Bleeding の項

- The Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System
LNG-IUS に対する患者の満足度は焼灼法又は子宮摘出術に匹敵する。LNG-IUS は排卵のある過多月経患者の魅力的な選択肢である。

<日本における教科書等>

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) NICE 過多月経治療ガイドライン 2007¹⁾

- 過多月経患者の治療の選択肢は下記の順で考慮される。
 1. レボノルゲストレル放出型子宮内システムの長期(少なくとも12ヵ月)使用(推奨グレードA: 少なくとも1つ以上のメタ・アナリシス、システムティックレビュー、無作為化試験あり)
 2. トラネキサム酸(推奨グレードA)、NSAID(推奨グレードA)または経口避妊薬(推奨グレードB)
 3. 月経周期5日目から26日目のノルエチステロン(15mg)の連日投与または長期作用型の黄体ホルモン注射(推奨グレードA)

2) Royal College of Obstet and Gynecol 臨床ガイドライン(過多月経管理) 2006¹⁵⁾

- 黄体ホルモン放出型子宮器具は過多月経に有効で、外科的治療の代替として考慮すべきである(推奨グレードA: 無作為化試験による)。

3) 過多月経臨床治療ガイドライン 2010⁵⁾

- 特発性過多月経の治療の第一選択は薬物治療であり、その効果は以下の順である。レボノルゲストレル放出型子宮内システム(推奨グレードA: 確立された科学的根拠)、トラネキサム酸(推奨グレードA)、経口避妊薬を含む混合ピル(推奨グレードB: 科学的推測)または黄体ホルモン単剤(推奨グレードB)またはNSAID(推奨グレードB)が選択される。

4) FPRHC ガイドライン 2004¹⁶⁾

- レボノルゲストレル放出型子宮内システムは過多月経治療の第一選択として使用できる(推奨グレードA)。

<日本におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2011¹⁷⁾

- CQ302 器質性疾患のない過多月経の薬物療法は?
 1. エストロゲン・プロゲステロン配合剤を投与する。(推奨レベルC: (実施すること等が) 考慮される)
 2. 抗線溶薬(トラネキサム酸 トランサミンなど)を投与する。(推奨レベルC: (実施すること等が) 考慮される)
 3. 薬物療法が無効または困難な場合には外科的治療などを考慮する。(推奨レベルC: (実施すること等が) 考慮される)

解説：エストロゲン・プロゲステロン配合薬と levonorgestrel releasing intrauterine system (LNG-IUS：ミレーナ) は本態性過多月経の出血量を減少させる（エビデンスレベル II；症例対象研究成績）。エストロゲン・プロゲステロン配合薬と LNG-IUS は 12 ヶ月後の評価でそれぞれ 68%、83% 月経出血を減少させた。

● 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） の有用性が検討されている（エビデンスレベル II；症例対象研究成績）。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。

2) 日本産科婦人科学会子宮内膜症取扱い規約 第2部[第2版]2010¹⁸⁾

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。

(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>

1) 以下の理由から、要望効能・効果は「過多月経」と記載した。

- 国内外において、過多月経の診断基準は概ね 80mL 以上の月経出血と定義され、貧血等の臨床症状により著しく QOL が脅かされることから医学的介入が必要となること。
- 本邦においては本態性過多月経に限らず、子宮腺筋症、子宮内膜症患者であっても過多月経の症状の緩和を治療目的とする場合、レボノルゲストレル放出型子宮内システムの使用が推奨されていること。
- 米国で実施された無作為化臨床試験の対象患者が過多月経患者（子宮筋腫により子宮変形のみられる患者及び器質性疾患による異常出血の既往歴を有する患者は除く）であり、米国で承認されている効能・効果が「過多月経」となっていること。
- また、本邦で経口剤として承認されているエストロゲン・プロゲステロン配合薬プラノバル配合錠の効能・効果が「過多月経」となっていること。

<要望用法・用量について>

1) 要望者は本邦でも欧米と同様に本剤が過多月経の治療に使用できることを要望する。欧米で実施された過多月経の臨床試験の用法・用量は避妊と同一の用法・用量であり、本邦で承認されている本剤の避妊の用法・用量は海外と同じである。日本人での本剤の安全性は確認されている。レボノルゲストレル放出型子宮内システムによる過多月経の治療中の妊娠のリスクを最小限にするため、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>

1) 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。過多月経の薬物治療として、レボノルゲストレル放出型子宮内システム、経口避妊薬を含むホルモン製剤、トラネキサム酸、NSAIDと薬剤の選択肢は国内外で類似しているが、海外の治療ガイドラインは中でもレボノルゲストレル放出型子宮内システムを第一選択薬とする。海外臨床試験及びシステマティックレビューにおいて、レボノルゲストレル放出型子宮内システムは過多月経の治療に有用であることが証明されていることから、さらに国内ガイドラインにおいても過多月経治療の選択肢としてミレーナが推奨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過多月経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) 海外で実施された過多月経患者を対象とした無作為化比較臨床試験により、レボノルゲストレル放出型子宮内システムはメドロキシプロゲステロン酢酸エステルまたは経口避妊薬より有効であること、およびシステマティックレビューにおいても過多月経に対する有効性が認められる。このことから、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。また、レボノルゲストレル放出型子宮内システムはこれまで海外では過多月経患者も含め広く使用され、その安全性についてはよく知られている。要望医薬品ミレーナの日本人での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（過多月経）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) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Heavy menstrual bleeding, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, London 2007
- 2) Hurskainen R, et al.; Diagnosis and treatment of menorrhagia. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2007; 86: 749-757
- 3) Hallberg L, et al.; Menstrual blood loss-A population study: Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966; 45: 320-351
- 4) Duckitt K: Managing perimenopausal menorrhagia. *Maturitas* 2010; 66: 251-256
- 5) Marret H. et al.; Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010; 152: 133-137
- 6) 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
- 7) Kaunitz AM, et al.; Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System or Medroxyprogesterone for Heavy Menstrual Bleeding. *Obstet Gynecol* 2010;116: 625-32
- 8) Shaw RW, Randomised comparative trial of thermal balloon ablation and levonorgestrel intrauterine system in patients with idiopathic menorrhagia; *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007 Aug;47(4):335-40
- 9) Reid PC, Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts; *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2005 Aug;112(8):1121-1125
- 10) Shabaan MM, Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial; *Contraception.* 2011 Jan; 83(1):48-54
- 11) Lethaby A, Cooke I, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD002126.
- 12) Kaunitz AM, Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis; *Obstet Gynecol.* 2009 May;113(5):1104-16
- 13) Williams textbook of Endocrinology
- 14) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Eighth edition, Marc A.

- Fritz and Leon Speroff, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2011
- 15) Royal College of Obstet and Gynecol; National evidence based clinical guidelines The Management of Menorrhagia in Secondary Care 2006
 - 16) FFPRHC Guidance (April 2004), The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in contraception and reproductive health. Journal of Family Planning and Reproductive Health Care 2004; 30: 99-109
 - 17) 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
 - 18) 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