

## 審査報告書

平成 26 年 10 月 7 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 6 月 27 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 5 月 30 日付薬食審査発 0530 第 1 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で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 10 月 7 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 6 月 27 日  
[審 査 結 果]

平成 26 年 5 月 30 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 月経困難症」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 の月経困難症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  
月経困難症

(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 10 月 7 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 6 月 27 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
[申請時効能・効果]	避妊 過多月経 <u>月経困難症</u>
	(下線部追加)
[申請時用法・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、フィンランド Schering Oy 社（現フィンランド Bayer Oy 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薬剤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、2014 年 6 月に「過多月経」の効能・効果が追加された。

月経困難症は、月経に伴う激しい下腹部痛、腰痛、下肢に放散する痛み等のいわゆる月経痛を主な症状とし、子宮内膜症や子宮腺筋症等の器質的疾患を伴う場合（器質性月経困難症）と器質的疾患を伴わない場合（機能性月経困難症）がある。厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）の「リプロダクティブ・ヘルスから見た子宮内膜症等の予防、診断、治療に関する研究」（平成 12 年度報告書）によると、20～49 歳の女性の約 3 分の 1（1,370/4,230 人）は月経痛の症状に対して何らかの医学的介入を必要としており、4 分の 1 以上（1,139/4,230 人）は過去半年間に月経痛により労働や学業に携わる時間を減らし、休まざるを得ない状況にあったと報告されている。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アンケート調査では、月経があると回答した 19,254 人中 17.2%の女性が、過去 3 ヶ月以内に月経関連症状による労働への影響があったと回答している。

本邦では、月経困難症の治療に非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）、鎮痙剤、黄体ホルモン剤、卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤が使用されており、器質的疾患の治療が優先される場合は、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト、ダナゾール、外科的療法（子宮摘出術、子宮内膜切除/焼灼術）が選択されている。月経困難症は、子宮内膜から過剰に産生されるプロスタグランジン、ロイ

コトリエン等が子宮の過度な収縮及び虚血を引き起こすことにより生じると考えられており、本剤を子宮内に留置し、黄体ホルモンであるレボノルゲストレルを局所的に作用させることで、子宮内膜が萎縮し、プロスタグランジン、ロイコトリエン等の産生量が減少する結果、月経困難症が改善すると考えられている。本剤は、「避妊」や「過多月経（又は特発性過多月経）」の効能・効果で承認されている 131 カ国のうち、フィンランド等 6 カ国では「月経困難症」の効能・効果でも承認されている。米国、英国、独国、加国及び豪州においては、「月経困難症」の効能・効果は承認されていないものの、当該 5 カ国のガイドラインでは、本剤は器質性及び機能性の月経困難症に対する治療の選択肢の 1 つとされている。本邦でも、「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 [第 2 版]」（日本産科婦人科学会 編集）において、海外で得られた情報に基づき、月経困難症治療の選択肢の 1 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収集及び評価が行われ、平成 26 年 4 月 22 日開催の第 19 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 月経困難症」（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 5 月 30 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「月経困難症」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 5 月 30 日付薬食審査発 0530 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・修正すべき点はないか検討した。

#### (2) 用法・用量について

機構は、本剤の月経困難症に対する用法・用量について以下のように考える。申請者は、月経困難症に対する本剤の有効性及び安全性の検討を主たる目的とした臨床試験を実施していないが、避妊に関する本剤の有効性及び安全性の検討を目的として海外で実施した無作為化比較試験において、月経

困難症に関する評価も行っている。当該試験では本剤 52 mg 1 個が子宮内に留置され、他の用法・用量の本剤を月経困難症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 52 mg 1 個の子宮内投与が月経困難症に対する最も適切な用量であるとまでは判断できないものの、本剤 52 mg の月経困難症に対する有効性は示唆されていると考える。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、本剤装着中に妊娠が起こった場合の胎児への危険性を完全に否定することはできないため、月経困難症の治療を目的として本剤を装着している患者における妊娠の可能性は最小限に抑える必要がある。以上を踏まえると、月経困難症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 52 mg 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、本邦における本剤の製造販売後に得られた安全性情報を提示した上で、月経困難症に関して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。本剤の避妊を対象とした再審査期間中（平成 19 年 1 月 26 日～平成 25 年 1 月 25 日）に 448 例 909 件の副作用が報告され、このうち再審査申請時の「使用上の注意」から予測できる副作用は 827 件であり、主な副作用は「不正子宮出血」334 件、「性器出血」123 件、「医療機器圧出」60 件、「月経過多」54 件であった。「使用上の注意」から予測できない副作用は 82 件であり、「貧血」14 件、「膀胱炎」5 件が認められた他はいずれも 3 件以下の発現であった。「貧血」の 14 件と「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、本剤の投与下で、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。膀胱炎については、女性の尿道は短く、細菌が多い膣や肛門との距離も近いことから、一般的に女性に多くみられており、また、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 件とも報告医師は「関連は考えにくい」としており、偶発的な発現の可能性が高いと考える。

月経困難症の患者で報告された副作用は、本剤の再審査期間終了後の平成 26 年 7 月 31 日までに報告されたものを含めて、28 例 64 件であった。主な副作用は、「不正子宮出血」30 件、「医療機器圧出」7 件、「月経過多」5 件、「無月経」4 件であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる非重篤なものであった。「使用上の注意」から予測できない副作用は 9 件であり、「鉄欠乏性貧血」、「腫瘍マーカー上昇」各 2 件が認められた他はいずれも 1 件の発現であった。

以上より、これまでに得られている情報は限られているものの、月経困難症患者に使用した場合と避妊を目的として使用した場合とで副作用の発現状況に大きな差異はなく、現時点では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、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、月経困難症患者が使用した場合と避妊を目的として健康な女性が使用した場合とで、本剤の安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられるが、不正出血が続く症例においては、悪性疾患等、他の疾患との鑑別を行うことが重要と考える。器質性月経困難症の治療においては、器質的疾患の状態を考慮して外科的治療や他の薬剤の使用が優先される場合もあり、本剤の投与にあたっては、投与中も患者の状態を定期的に観察し、必要に応じて他の治療法を検討することが必要と考える。

以上より、機構は、器質性月経困難症患者に対する本剤の投与にあたっては、不正性器出血の発現に注意し、内診、超音波検査等による定期的な診察を行い、器質的疾患の増悪が認められる場合や臨

床症状の改善がみられない場合には、他の治療法も勘案したうえで投与継続の判断を行うことを、「重要な基本的注意」の項において注意喚起するよう求め、申請者により適切な対応がなされた。

### 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 5 月 30 日付薬食審査発 0530 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 5 月 30 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

月経困難症

(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)