

## 審査報告書

平成 26 年 5 月 15 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	ミレーナ 52 mg
[一 般 名]	レボノルゲストレル
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 20 日
[剤形・含量]	1システム中、レボノルゲストレル52 mgを含有する子宮内薬剤放出システム
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 26 年 2 月 24 日付 薬食審査発 0224 第 1 号）に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第二部

## 審査結果

平成 26 年 5 月 15 日

[販 売 名] ミレーナ 52 mg  
[一 般 名] レボノルゲストレル  
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 20 日  
[審 査 結 果]

平成26年2月24日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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：レボノルゲストレル 過多月経」に関する事前評価及び提出された資料からミレーナ52 mgの過多月経における有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 避妊  
過多月経

(下線部追加)

[用法・用量] 本剤 1 個を子宮腔内に装着する。

(変更なし)

## 審査報告

平成 26 年 5 月 15 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ミレーナ 52 mg	
[一 般 名]	レボノルゲストレル	
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社	
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 20 日	
[剤形・含量]	1システム中、レボノルゲストレル52 mgを含有する子宮内薬剤放出システム	
[効能・効果]	避妊 <u>過多月経</u>	(下線部追加)
[用法・用量]	本剤 1 個を子宮腔内に装着する。	(変更なし)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ミレーナ 52 mg（以下、「本剤」）は、Schering Oy 社（現 Bayer 社）により開発されたレボノルゲストレルを有効成分とする子宮内黄体ホルモン放出システムであり、本邦では 2007 年に「避妊」を効能・効果として承認された。

過多月経は、一定以上の月経出血がある状態であり、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、日常生活を制限することは多くの文献で指摘されている。さらに、平成 23 年 5 月に約 2 万人の日本人女性を対象に申請者が行った調査では、月経があると回答した 19254 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。本邦における過多月経の治療法には、外科的療法（子宮摘出術、子宮内膜切除／焼灼術）及び薬物療法（抗プラスミン剤、NSAIDs、GnRH アゴニスト、ダナゾール、合成黄体ホルモン、卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）があるが、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。子宮内レボノルゲストレル放出システムについては、「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）及び「子宮内膜症取り扱い規約 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」において、既に過多月経治療の第一選択肢として推奨されている。また、本剤は、「避妊」及び「過多月経（又は特発性過多月経）」を効能・効果として、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州を含む 131 ヶ国及び 124 ヶ国で承認されており、多くの海外ガイドラインにおいて、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く子宮内レボノルゲストレル放出システムの有用性が記載され、過多月経治療の第一選択の一つとして推奨

されている。

以上のような状況を踏まえ、厚生労働省の「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」）において、本剤の既存データの評価が行われ、平成26年1月16日開催の第18回検討会議において「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：レボノルゲストレル（過多月経）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。当該報告書を基に平成26年2月24日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本剤の「過多月経」に関する効能・効果、用法・用量、有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成26年2月24日付 薬食審査発0224第1号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付 厚生労働省医薬食品局総務課、審査管理課及び安全対策課事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付 薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

## 2. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出されている。

### <審査の概略>

#### (1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）等について、さらに追加・修正すべき点の検討を行った。

#### (2) 用法・用量について

機構は、本剤の過多月経に対する用法・用量について以下のように考える。海外で実施された過多月経患者を対象とした臨床試験における本剤の有効性及び安全性は、本剤52mg1個を子宮内に投与して得られた情報であり、他の用法・用量の本剤を過多月経に用いた際の有効性及び安全性に関する情報は得られていないことから、本剤52mg1個の子宮内投与が、過多月経に対する必要最少量であるとまでは判断できない。しかしながら、上記の海外臨床試験において本剤52mgの過多月経に対する有効性が示されていることに加え、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、本剤装着中に妊娠が起こった場合の胎児への影響の危険性を完全に否定することはできないため、過多月経の治療として本剤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必要があることを踏まえると、過多月経に対する本剤の用量を十分な避妊効果が確認されている52mgとすることは妥当と判断した。

#### (3) 添付文書（案）について

機構は、本剤の本邦における製造販売後に得られた安全性情報を提示した上で、添付文書上で新た

な注意喚起等の追加や修正を行う必要はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の再審査期間（平成19年1月26日～平成25年1月25日）中に、448例909件の副作用が報告され、このうち「使用上の注意」から予測できる副作用は827件であり、その大半は、「不正子宮出血」、「性器出血」、「月経過多」であった。再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用として、重篤及び非重篤を合わせて82件が集積され、主たる事象とその発現件数は、「貧血」14件、「膀胱炎」5件であり、その他の副作用の集積件数はいずれも3件以下であった。「貧血」の14件について「鉄欠乏性貧血」の2件を併せて症例の背景をみると、多くの症例で、基礎疾患として子宮腺筋症又は子宮筋腫を合併しており、本剤の投与下において、不正子宮出血や月経過多が発現し貧血に至ったものと考えられた。出血については、「重要な基本的注意」の項において、多量の性器出血があったときなどは受診するよう指導する旨注意喚起している。膀胱炎については、一般的に膀胱炎は女性に多くみられ、女性の尿道が短いこと、細菌が多い膣や肛門と尿道との距離が近いこと及び性交が原因となる場合もあることから、特に妊娠可能な年齢でよく起こるとされている。集積された5件とも医師の関連性評価は「関連は考えにくい」とされており、本剤が膀胱炎の発現に関与した可能性は低く、偶発的な発現の可能性が高いと考える。また、集積件数が3件以下であった副作用については、現時点では特に対応の必要はないと考えるが、今後も同様の症例に注視し情報収集に努める。以上、使用成績調査及び副作用・感染症自発報告等で収集した情報を総合的に検討した結果、本剤の安全性に特に問題となる事項は認められず、添付文書上で新たな注意喚起等の追加や修正を行う必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえ、本剤を過多月経の効能・効果で承認するにあたり、公知申請の該当性報告書に記載が求められた「器質性過多月経の患者では、原疾患の治療を優先すること。」との注意喚起以外に、新たな注意喚起は不要であると判断した。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本品目は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成26年2月24日付 薬食審査発0224第1号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく承認申請されたため、調査すべき資料はない。

### Ⅳ. 総合評価

平成26年2月24日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本申請を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

避妊

過多月経

(下線部追加)

[用法・用量]

本剤1個を子宮腔内に装着する。

(変更なし)