

資料 4 - 1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
レボノルゲストレル
過多月経

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：レボノルゲストレル	
	販売名：ミレーナ 52 mg	
	会社名：バイエル薬品株式会社	
要望者名	公益社団法人 日本産科婦人科学会	
要望内容	効能・効果	過多月経
	用法・用量	本剤1個を子宮腔内に装着する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

過多月経は、本邦及び海外において同様に、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140 mL以上¹⁾、海外では月経血中の血液成分量が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⁾、「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⁾等の主観的な定義も用いられている）。

定量的な報告はないものの、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。さらに、2011年5月に約2万人の日本人女性を対象に開発企業が行った調査では、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、そのうち半数以上の女性が、月経量が多いことによる日常生活への支障・制限があると回答した。

以上より、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、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」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

ミレーナ 52 mg (以下、「本剤」)は、黄体ホルモンであるレボノルゲストレル (以下、「LNG」)を子宮内に直接投与する目的で、子宮内に挿入、留置する器具である子宮内避妊用具 (Intrauterine device、以下、「IUD」)に LNG を子宮内に放出するための薬剤放出部を付加した製剤 (レボノルゲストレル放出子宮内避妊システム、以下、「LNG-IUS」)であり、本剤は、本邦において 2007 年に「避妊」の効能・効果で承認されている。米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州では、避妊及び過多月経 (又は特発性過多月経)に関する効能・効果として承認されており、多くの海外ガイドラインにおいて、海外における過多月経患者を対象とした無作為化比較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、治療の第一選択の一つとして推奨されている。本剤の長期使用によって、子宮内膜腺の萎縮や間質の脱落膜化³⁾、LNG の子宮内膜細胞のアポトーシス促進作用⁴⁾等に基づき子宮内膜の菲薄化作用が持続し、月経時の出血量が減少することが推測される。

国内外のガイドライン等の記載^{5),6)}から、過多月経に関する治療方法に大きな違いがないと考えられること等を踏まえ、検討会議は医療上の有用性は、「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ⁷⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 最長 5 年間の子宮内避妊 ・ <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。
承認年月 (または米国における開発の有無)	2000 年 12 月 6 日 (過多月経：2009 年 10 月 1 日)
備考	下線部：要望内容に関する効能・効果
2) 英国 ⁸⁾	
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。
承認年月 (または英	1995 年 3 月 28 日 (過多月経：2001 年 1 月 19 日)

国における開発の有無)	
備考	下線部：要望内容に関する効能・効果
3) 独国 ⁹⁾	
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）。
承認年月（または独国における開発の有無）	1996年7月21日（過多月経：1996年7月21日）
備考	下線部：要望内容に関する効能・効果
4) 仏国 ¹⁰⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 子宮内避妊 ・ <u>機能性過多月経（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。
承認年月（または仏国における開発の有無）	1995年7月21日（過多月経：2002年2月26日）
備考	下線部：要望内容に関する効能・効果
5) 加国 ¹¹⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 最長5年間の避妊 ・ <u>本剤の避妊効果を容認す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。
承認年月（または加国における開発の有無）	2000年11月24日（過多月経：2010年5月11日）
備考	下線部：要望内容に関する効能・効果
6) 豪州 ¹²⁾	
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。

承認年月（または豪州における開発の有無）	2000年7月24日（過多月経：2000年7月24日）
備考	下線部：要望内容に関する効能・効果

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容である過多月経を対象とし、企業側で実施した海外臨床試験の一覧を表 4-1 に示す。

これらの第Ⅲ相臨床試験のうち、米国で過多月経の承認を取得するために実施した臨床試験〔試験 309849（報告書番号 A38313）¹³⁾〕及び外科的治療を対照療法とした臨床試験〔試験 93503（報告書番号 BC71）¹⁴⁾〕の概要を以下に記載する。

表 4-1 過多月経を対象として企業側で実施した海外第Ⅲ相臨床試験成績一覧

試験番号 報告書番号	実施期間 実施国	米国 承認申請 資料	加国 承認申請 資料	試験デザイン、対照療法、 例数（LNG-IUS/対照）、治療期間、過 多月経の評価方法
309849 (A38313)	2006/7/21～ 2008/6/19 米国他	◎		多施設共同無作為化非盲検並行群間 試験、対照=MPA、82/83 例、6 周期（180 日）、アルカリ・ヘマチン法
92549 (A02916, B088)	1994/5/24～ 1998/6/11 英国	○	○	単施設無作為化非盲検並行群間試験、 対照=NET、22/22 例、3 周期（LNG-IUS は最長 2 又は 3 年まで）、アルカリ・ヘ マチン法
94548 (A00630)	1995/12/6～ 1998/5/4 スウェーデン	○	○	単施設無作為化非盲検並行群間試験、 対照=トラネキサム酸、28/30 例、12 周期、アルカリ・ヘマチン法
93547 (A14096)	1996/5/2～ 2003/4/22 英国	○	◎	単施設無作為化非盲検並行群間試験、 対照=メフェナム酸、25/26 例、6 周期 （LNG-IUS は最長 5 年まで）、アルカ リ・ヘマチン法
302760 (A36340)	2000/1～ 2004/1 加国	○	◎	多施設共同無作為化非盲検並行群間 試験、対照=OC（EE 0.02mg/NET 1mg）、 20/19 例、12 ヶ月、PBAC 法
303003 (A00696)	1999/11/8～ 2002/11/27 加国	○	◎	多施設共同無作為化非盲検並行群間 試験、対照=ダナゾール、75/76 例、6 ヵ月（ダナゾールは 3 ヶ月投与+3 ヶ 月間観察）、PBAC 法
93503 (BC71)	1993/3/24～ 1998/12/18 ノルウェー	○	◎	単施設無作為化非盲検並行群間試験、 対照=経頸管の子宮内膜切除、30/29 例、3 年、PBAC 法
90528 (B086)	1991/11/15～ 1995/1 フィンランド	○	○	多施設共同無作為化非盲検並行群間 試験、対照=既存療法の継続、27/27 例、 6 ヶ月（LNG-IUS は最長 1 年まで）、 外科的手術の回避を評価、出血量の変 化は評価せず
92501 (AY01)	1993/7/7～ 1996/4/9 イタリア	●	●	多施設共同非盲検試験、対照なし、15 例〔目標症例数（80 例）に達する前に 中断〕、12 ヶ月、アルカリ・ヘマチン法

91539 (AW82)	1993/5/21～ 1995/11/16 英国		●	単施設無作為化非盲検並行群間試験、 対照=子宮内膜剥離術、10/11 例〔目標 症例数（80 例）に達する前に中断〕、 12 ヶ月、安全性のみ評価
-----------------	--------------------------------	--	---	--

◎：Pivotal study、○：Supportive study、●：Discontinued study with abbreviated report、
LNG-IUS：Levonorgestrel-releasing intrauterine system、MPA：Medroxyprogesterone acetate、
NET：Norethindrone acetate、OC：Oral contraceptive、EE：Ethinylestradiol、
PBAC：Pictorial blood loss assessment chart

① **試験番号 309849（報告書番号 A38313）** ¹³⁾

治験の標題：

特発性過多月経患者に対する 6 月経周期間の LNG-IUS による治療の有効性及び安全性を
酢酸メドロキシプロゲステロン（以下、「MPA」）と比較する多施設共同無作為化非盲検並
行群間比較試験

実施医療機関：

米国 38 施設、加国 10 施設、ブラジル 2 施設、メキシコ 3 施設、及びアルゼンチン 2 施設
で実施した。メキシコ及びアルゼンチンでは被験者を無作為化しなかった。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2006 年 7 月 21 日

最後の被験者の完了日： 2008 年 6 月 19 日

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

特発性過多月経患者に対する 6 周期間の LNG-IUS による治療の安全性及び有効性につい
て、MPA（1 周期につき 10 日間連続経口投与）による治療と比較する。

被験者数：

目標症例数は約 138 例（各群 69 例）。165 例を無作為に LNG-IUS 群（82 例）及び MPA
群（83 例）に割り付け、有効性の主要な解析に用いた。そのうち、MPA を少なくとも 1 回
投与された患者、LNG-IUS を挿入された患者、又は LNG-IUS の挿入を試みた患者計 162 例
（LNG-IUS 群 80 例、MPA 群 82 例）を安全性の解析に用いた。

診断と主な選択基準：

- 特発性過多月経
- 18 歳以上の女性
- 安定した一夫一妻の関係にあり、出産経験があること
- 卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）値 ≤ 30 mIU/mL
- スクリーニング期の 3 周期中の 2 周期で月経血量 ≥ 80 mL

被験薬： LNG-IUS

用量： 初期放出量は 1 日あたり 20 µg

投与方法： 放出型子宮内システム（以下、「IUS」）

治療期間： 6 周期（6 ヶ月間）

対照薬：MPA

用量：1錠中 10 mg

投与方法：経口投与

治療期間：6周期（各周期につき連続 10 日間投与）

有効性の評価：

有効性の主要変数は、ベースラインから試験終了時までの月経血量の変化量及び治療が有効であった被験者の割合とした。

有効性の副次変数は、ベースラインから試験中間解析時までの月経血量の変化量及び月経血量変化率、ベースラインから試験終了時までの月経血量変化率、LNG-IUS 群の継続率、ベースラインから第 6 周期までの各期間の出血日数（点状出血日数は含まない）等とした。

安全性の評価：

身体的検査及び婦人科検査（パパニコロウ検査、子宮内膜組織診、生理食塩水注入経膈超音波検査を含む）、有害事象、臨床検査、妊娠検査、バイタルサイン等を安全性の評価項目とした。

成績：

<有効性の結果>

月経血量の中央値は、両群とも治療開始後に減少し、治療開始後の全ての時点において、MPA 群に比べ LNG-IUS 群でより低かった。ベースラインから試験終了時までの月経血量の減少幅は LNG-IUS 群の方が MPA 群よりも有意に大きかった。試験終了時に治療が有効であったと考えられた症例数は、MPA 群計 18/81 例（22.2%）に対して LNG-IUS 群では計 67/79 例（84.8%）であり、LNG-IUS 群で MPA 群に比較して有意に多かった。

ベースラインから試験中間解析時までの平均月経血量の変化量及び変化率は MPA 群で -21.2 mL 及び -11.1%、LNG-IUS 群で -108.3 mL 及び -61.7% であり、MPA 群の平均月経血量の変化率は LNG-IUS 群と比較し有意に低かった。ベースラインから試験終了時までの平均月経血量の変化率は、MPA 群の -21.5% に対して LNG-IUS 群では -70.8% であり、MPA 群で LNG-IUS 群に比較して有意に低かった。IUS 挿入日から 180 日目までの継続率は 90.1% であった。LNG-IUS 群の平均出血日数は、ベースラインの 5.64 日から第 6 周期の 4.16 日に減少した。MPA 群の平均出血日数は、ベースラインでは 5.6 日、第 6 周期では 5.3 日であった。

<安全性の結果>

有害事象発現率は LNG-IUS 群（85.0%、68/80 例）の方が MPA 群（63.4%、52/82 例）に比べて高かった。LNG-IUS 群で発現率が 5% 超であった有害事象は、頭痛（16.3%）、卵巣のう胞（12.5%）、細菌性膣炎（11.3%）、尿路感染症（7.5%）、ざ瘡（6.3%）、高血圧（6.3%）、副鼻腔炎（6.3%）、上気道感染症（6.3%）であった。MPA 群に比べて LNG-IUS 群でより発現頻度が高く、発現率の群間差が 5% を超えていた有害事象は、頭痛（LNG-IUS 群 16.3%、MPA 群 11.0%）、卵巣のう胞（LNG-IUS 群 12.5%、MPA 群 2.4%）、細菌性膣炎（LNG-IUS 群 11.3%、MPA 群 3.7%）、高血圧（LNG-IUS 群 6.3%、MPA 群 1.2%）、上気道感染症（LNG-IUS

群 6.3%、MPA 群 1.2%) であった。重篤な有害事象は、LNG-IUS 群で子宮内膜症 1 例が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象による投与中止例は 6 例 (LNG-IUS 群 4 例、MPA 群 2 例) であった。

② 試験番号 93503 (報告書番号 BC71) ¹⁴⁾

治験の標題：

LNG-IUS の過多月経に対する有効性を経頸管的子宮内膜切除術 (以下、「TCRE」) による外科的治療と比較する無作為化比較試験

実施医療機関：

ノルウェー1 施設

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：1993 年 3 月 24 日

最後の被験者の完了日：1998 年 12 月 18 日

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

特発性過多月経の治療における LNG-IUS の有効性を TCRE と比較する。

被験者数 (目標症例数及び解析症例数)：

登録予定数は 60 例。59 例を本治験に登録し (LNG-IUS 群 30 例、TCRE 群 29 例)、解析を実施した。

診断と主な選択基準：

30～49 歳の女性で、治療を要する特発性過多月経 (絵図式出血量評価チャート (pictorial blood loss assessment charts、以下、「PBAC」) スコア>75、月経血量 60mL 以上に相当) であり、子宮腔長が正常 (10 cm 以下) であることとした。

被験薬：LNG-IUS

用量：初期放出量は 1 日あたり 20 µg

投与方法：IUS

治療期間：36 カ月

対照治療：TCRE

有効性の評価：

主要評価項目は PBAC により評価した月経血量とし、副次評価項目は膣出血等とした。

安全性の評価：

有害事象、血清中 FSH、血清中エストラジオール、子宮頸部スメア検査、曝露量、月経痛、婦人科検査、超音波による内診、子宮内膜の組織学的検査、乳房検査、体重、血圧、LNG-IUS の除去を安全性評価項目とした。

成績：

<有効性の結果>

● PBACにより評価した月経血量

LNG-IUS群とTCRE群のPBACスコア中央値を下表に示す。PBACスコア中央値は両群とも、治験開始12ヵ月後の時点でベースライン時に比べ既に有意に低下し、36ヵ月間にわたる治験期間終了時にかけてさらに低下した。LNG-IUS群とTCRE群のPBACスコア中央値について、ベースライン時には統計学的に有意な群間差は認められず、治験開始12ヵ月後には統計学的に有意な群間差が認められたが、24ヵ月後と36ヵ月後には統計学的に有意な群間差は認められなかった。

表 4-2 PBACスコアの推移

評価時点	PBACスコア中央値*	
	LNG-IUS群	TCRE群
ベースライン	261.5 (60~1503)	311 (81~2506)
12ヵ月	12.0 (0~97)	8.5 (0~155)
24ヵ月	8.5 (0~128)	10.0 (0~175)
36ヵ月	7.0 (0~101)	4.0 (0~182)

*：括弧内は範囲を示す

● 膣出血

出血・点状出血日数は両群でベースライン時に比べ有意に減少した。3ヵ月の基準期間1期（治験1~90日目）、4期（治験271~360日目）、8期（治験631~720日目）及び12期（治験991~1080日目）に群間比較を行った結果、出血日数に統計学的に有意な群間差が認められた期間は1期及び4期、点状出血日数に統計学的に有意な群間差が認められた期間は1期であった。正常出血パターン例又は無月経例（出血なし又は点状出血）の割合は両群で治験期間中に上昇した。次の表に無月経例の割合を群別及び3ヵ月の基準期間別に示す。

表 4-3 出血・点状出血日数の推移

群	基準期間					
	1期	2期	3期	4期	8期	12期
	1~90日	91~180日	181~270日	271~360日	631~720日	991~1080日
LNG-IUS群*	0 (0/27)	0 (0/27)	8.0 (2/25)	16.7 (4/24)	25.0 (5/20)	27.3 (3/11)
TCRE群*	3.4 (1/29)	27.6 (8/29)	27.6 (8/29)	27.6 (8/29)	22.2 (6/27)	44.4 (8/18)

*：%（括弧内の報告例数/合計例数）

<安全性の結果>

重篤な有害事象は10件報告された。うち2件はLNG-IUS群の1例（下痢及び胃潰瘍）、8件はTCRE群の5例（脳損傷、1例に発現した腹痛2件、1例に発現した子宮外側の血管からの出血2件、1例に発現した疼痛及び子宮血腫並びに左近位上腕骨の骨折）に発現した。子宮外側の血管からの出血を来たした被験者は治験を中止した。部分的脱出1件が治験中に生じた。治験中、骨盤内炎症性疾患1件がTCRE群に生じ、治療が施された。妊娠は認められなかった。有害事象はLNG-IUS群及びTCRE群のそれぞれ28例(93.3%)及び20例(69.0%)に報告された。下表に治験開始12、24及び36ヵ月後に有害事象を発現した被験者数を示す。

表 4-4 有害事象が発現した症例数

群	時点		
	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
LNG-IUS 群*	8/25	14/21	12/19
TCRE 群*	6/29	10/27	12/27

*：各評価時点に有害事象を報告した被験者数／各評価時点の総被験者数

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

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

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) MEDLINE (1950～現在)、EMBASE (1974～現在)、Biosis Previews (1926～現在)、Derwent Drug File (1964～現在) 及び SciSearch (1974～現在) 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 or Progesterone-releasing or progestogen-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（平成 24 年 4 月 25 日現在）。その結果、英語論文 151 報が該当し、「randomized controlled trial」の基準を満たす論文 63 報が抽出された。63 報のうち、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 4 報は学会からの要望書に記載された論文であった。

なお、「pharmacokinetic or pharmacodynamic」の基準を満たす論文は 4 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 IUS or LNG IUD) and (過多月経 or 月経過多 or menorrhagia or hypermenorrhea or "heavy menstrual bleeding" or heavy menstrual bleeding)」で検索した結果（平成 24 年 4 月 26 日現在）、国内論文 32 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 アナリシス or メタアナリシス or "meta-analysis" or meta 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、開発企業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（平成 24 年 4 月 26 日現在）、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、後者は開発企業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（平成 24 年 4 月 26 日現在）、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 4 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>

上記検索の結果抽出された 16 報中 7 報は薬物療法を対照とし、9 報は外科的療法を対照とした試験であった。これら 16 報を表 5-1 にまとめ、個々の試験の概要を以下に示す。

表 5-1 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

文献			対照療法	症例数
No	Author	Journal		
薬物治療を対照とした試験				
①	Kaunitz AM et al.	Obstet Gynecol 2010;116(3): 625-32	MPA	LNG-IUS: 82 MPA: 83
②	Reid PC et al.	BJOG 2005;112:1121-5	mefenamic acid	LNG-IUS: 25 mefenamic acid : 26
③	Milsom I et al.	Am J Obstet Gynecol 1991;164: 879-83	Flurbiprofen and TA	LNG-IUS: 20 Flurbiprofen and TA: 15
④	Irvine GA et al.	Br J Obstet Gynaecol 1998;105: 592-8	norethisterone	22 each
⑤	Shabaan MM et al.	Contraception. 2011;83:48-54	OC (EE 0.03mg / LNG 0.150mg)	56 each
⑥	Sayed GH et al.	Int J Gynaecol Obstet 2011;112:126-30	OC (EE 0.03mg / LNG 0.150mg)	29 each
⑦	Endrikat J et al.	J Obstet Gynaecol Can 2009;31(4):340-7	OC (EE 0.02mg / NET 1mg)	LNG-IUS: 20 OC: 19
外科的治療を対照とした試験				
⑧	Shaw RW et al.	Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2007;47:335-40	TAB	33 each
⑨	Busfield RA et al.	BJOG 2006;113:257-63	TAB	LNG-IUS: 42 TAB: 41

⑩	de Souza SS et al.	Contraception 2010;81:226-31	TAB	LNG-IUS: 30 TBA: 28
⑪	Soysal M et al.	Zentralbl Gynakol 2002;124:213-9	TAB	36 each
⑫	Barrington JW et al.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;108:72-4	TAB	25 each
⑬	Rauramo I et al.	Obstet Gynecol. 2004;104(6):1314-21	TCRE	LNG-IUS: 30 TCRE: 29
⑭	Kittelsen N et al.	Gynaecological Endoscopy 1998;7:61-5	TCRE	LNG-IUS: 24 TCRE: 29
⑮	Ghazizadeh S et al.	Int J Womens Health 2011;3:207-11	TCRE	52 each
⑯	Malak KA et al.	Gynecol Surg 2006;3:275-80	TCRE	30 each

MPA : Medroxyprogesterone acetate、LNG-IUS : Levonorgestrel-releasing intrauterine system、
 OC : Oral contraceptive、EE : Ethinylestradiol、NET : Norethindrone acetate、TA : Tranexamic acid、
 TAB : Thermal balloon ablation、TCRE : Transcervical resection of the endometrium

① Kaunitz AM et al.; Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System or Medroxyprogesterone for Heavy Menstrual Bleeding. Obstet Gynecol 2010;116(3):625-32¹⁵⁾

- 目的：LNG-IUS と 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。
- 方法：18 歳以上の特発性過多月経（月経周期あたりの月経血量が 80 mL 以上）患者を LNG-IUS 群（82 例）あるいは MPA 群（83 例）（月経周期の 16 日目から MPA 10 mg を 1 日 1 回 10 日間連日投与）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、月経血量の変化量、及び治療が有効であった症例の割合とした。
- 結果：
 - <有効性>
 - ベースラインから治療終了時までの月経血の減少量の中央値は、MPA 群（-17.8 mL、範囲：-271.5～+78.6 mL）に比べ LNG-IUS 群（-128.8mL、範囲-393.6～+1242.2 mL）で有意に大きかった。また、治療が有効（定義：月経血量が 80 mL 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）であった症例の割合は、MPA 群（22.2%）に比べ、LNG-IUS 群（84.8%）で有意に高かった。
 - <安全性>
 - 死亡あるいは薬剤に関連した重篤な有害事象はなかった。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。LNG-IUS あるいは MPA いずれかの群で 5%を超える有害事象の発現率は表 5-2 のとおりである。

表 5-2 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)
ざ瘡	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)

例数 (%)

* : 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考えられている。

② Reid PC et al.; 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. 2005;112:1121-5¹⁶⁾

- 目的 : 特発性過多月経の管理における LNG-IUS の有効性と忍容性について、メフェナム酸と比較する。
- 方法 : 18~47 歳の過多月経の女性 (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、以下、「MBL」) が 80 mL 以上) を LNG-IUS 群 (25 例) あるいはメフェナム酸群 (26 例) (月経周期の最初の 4 日間、500 mg を 1 日 3 回投与) に無作為に割り付け、6 周期の治療を行った。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 の変化とし、重量法による総月経血量 (Total menstrual fluid loss、以下、「TMFL」) 及び PBAC スコアの変化についても検討した。
- 結果 :
 - <有効性>
 - ベースラインにおける MBL、TMFL 及び PBAC スコアは各群で同様の値を示した。6 周期後の MBL、TMFL、PBAC スコアの中央値は LNG IUS 群でそれぞれ 5 mL、27 mL、25 であり、いずれのパラメータもメフェナム酸群 (100 mL、157 mL、159) に比べ有意に低かった。MBL の変化量と TMFL の変化量に相関がみられたが、PBAC と MBL 及び PBAC と TMFL の相関はそれよりも弱かった。
 - <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（表 5-3）。

表 5-3 いずれかの群で 4 例以上認められた有害事象

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

例数

③ 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;164:879-83¹⁷⁾

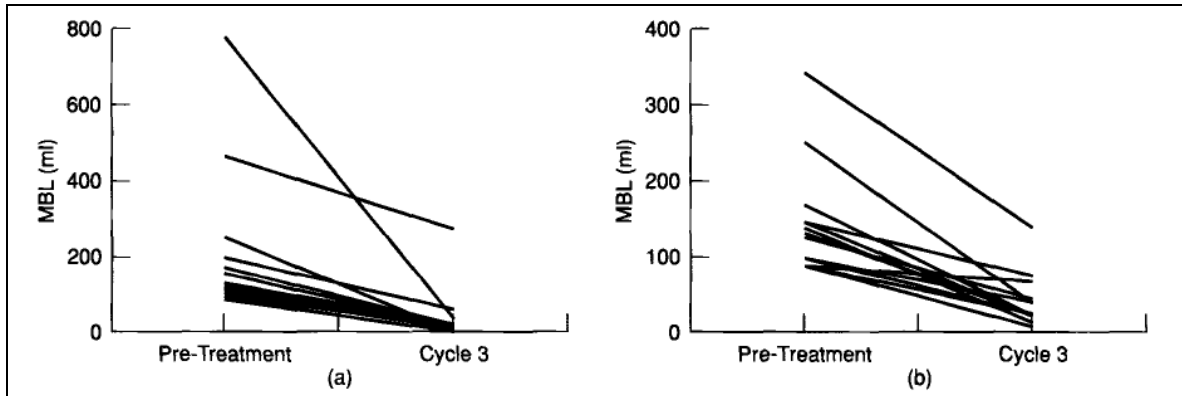
- 目的：特発性過多月経患者を対象として、フルルビプロフェン（5日間、100 mg を 1 日 2 回投与）、トラネキサム酸（3日間、1.5mg を 1 日 3 回投与後、さらに 2 日間、1 mg を 1 日 2 回投与）、及び 1 日 20 µg のレボノルゲストレルを放出する子宮内避妊具の過多月経に対する治療効果を比較する。
- 方法：特発性過多月経と診断された 35 例の女性（2 月経周期にわたり月経血量が 80 mL を超える）を対象とし、最初の 20 例には LNG-IUS を挿入した。他の 15 例には、フルルビプロフェン及びトラネキサム酸を無作為化、クロスオーバー法で連続した 4 周期にわたり投与した。
- 結果：ベースライン（治療開始前の 2 周期）から治療後の月経血量の減少率（平均値 ± 標準誤差）は、フルルビプロフェン群で 20.7±9.9%、トラネキサム酸群で 44.4±8.3% であり、LNG-IUS 群では治療開始 3、6 及び 12 ヶ月後でそれぞれ 81.6±4.5、88±3.1 及び 95.8±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及びトラネキサム酸に比べて大きく、LNG-IUS 群のみで、1 回の月経血量が、正常月経血量の上限である 80 mL 未満まで減少した。LNG-IUS 使用による副作用発現率は低かった。

④ Irvine GA et al.; Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:592-8¹⁸⁾

- 目的：特発性過多月経の治療における LNG-IUS とノルエチステロンの有効性と忍容性を比較する。
- 方法：18～45 歳の経産婦（規則的な月経周期で測定した月経血量が 80 mL を超える）を対象として、LNG-IUS 群（22 例、月経開始 7 日以内に挿入）又はノルエチステロン群（22 例、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 5 mg を 1 日 3 回投与）に無作為に割付けた。主要評価項目は治療 3 ヶ月後の、客観的月経血量の変化

とした。

- 結果：ベースラインからの治療3ヵ月後までの月経血量の減少率は、LNG-IUS 群では94%（減少量の中央値 103 mL；範囲 70～733 mL）、ノルエチステロン群では87%（減少量の中央値 95 mL；範囲 56～212 mL）であった。個別症例の月経血量（ベースライン及び治療3周期後）を図5-1に示す。



a：LNG-IUS 群、b：ノルエチステロン群

図 5-1 PBAC 法で個別症例の月経血量

⑤ Shabaan MM et al.; Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. Contraception 2011;83:48-54¹⁹⁾

- 目的：特発性過多月経の管理における LNG-IUS の有効性を混合型経口避妊薬と比較する。
- 方法：20～50 歳の避妊を希望する過多月経の女性（患者自身の訴えによる）を LNG-IUS 群と混合型経口避妊薬群（エチニルエストラジオール 0.03 mg+レボノルゲストレル 0.15 mg）に各 56 例ずつ無作為に割り付け、12 ヶ月間の治療を行った。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 Pictorial blood loss assessment chart（以下、「PBLAC」）法による月経血量等についても評価した。
- 結果：無増悪期間（Time to treatment failure）は、混合型経口避妊薬群に比べ LNG-IUS 群でより長く、LNG-IUS 群では 6 例（11%）、混合型経口避妊薬群では 18 例（32%）が treatment failure であった。また、アルカリ・ヘマチン法により評価した MBL の減少率（平均値±標準偏差）は、混合型経口避妊薬群（34.9±76.9%）に比べ、LNG-IUS 群（87.4±11.3%）で有意に大きかった。PBLAC スコアを用いた評価では、LNG-IUS 群（86.6±17.0%）の減少率は、混合型経口避妊薬群（2.5±93.2%）に比べ有意に大きかった。

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;112:126-30²⁰⁾

- 目的：子宮筋腫に関連した過多月経の低減効果を、LNG-IUS と混合型経口避妊薬とで比較する。
- 方法：避妊を希望する 20～50 歳の子宮筋腫による過多月経女性を、LNG-IUS 群と混合型経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03 mg+レボノルゲストレル 0.15 mg）群に各 29 例ずつ無作為に割り付け、アルカリ・ヘマチン法及び PBAC 法で測定した月経血量（MBL）を評価した。
- 結果：治療開始 12 ヶ月後のベースラインからのアルカリ・ヘマチン法による MBL の減少率（平均値±標準偏差）は、LNG-IUS 群（90.9±12.8%）で混合型経口避妊薬群（13.4±11.1%）に比べ、有意に大きかった。治療開始 12 ヶ月後のベースラインからの PBAC スコアの減少率も LNG-IUS 群（88.0±16.5%）で混合型経口避妊薬群（53.5±51.2%）に比べ、有意に大きかった。

⑦ 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):340-7²¹⁾

- 目的：LNG-IUS の特発性過多月経の女性における有効性を、混合型経口避妊薬と比較する。
- 方法：30 歳以上の健康な過多月経の女性（連続する 2 周期にわたり PBAC で測定したスコア（MBL スコア）が 100 以上）を LNG-IUS（20 例）又は混合型経口避妊薬（19 例、ノルエチンドロン 1 mg+エチニルエストラジオール 0.2 mg）で 12 ヶ月間治療した。主要評価項目は、ベースラインから治療開始 12 ヶ月後までの MBL スコアの変化とした。
- 結果：いずれの治療群においても、治療開始 12 ヶ月後の MBL スコアはベースラインから有意に減少した。ベースラインからの治療 12 ヶ月後までの MBL スコアの平均変化率は、混合型経口避妊薬群（68%）に比べ、LNG-IUS 群（83%）で有意に大きかった。いずれの治療方法も忍容性は良好であった。

⑧ Shaw RW et al.; Randomised comparative trial of thermal balloon ablation and levonorgestrel intrauterine system in patients with idiopathic menorrhagia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007;47:335-40²²⁾

- 目的：特発性過多月経の管理における PBAC スコアの変化について、thermal balloon ablation（以下、「TBA」）と LNG-IUS の効果を比較する。
- 方法：経口薬剤治療が無効であった 25～49 歳の特発性過多月経の女性（PBAC スコア 120 以上）を LNG-IUS 群又は TBA 群（各群 33 例）に無作為に割り付け、治療開始後 12 ヶ月追跡した。有効性の主要評価項目は、ベースラインから治療開始 12 ヶ月後の PBAC スコアの変化とした。

- 結果：

- ＜有効性＞

LNG-IUS 群及び TBA 群いずれの群でも治療開始 6 及び 12 ヶ月後の PBAC スコア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。治療開始 12 ヶ月後の LNG-IUS 群の PBAC スコアの中央値 (26) は、TBA 群 (62) に比べ有意に低かった。

- ＜忍容性＞

他の治療方法を必要とした患者は、TBA 群 (23.1%) に比べ LNG-IUS 群 (39.8%) でより多くみられ、子宮摘出術を実施した患者は、LNG-IUS 群 (20.7%) で TBA 群 (13.3%) よりも多かった。

⑨ Busfield RA et al.; A randomized trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *Contraception* . BJOG 2006;113: 257-63 ²³⁾

- 目的：過多月経の治療における、LNG-IUS と TBA の有効性を比較する。
- 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（42 例）あるいは TBA 群（41 例）に無作為に割り付け、治療開始 24 ヶ月まで追跡した。有効性の主な評価項目は、PBAC 法による月経血量とした。
- 結果：いずれの治療によっても PBAC スコアはベースラインに比べ減少した。治療開始 12 及び 24 ヶ月後の PBAC スコア中央値は、TBA 群 (60.0 及び 56.5) に比べ LNG-IUS 群 (11.5 及び 12.0) で有意に低かった。無月経が認められた症例の数は、治療開始 24 ヶ月後 LNG-IUS を装着していた患者で 9 例 (35%)、TBA 成功例で 1 例 (5%) であった。

⑩ de Souza SS et al.; A randomized prospective trial comparing the levonorgestrel-releasing intrauterine system with thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. *Contraception* 2010;81:226-31 ²⁴⁾

- 目的：過多月経の治療における、LNG-IUS と TBA の有効性を比較する。
- 方法：経口避妊薬、エストロゲン・プロゲステロン配合剤、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 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（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、治療開始 12 ヶ月間追跡し、PBAC 法及びヘモグロビン濃度に基づき、月経血量を比較した。
- 結果：いずれの群でも、治療開始 12 ヶ月後のヘモグロビン濃度はベースラインに比べ増加し、月経血量は減少した。治療開始 6 及び 12 ヶ月後の月経血量は、TBA 群に比べ、LNG-IUS 群で有意に少なかった。6 ヶ月後の月経中間期出血は、LNG-IUS 群に比

べ、TBA 群で有意に少なかったが、12 ヶ月後には有意な差はなかった。

⑪ Soysal M et al.; A randomized controlled trial of levonorgestrel releasing IUD and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. Zentralbl Gynakol 2002; 124:213-9 ²⁵⁾

- 目的：過多月経の治療における、LNG-IUS と TBA の有効性及び安全性を比較する。
- 方法：妊娠の意思のない 40 歳を越える女性で、薬物治療を拒否又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、治療開始 12 ヶ月後まで追跡した。有効性の主要評価項目は、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た。

- 結果：

<有効性>

いずれの群でも治療開始 12 ヶ月後の月経血量は、ベースラインに比し有意に減少し、12 ヶ月後の PBAC スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は、TBA 群 (388.2±21) では、LNG-IUS 群 (343±27) よりも高かった。治療開始 12 ヶ月後のヘモグロビン値は両群でともに上昇し、ヘモグロビン濃度の変化量は、TBA 群及び LNG-IUS 群で 3.9±1.7 及び 3.7±1.4 g/dL であった。

<安全性>

LNG-IUS 群では、36 例中 21 例に副作用が認められ (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、ざ瘡 7 例、嘔気 4 例、頭痛及び脚部疼痛各 1 例、IUS 脱出 1 例)、TBA 群では 36 例中 8 例に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 (子宮血腫に伴う下腹部痛) 1 例)。副作用発現率は TBA 群 (22.2%) に比べ LNG-IUS 群 (58.3%) で有意に高かった。

⑫ 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;108:72-4 ²⁶⁾

- 目的：子宮内膜熱剥離術 (endometrial thermal ablation、以下、「ETA」) と 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：婦人科診療に通院した 50 例の女性を、ETA 群又は LNG-IUS 群に無作為に割り付けた。治療前及び治療開始 6 ヶ月後に pictorial menstrual chart を作成した。
- 結果：月経スコア (pictorial menstrual chart) の中央値は、治療前では LNG-IUS 群 (75) に比べ ETA 群 (101) でわずかに高かったが、治療開始後には、ETA 群が 27、LNG-IUS 群が 19 であった。

⑬ Rauramo I et al.; Long-term treatment of menorrhagia with levonorgestrel intrauterine system

versus endometrial resection. *Obstet Gynecol* 2004;104(6):1314-21 ²⁷⁾

- 目的：過多月経治療における有効性を、LNG-IUS と TCRE とで比較する。
- 方法：妊娠を希望しない 30～49 歳の過多月経の女性（PBAC スコアが 75（月経血量 60 mL に相当）を超える）を、LNG-IUS 群（30 例）又は TCRE 群（29 例）に無作為に割り付けた。月経血量の測定には PBAC 法を用いた。
- 結果：PBAC スコア中央値は、LNG-IUS 群ではベースラインでの 261.5（範囲：60～1503）から 7（範囲：0～101）に低下し、TCRE では 311（範囲：81～2506）から 4（範囲：0～182）に低下した。LNG-IUS 使用者の 19/30 例が、TCRE では 22/29 例が、3 年間の観察を完了した。

⑭ 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 ²⁸⁾

- 目的：LNG-IUS の過多月経治療における有効性を、TCRE と比較する。
- 方法：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外科的子宮鏡検査専門の婦人科外来過多月経患者を、LNG-IUS 群及び TCRE 群に 30 例ずつ無作為に割り付け、PBAC スコア等を比較した。
- 結果：ベースライン及び処置 12 ヶ月後の PBAC スコアの平均値は、LNG-IUS 群で 418 及び 42、TCRE 群で 378 及び 6.6 であり、いずれの群でも出血の程度が低下した。なお、LNG-IUS 群での中止理由は、下腹部痛（2 例）、ざ瘡（1 例）及び出血又は点状出血の継続（3 例）であった。

⑮ 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 ²⁹⁾

- 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、LNG-IUS と TCRE を比較する。
- 方法：35 歳～45 歳の過多月経の女性（PBAC スコアが 100 以上）を LNG-IUS 群及び TCRE 群にそれぞれ 52 例ずつ無作為に割り付け、PBAC スコアを 6 ヶ月後、12 ヶ月後に評価した。
- 結果：治療 12 ヶ月後における月経血量のベースラインからの減少率は、TCRE 群及び LNG-IUS 群でそれぞれ 93.9 及び 88.4%であった。

⑯ Malak KA et al.; Management of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Gynecol Surg* 2006;3:275-80 ³⁰⁾

- 目的：過多月経治療における子宮内膜切除（ER）と LNG-IUS の有効性を比較する。

- 方法：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（超音波検査で、3 cm 以上の筋腫、3 個以上の筋腫が認められた女性は除外）60 例を LNG-IUS 群及び ER 群に無作為に割り付け、PBAC スコアにより子宮出血を定量化して評価した。
- 結果：PBAC スコアは、各群ともに治療 12 ヶ月後に、治療前に比べて減少し、治療前及び治療 12 ヶ月後の PBAC スコア（平均値±標準偏差）は LNG-IUS 群で、316.8±152.0 及び 40.6±28.5、ER 群で 346.8±143.6 及び 42.2±30.4 であった。

<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) MEDLINE (1950～現在)、EMBASE (1974～現在)、Biosis Previews (1926～現在)、Derwent Drug File (1964～現在) 及び SciSearch (1974～現在) 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 or Progesterone-releasing or progestogen-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（平成 24 年 4 月 25 日現在）、英語論文 151 報が該当した。さらに、「review」の基準を満たす論文が 10 報抽出され、2005 年以降の過多月経の review 論文は 3 報であった。その概要を、以下に示す。

① Lethaby A et al.; Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2005;Issue 4:CD002126³¹⁾

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、過多月経の改善効果、忍容性及び安全性を評価した。The Cochrane Library、MEDLINE (1966 to 2005) EMBASE (1980 to 2005) 等を用いて検索し、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、若しくは他の薬物又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、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、及び忍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。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 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 Kaunitz AM et al.; Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113(5):1104-16³²⁾

- 目的：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 PBAC スコアによって評価されている無作為化比較試験に限定した。
- 結果：6 つの無作為化比較試験（LNG-IUS、196 例；子宮内膜焼灼法、194 例）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）を、他の 3 試験は第二世代子宮内膜焼灼法（thermal balloon）を対照としていた。LNG-IUS、子宮内膜焼灼法のいずれの治療方法でも、6、12、24 ヶ月後における月経血量は同程度に減少した。さらに、QOL を評価項目としている 5 試験では、いずれの治療方法でもほぼ同程度の 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 法による月経血量の変化を表 5-4 に示す。

表 5-4 各試験における月経血量のまとめ

著者（年）	評価時期	PBAC スコア[平均（標準偏差）]	
		子宮内膜焼灼法（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)
Crosignani et al (1997)	2 年	75.4 (91.1)	20.6 (28.8)
	ベースライン	203.2 (77.4)	184.8 (62.2)
	6 ヶ月	30*	40*
Malak and Shawki (2006)	1 年	23.5 (32.6)	38.8 (37.1)
	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)

*：引用文献における図に基づく推定値。

- ③ Kaunitz AM et al., The levonorgestrel-releasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding: a benefit-risk review. *Drugs* 2012;22;72(2):193-215³³⁾

過多月経は生殖女性にとって一般的な問題であり、いらいら感、不自由さ、自己意識及び社会不安を引き起こす。この目的は臨床的根拠を評価するため MEDLINE and EMBASE のデータベースから検出された論文の評価とレビューであり、過多月経治療に対し LNG-IUS を使用した時のリスクとベネフィットに関する最新情報を提供することである。

LNG-IUS は過多月経（子宮病変あるいは月経異常が存在している女性を含む）の女性の月経血量を常に減少させる。経口配合避妊薬、経口プロゲステロン（短期間あるいは長期間サイクルレジメいづれも）及びトラネキサム酸や経口メフェナム酸を含む薬物療法によっても月経血量を減少させることが示されている。LNG-IUS と子宮内膜剥離術は月経血量を同程度に減少させる。過多月経の治療を目的として LNG-IUS を使用した際に認められた有害事象は、避妊を目的として使用した際に認められた有害事象と類似している。子宮穿孔はレビューしたどの試験においても認められなかったが、過多月経患者では、LNG-IUS が脱出する割合は一般的な LNG-IUS を使用する集団と比べて、高いかもしれない。QOL については、LNG-IUS は少なくとも子宮摘出術や子宮内膜剥離術と比較して改善効果があり、どんな国や環境でも常に費用効率のよい選択である。

結論として、LNG-IUS は子宮病変あるいは月経異常が存在している女性を含む過多月経の女性にとって有効的な治療の 1 つである。

（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) Williams textbook of Endocrinology, 10th edition³⁴⁾

Chapter 17 Fertility Control: Current Approaches and Global Aspects

- LNG-IUS 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。

- 2) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Eighth edition³⁵⁾

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子宮内膜/焼灼術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>

- 1) 該当する教科書への標準的治療としての記載はなし

（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 2007⁵⁾

- 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. LNG-IUS の長期 (少なくとも 12 ヶ月) 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、システマティックレビュー、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) 又は経口避妊薬 (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) の連日投与又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) 2006²⁾

- 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 2010³⁶⁾

- 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。
- LNG-IUS (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: エストロゲン・プロゲステロン配合剤 (推奨グレード B: 科学的推測) 又は合成黄体ホルモン単剤 (推奨グレード B)、NSAID (推奨グレード B)

4) FFPRHC ガイドライン 2004³⁷⁾

- LNG-IUS 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 2011⁶⁾

- 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薬を投与する。(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)
 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)

解説: エストロゲン・プロゲステロン配合薬と LNG-IUS (ミレーナ 52mg) 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; 症例対照研究成績あるいは繰り返して観察されている事象)。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% 月経出血量を減少させた。

- 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)

解説：LNG-IUS（ミレーナ 52 mg）の有用性が検討されている（エビデンスレベルⅡ）。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）、腺筋症病巣の縮小（エビデンスレベルⅡ）、および疼痛の改善（エビデンスレベルⅢ、多くは観察記録や臨床的印象、又は権威者の意見）が得られることが示されており有望な方法である。

2) 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〕³⁸⁾

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傾向が示されている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

(2) 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について

要望効能・効果である過多月経については、本邦における臨床試験は実施されていない。

本邦において過多月経に使用され、有効性及び安全性に関するデータが収集された公表論文及び学会報告は以下のとおりであった。

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ところ、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な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、本剤は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³⁹⁾。

太田らは、子宮腺筋症患者16例を対象に、子宮筋層の厚さ4 cmを基準として重症群と軽症群に分け、ヘモグロビン値、CA-125、視覚的アナログ尺度（以下、「VAS」）評価による疼痛及びPBACスコア評価による月経血量について検討した。その結果、過多月経は両群でともに改善し、痛みは重症群で効果が低かった。子宮筋層が4 cmを超える肥大した子宮では内腔も拡大し、脱出の危険も増大するので、装入直後と凝血塊を伴う不正出血が生じた場合は本剤の位置を確認し、6ヵ月以上不正出血が続く場合には他の治療法も考慮に入れることが重要であると報告している⁴⁰⁾。

太田らは、子宮腺筋症患者24例を対象に、ヘモグロビン値、CA-125、VAS、PBACスコア、E2及び子宮体積並びに不正出血を検討した。その結果、PBACスコアは有意に低下し、過多月経は18ヵ月間管理可能であった。月経以外不正出血は挿入後約2ヵ月で96%に認められたものの、約4ヵ月では20%程度に低下した。卵巣黄体嚢胞が3例に認められたが、2例が6

ヵ月後に消失した。挿入後3～6ヵ月後に黄体嚢胞を認める症例が15%程度であり、6ヵ月で80%が消失した。本剤の子宮腺筋症の疼痛と過多月経の長期的な管理は経済的で、安定したコンプライアンスが保たれる治療法であると報告している⁴¹⁾。

2008年10月～2009年3月に本剤の使用実態と満足度を調査した論文が公表されている⁴²⁾。本剤の使用目的として、避妊のみが約34%、避妊以外が50%（内訳：過多月経30.8%、子宮腺筋症17.3%、子宮内膜症15.8%及び子宮筋腫15.0%）であり、避妊以外に月経量の減少や痛みの緩和を目的とした本剤の使用が多かった。

なお、過多月経患者に使用した場合の安全性情報は限られているものの、避妊を目的として使用した場合と比べ、主たる有害事象である不正出血や卵巣嚢胞の発現状況に大きな違いは認められていない。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本剤の過多月経に対する有効性については、海外において多くのエビデンスが蓄積されている。1990年代より企業側により臨床試験が実施され（4. 表4-1）、特に、米国を中心に近年実施された多施設共同無作為化並行群間比較試験（試験番号309849）¹³⁾では、主要評価項目であるベースラインから試験終了時までの月経血量的変化量及び治療が有効であった被験者の割合について、過多月経の標準治療薬であるMPAに対する本剤の優越性が示され、ノルウェーで行われた試験（試験93503）¹⁴⁾では、外科的治療法である子宮内膜切除術と同等の有効性が示されている。また、本剤の過多月経に対する応用について海外で実施された多くの無作為化比較試験の報告がなされており、過多月経の治療に使用されていた各種薬剤に対する本剤の治療効果の優越性や外科的治療法との同等性が示されている（5. (1) 表5-1）。これらの報告等に基づき、海外のガイドラインにおいて、本剤の過多月経患者に対する使用は、いずれも高いグレードで推奨されている（5. (4)）。以上のことから、海外データに基づくと、本剤の過多月経に対する有効性は確立されているものと考えられる。

日本人においては、少数例ではあるが、丸尾ら及び太田らによって行われた試験の報告（6. (2)）で、本剤が過多月経の治療、月経血量の改善に有効であることが示唆されており、また、使用実態に関する報告では、過多月経に本剤が使用されている実態も示されている。日本のガイドラインでは、海外で得られた情報に基づき、過多月経治療の選択肢として本剤が挙げられている（5. (4)）また、本邦において健康な女性を対象に避妊を目的とし実施された臨床試験では、本剤の使用によりヘモグロビン、フェリチン、ヘマトクリット等臨床検査値の増加がみられており、月経血量の減少が示唆されることから、過多月経に対しても本剤が有効であることが期待されている。さらに、本剤の効果は子宮内膜への局所作用による

寄与が大きいこと、本邦での試験において測定された子宮内腔の長さを海外で得られたデータと比較した結果大きな差は認められず、日本人と外国人とで子宮内腔の大きさに差はないと考えられることも踏まえると、国内外の民族差が有効性に影響を与える可能性は低いと考えられる。

本邦において、本剤は、避妊の効能・効果では海外と同様に承認されていることも踏まえると、検討会議は、過多月経に対して外国人で示された有効性は、日本人でも期待できると判断した。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

避妊を目的として本邦で実施された臨床試験で確認された本剤の安全性プロファイルと、海外で同様に避妊を目的として行われた多くの本剤の臨床試験結果との間に大きな違いは見られず、避妊を目的として使用した場合、日本人と外国人における本剤の安全性に差はないと考えられた。また、過多月経患者を対象に行われた海外臨床試験の結果、過多月経患者で認められた有害事象は、本剤使用時に認められる典型的かつ予測可能な有害事象であり、疾患に特異的な副作用は認められていない。

さらに、日本人と外国人とで、子宮内腔の大きさに大きな違いがないこと等も考慮すると、日本人の過多月経患者においても外国人と同様な安全性プロファイルが得られると予測することは妥当と考えられた。

以上より、検討会議は、本剤を日本人の過多月経患者に使用した場合にも、安全性上大きな問題があるとは考えられないと判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本剤は、海外において過多月経の効能・効果に対して既に承認されており、国内外の各種診療ガイドライン、教科書及び総説等において、本剤の過多月経に対する使用が推奨されている。さらに、海外では過多月経に対する本剤の有効性及び安全性のエビデンスは十分に得られており、本邦においても、公表論文及び学会報告等から海外と同様の本剤の使用実態が確認できる。

以上より、本剤の要望効能・効果に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

「過多月経」の定義に国内外差はなく、「過多月経」の定義にその原因となる疾患は特定さ

れていない。また、海外の論文、総説等において、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係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。本邦において「過多月経」を効能・効果とする複数のホルモン剤等が承認されていることも考慮し、検討会議は、本剤の効能・効果は、海外と同様に「過多月経」といったものとするのが妥当と考える。ただし、器質性疾患に伴う過多月経については、原疾患の治療を最優先することが必要と考えられることから、添付文書において、器質性過多月経では、原疾患が特定できる場合、その原疾患の治療を優先する旨注意喚起する必要があると考える。

(2) 用法・用量について

上記 5. (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安全性は、本剤 52 mg 1 個を子宮内に投与して得られた情報であり、「過多月経」に対する他の用法・用量の本剤が示す有効性及び安全性に関する情報は得られていない。また、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おり 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ことから、過多月経の治療として LNG-IUS を装着している患者における妊娠の可能性を最小限に抑えるためには、十分な避妊効果が確認されている本剤の用法・用量（本剤 52 mg）を用いることが妥当と判断できる。海外においては、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ことも踏まえ、検討会議は、本剤の過多月経に関する用法・用量は、本邦における避妊に対する用法・用量と同様の規定である、「本剤 1 個を子宮腔内に装着する」といったものとするのが適切と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 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) Silverberg SG et al.; Endometrial morphplogy during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. Int J Gynecol Pathol 1986;5:235-41
- 4) 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
- 5) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Clinical guideline Heavy menstrual bleeding. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, London 2007
- 6) 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
- 7) 米国添付文書
- 8) 英国添付文書
- 9) 独国添付文書
- 10) 仏国添付文書
- 11) 加国添付文書
- 12) 豪州添付文書
- 13) 社内報告書 (A38313)
- 14) 社内報告書 (BC71)
- 15) Kaunitz AM et al.; Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System or Medroxyprogesterone for Heavy Menstrual Bleeding. Obstet Gynecol 2010;116(3):625-32
- 16) Reid PC et al.; 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 2005;112:1121-5
- 17) 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;164:879-83
- 18) Irvine GA et al.; Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:592-8
- 19) Shabaan MM et al.; Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. Contraception 2011;83:48-54
- 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;112:126-30
- 21) 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
- 22) Shaw RW et al.; Randomised comparative trial of thermal balloon ablation and levonorgestrel intrauterine system in patients with idiopathic menorrhagia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007;47:335-40
- 23) Busfield RA et al.; A randomized trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. BJOG 2006;113:257-63
- 24) de Souza SS et al.; A randomized prospective trial comparing the levonorgestrel-releasing intrauterine system with thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. Contraception 2010;81: 226-31
- 25) Soysal M et al.; A randomized controlled trial of levonorgestrel releasing IUD and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. Zentralbl Gynakol 2002;124:213-9
- 26) 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;108:72-4
- 27) Rauramo I et al.; Long-term treatment of menorrhagia with levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. Obstet Gynecol 2004;104(6):1314-21
- 28) 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
- 29) 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
- 30) Malak KA et al.; Management of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Gynecol Surg* 2006;3:275-80
 - 31) Lethaby A et al.; Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 4: CD002126
 - 32) Kaunitz AM et al.; Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113(5):1104-16
 - 33) Kaunitz AM et al.; The levonorgestrel-releasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding: a benefit-risk review. *Drugs* 2012 22;72(2):193-215
 - 34) Williams textbook of Endocrinology, 10th edition
 - 35) Fritz MA et al.; *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Eighth edition, 2011
 - 36) 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
 - 37) FFPRHC Guidance, The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in contraception and reproductive health. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2004;30(2):99-109
 - 38) 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
 - 39) 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
 - 40) 太田郁子他; 子宮腺筋症に対するレボノルゲストレル徐放型 IUS (LNG-IUS) の効果の限界 -子宮体積と LNG-IUS の効果の関係-. *日エンドメトリオーシス会誌* 2009;30:99-103
 - 41) 太田郁子他; 子宮腺筋症に対するレボノルゲストレル徐放型 IUS (LNG-IUS) の治療効果. *日エンドメトリオーシス会誌* 2010;31:213-16
 - 42) 太田郁子他; レボノルゲストレル放出子宮内避妊システム (ミレーナ[®] 52mg) の使用実態と使用者の満足度調査 (良性子宮疾患に対する臨床的知見) . *産科と婦人科* 2009;76(12):1597-603