

**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**

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	月経困難症
	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

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」と定義され¹⁾、月経の開始に伴って激しい下腹部痛、腰痛、下肢に放散する痛み等のいわゆる月経痛を主とする局所症状を呈する。腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、下痢、いらいら及び憂うつ等の随伴症状を同時に訴える場合もある。

厚生労働科学研究の調査²⁾によると、無作為に抽出した20歳から49歳までの女性を対象としたアンケートにおいて、月経困難症の症状に対して何らかの医学的介入が必要な女性は全体の3分の1に相当し、全体の約4分の1が過去半年間において、月経に関連する疾患や症状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。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月経関連症状に関する調査では、月経があると回答した19,254人中、17.2%の女性が最近3ヵ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「月経困難症」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、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、黄体ホルモンであるレボノルゲストレル（以下、「LNG」）を子宮内に放出する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」）である。本剤は、本邦において 2007 年に避妊を効能・効果として承認されており、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州においては、本剤は避妊及び過多月経（又は特発性過多月経）に関する効能・効果で承認されている。月経困難症については、上記海外 6 カ国では承認されていないものの、フィンランド他いくつかの国では避妊に加え月経困難症も効能・効果として承認されている。また、米国、英国、加国及び豪州のガイドラインにおいては、LNG-IUS は月経困難症の薬物治療の選択肢とされている。国内外のガイドライン等の記載から、月経困難症に対する治療方法に大きな違いがないと考えられること^{3),4)}を踏まえ、検討会議は、医療上の有用性は、「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 ⁵⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 最長 5 年間の子宮内避妊 • 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
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
備考	要望効能・効果の承認なし（2013 年 1 月 31 日現在）
2) 英国 ⁶⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 避妊 • 特発性過多月経 • 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（または英国における開発の有無）	1995 年 3 月 28 日

備考	要望効能・効果の承認なし（2013年1月31日現在）
3) 独国 ⁷⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 避妊 • 過多月経
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
備考	要望効能・効果の承認なし（2013年1月31日現在）
4) 仏国 ⁸⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 子宮内避妊 • 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）
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
備考	要望効能・効果の承認なし（2013年1月31日現在）
5) 加国 ⁹⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 最長5年間の避妊 • 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
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
備考	要望効能・効果の承認なし（2013年1月31日現在）
6) 豪州 ¹⁰⁾	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 避妊 • 特発性過多月経の治療 • 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

無)	
備考	要望効能・効果の承認なし (2013年1月31日現在)

(2) 欧米等6ヵ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	<p>1. University of Texas at Austin, School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program, An evidence based practice guideline for the treatment of primary dysmenorrhea. 2010¹¹⁾</p> <p>2. ACOG Practice Bulletin, clinical management guidelines for obstetrician – gynecologists. No 110, Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. 2010¹²⁾</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>1. <u>機能性月経困難症</u>の治療薬として Mirena を推奨</p> <p>2. <u>月経困難症、子宮内膜症に伴う月経困難症</u>を軽減</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>Mirena (補足 : Mirena はレボノルゲストレルを1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。)</p>
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Harel Z, Dysmenorrhea in adolescents and young adults: from pathophysiology to pharmacological treatments and management strategies. Expert Opin Pharmacother 2008;9(15):2661-2672¹³⁾ • French L, Dysmenorrhea. Am Fam Physician 2005;71(2):285-291¹⁴⁾ • Sanfilippo J et al., Evaluation and management of dysmenorrhea in adolescents. Clin Obstet Gynecol 2008;51(2):257-267¹⁵⁾ • Fedele L et al., Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. Fertil Steril 2001;75(3):485-488¹⁶⁾ • Vercellini P et al., Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. Fertil Steril 2003;80(2):305-309¹⁷⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	<p>1. RCOG Guideline No. 41, 2012, The initial management of chronic pelvic pain¹⁸⁾</p> <p>2. RCOG Guideline No.24, 2006, The investigation and management of</p>

	endometriosis ¹⁹⁾
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>1. 卵巣機能の抑制は、子宮内膜症に伴う<u>周期的疼痛の治療</u>に効果がある。配合経口避妊薬、黄体ホルモン、ダナゾール及び性腺刺激ホルモン(以下、「GnRH」)アナログは、同様に周期的疼痛の治療効果を有するが、各々副作用プロファイルが異なる。未成年であったとしても、<u>LNG-IUS (Mirena) の使用もまた考慮することができる。</u></p> <p>2. <u>LNG-IUS は子宮内膜症に伴う痛み(月経困難症を含む)を軽減し、3年にわたって症状をコントロールする。</u></p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Aslam N et al., Effectiveness and tolerability of levonorgestrel intrauterine system in adolescents. J Obstet Gynaecol 2010;30(5):489-491²⁰⁾ ● Varma R et al., Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS) --A systematic enquiry and overview. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;125:9-28²¹⁾ ● 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):505-508²²⁾ ● Petta CA et al., 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;20(7):1993-1998²³⁾ ● Lockhat FB et al., The efficacy, sideeffects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. Hum Reprod 2005;20(3):789-793²⁴⁾
<p>備考</p>	
<p>3) 独国</p>	
<p>ガイドライン名</p>	<p>Thieme Praxis Report Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2009, Mirena Erfahrungen und Empfehlungen zur Anwendung des levonorgestrel-Intrauterinsystems²⁵⁾</p> <p>注: 独国 Stuttgart で 2008 年 11 月に開催されたコンセンサスワークショップより</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果)</p>	<p><u>月経困難症</u></p> <p>月経困難症では、子宮の収縮を引き起こすプロスタグランジン、ロイ</p>

<p>に関連のある記載箇所)</p>	<p>コトリエンが子宮内膜で産生されている。痙攣性の強い収縮に対しては最終的には治療が行われる。黄体ホルモンの放出で子宮内膜は萎縮し、リン脂質、プロスタグランジン、ロイコトリエン、細胞内カルシウムが減少し、子宮収縮は軽減する。その結果、<u>月経困難症が改善する。LNG-IUS の効果は月経困難症の原因 (例えば子宮内膜症) に依存しない。</u></p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>Mirena (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。)</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	
<p>備考</p>	
<p>4) 仏国</p>	
<p>ガイドライン名</p>	<p>不明</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	
<p>備考</p>	
<p>5) 加国</p>	
<p>ガイドライン名</p>	<p>SOGC Clinical Practice Guideline, Primary dysmenorrhea consensus guideline. 2005²⁶⁾</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p><u>LNG-IUS 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></p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>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 1 日当たり 20 µg 放出する</p>

所)	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"> • Vercellini P et al., A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. <i>Fertil Steril</i> 1999;72(3):505-508²²⁾
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	<p>Australian Family Physician, Dysmenorrhea³⁾</p> <p>注：豪州における月経困難症の標準的治療法に関し記載されている。</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>Mirena は Endometrial ablation と同じく、月経の軽減又は消失に伴い月経困難症を軽減する。</u>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>Mirena</p> <p>(補足：Mirena はレボノルゲストレルを 1 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。)</p>
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Jensen JT, Noncontraceptive applications of the levonorgestrel intrauterine system. <i>Curr Women's Health Rep</i> 2002;2:417-422²⁷⁾
備考	

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

<p>要望内容について開発企業は海外臨床試験を実施していない。</p> <p>1993 年から 1996 年にかけてスウェーデン及びフィンランドで避妊に関連して開発企業が実施した、無作為化比較試験の中では、本剤の月経困難症に対する効果についても評価されている²⁸⁾。本試験は 18 歳から 25 歳の未婚産婦 200 例を対象とし、本剤と低用量経口避妊薬 (0.03 mg EE/0.15 mg Desogestrel) の 1 年間使用時の臨床効果を比較することが目的で実施された。その結果、ベースライン時及び 12 ヶ月後に月経困難症を訴える被験者の割合は、低用量経口避妊薬群では 51.4 及び 58.7% であり、本剤群では 69.7 及び 51.4% であった。また、有害事象として月経困難症が報告された症例の割合は、低用量経口避妊薬群で 9.1% (9/99 例)、本剤群では 23.4% (22/94 例) であった。さらに、ベースライン時及び 12 ヶ月後に月経が日常生活に影響を及ぼさない被験者の割合は、低用量経口避妊薬群では 68.3 及び 65.3% であり、本剤群では 61.6 及び 88.0% であった。</p>

5. 要望内容に係る国内外の公文献・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) PubMed 検索で、「dysmenorrhea levonorgestrel intrauterine」をキーワードとして検索した結果、英語論文 98 報が該当した（平成 25 年 2 月 6 日現在）。
- 2) MEDLINE（1950-2012）、EMBASE（1974-2012）、Biosis Previews（1926-2012）、Derwent Drug File（1964-2012）及び SciSearch（1974-2012）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」and「dysmenorrhea or dysmenorrheal」をタイトル又は抄録に限定し、日本語又は英語で検索した結果、英語論文 86 報が該当した（平成 25 年 2 月 6 日現在）。
- 3) 上記検索 1) で該当した 98 報、及び検索 2) で該当した 86 報うち、「randomized controlled trial」に合致する論文は計 21 報であった。
- 4) これら 21 報のうち、総説に該当する文献が 7 報（内 1 報は学会報告）、学会要旨が 3 報、本剤承認（1990 年）以前の報告が 2 報、本剤の月経困難症に対する効果についての記述がない報告が 2 報、並びに調査研究、「non-randomized」試験及び本剤以外の LNG-IUS を用いた報告が各 1 報あったことから、これらの文献を除く 4 報について、本項にてその概説を後述する。

なお、「pharmacokinetic or pharmacodynamic」に合致する論文として 5 報が該当したものの、いずれも薬物動態試験ではなかった。「clinical trial, phase II」、「clinical trial, phase III」及び「clinical trial, phase IV」に合致する論文は見当たらなかった。

日本での臨床試験等に関する文献について、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(W)IUS or LNG(W)IUD) and（月経困難症 or dysmenorrhea or dysmenorrheal）」で検索した。その結果（平成 25 年 2 月 6 日現在）、国内論文 36 報が該当し、そのうち「無作為化比較試験 or "randomized controlled trial"」に合致する論文が 1 報抽出されたものの、本剤を月経困難症患者に用いた論文ではなかった。一方、「"メタ・アナリシス" or メタ(W)アナリシス or メタアナリシス or "meta-analysis" or meta(W)analysis or metaanalysis」あるいは「薬物動態試験 or pharmacokinetic or pharmacodynamic」に合致する論文はいずれも見当たらなかった。
- 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「(月経困難症/TH or 月経困難症/AL) or (月経困難症/TH or dysmenorrhea/AL) or dysmenorrheal/AL」で検索した結果（平成 25 年 2 月 6 日現在）、国内論文 26 報が該当し、そのうち「薬物動態試験/AL or 薬物動態学/TH or pharmacokinetics/AL or pharmacodynamic/AL」に合致する論文が各 1 報抽出されたものの、本剤を月経困難症患者

に用いた論文ではなかった。一方、「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、「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」に合致する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 (月経困難症)」で検索した結果(平成25年2月6日現在)、海外論文を含む国内論文24報が該当した。「薬物動態+薬物動力学」に合致する論文が1報抽出されたものの、本剤を月経困難症患者に用いた論文ではなかった。「無作為化試験」あるいは「メタ・アナリシス+メタアナリシス+meta-analysis+metaanalysis」に合致する論文はいずれも見当たらなかった。

<海外における臨床試験等>

- ① Petta CA et al., 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;20(7):1993-1998²³⁾ (英国ガイドラインの根拠論文)

- 目的 : 子宮内膜症に関連する疼痛の抑制について、LNG-IUS と GnRH アナログ (デポ一製剤) 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) の慢性骨盤痛 (Chronic pelvic pain、以下「CPP」) が認められる子宮内膜症患者 (月経困難症の有無を問わない) を、LNG-IUS 治療群 (39例) 又は GnRH アナログ治療群 (43例) に、無作為割り付けした。子宮内膜症に伴う CPP スコアは Visual analogue scale (以下、「VAS」) を用いて評価し、出血スコアは出血日誌から計算した。

- 結果 :

<有効性>

投与後1ヵ月目から6ヵ月目までの治療期間中、CPPについて、投与前に比較し、投与1ヵ月後から6ヵ月後にかけてVASが有意に低下し、両群間に有意差は認められなかった。LNG-IUS群ではGnRHアナログ群に比較し、全ての評価時点において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%であり、投与後6ヵ月目で、LNG-IUS群70%、GnRHアナログ群98%であった。

<安全性>

乳房痛の副作用については、投与2~6ヵ月後の間に、LNG-IUS群でより多く報告されたが、下腹部膨満感あるいは末梢浮腫等の副作用の発現率に関して、両群間で有意差は認められなかった。また、試験期間を通じて重篤な有害事象の報告はなかった。

- ② Vercellini P et al., Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.*

2003;80(2):305-309¹⁷⁾ (米国ガイドラインの根拠論文)

- 目的 : 症候性の子宮内膜症患者に、LNG-IUS 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、手術のみを行った場合と比較検討する。
- 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し、生活に支障をきたす月経困難症を 6 ヶ月以上訴えた患者を、LNG-IUS 群 (20 例) と通常処置群 (20 例) に無作為割り付けし、術後の経過を 3 ヶ月ごとに 12 ヶ月間観察した。主要評価項目は、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に対する全般的満足度とした。疼痛症状の程度に関しては、月経困難症、性交痛及び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 VAS を用いて評価した。
- 結果 : 術後 12 ヶ月における月経困難症の 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、ベースラインに比べて LNG-IUS 群でそれぞれ 50 mm (35~65) 及び 1 ポイント (1~2) 低下し、通常処置群ではそれぞれ 30 mm (25~40) 及び 1 (0~2) ポイント低下した。中等度又は高度月経困難症の再発は、LNG-IUS 群で 2/20 例 (10%) に、通常処置群で 9/20 (45%) に認められた。また、LNG-IUS 群の通常処置群に対する月経困難症再発の絶対リスクは、35% (95%信頼区間 : 9~61%) であった。LNG-IUS 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。

③ Tanmahasamut P et al., Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;119(3):519-526²⁹⁾

- 目的 : LNG-IUS 使用による、子宮内膜症術後の疼痛の軽減効果を検討する。
- 試験方法 : 子宮内膜症に伴う中程度から重症の月経困難症患者 (VAS>50 mm) で、保存的腹腔鏡手術が行われる症例 55 例を対象とし、術後、LNG-IUS 群 (28 例) 又は待機的管理群 (27 例) に無作為割り付けした。主要評価項目は月経困難症に関する VAS 値の変化とした。
- 結果 : 術後 12 ヶ月における LNG-IUS 群及び待機的管理群での VAS のベースライン時からの変化量は、-81.0 及び -50.0 mm であり、LNG-IUS 群の VAS は待機的管理群に比較し、有意に大きく減少した。試験期間中に重篤な有害事象は観察されなかった。

④ Ramazanzadeh F et al., Levonorgestrel-releasing IUD versus copper IUD in control of dysmenorrhea, satisfaction and quality of life in women using IUD. *Iran J Reprod Med* 2012;10/1:41-46³⁰⁾

- 目的 : 月経困難症患者における LNG-IUS と銅付加型 IUD 投与時の月経困難症の発現頻度、満足度及び生活の質を比較・評価する。
- 方法 : IUD を使用している 20~35 歳の月経困難症患者 160 例を LNG-IUS 群 (80 例) 及び銅付加型 IUD 群 (80 例) に無作為割り付けした。月経困難症の経過及び評価等

を IUD の交換後 1、3 及び 6 ヶ月後に、本目的のために作成した質問票により記録した。生活の質の評価には、被験者による SF-36 質問票への回答を、満足度評価には 3 つの質問への回答を用いた。

- 結果：質問票による月経困難症の評価では、両群ともに、挿入後最初の 1 ヶ月に比べ、6 ヶ月後には上記の質問票によるスコアは有意に減少した。LNG-IUS 群では銅付加型 IUD 群に比べ、より早期に月経困難症を減少させた。満足度及び生活の質については、両群で有意差はなかった。

「3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について、(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について」に記載したガイドライン上に記載されている根拠論文のうち、臨床研究の報告である 4 報の要約を以下に示す。なお、当該 4 報は無作為化試験ではないため、上記検索では検出されていない。

- ① Fedele L et al., Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis *Fertil Steril* 2001;75(3):485-488¹⁶⁾ (米国ガイドラインの根拠論文)

LNG-IUS による治療の有効性を評価するために、LNG-IUS の装着後 12 ヶ月間にわたり、直腸膣中隔子宮内膜症患者 11 人の疼痛症状及び病変の大きさを評価した。その結果、治療によって、月経困難症、骨盤痛及び性交痛は著しく改善され、子宮内膜症病変は有意に縮小した。

- ② 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):505-508²²⁾ (英国及び加国ガイドラインの根拠論文)

子宮内膜症手術後、月経困難症が再発した女性での長期治療において、24 時間当たり LNG20 µg を放出する LNG-IUS の効果と安全性を評価した。中等度以上の月経困難症が再発した経産婦 20 例に LNG-IUS 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、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。

- ③ Aslam N et al., Effectiveness and tolerability of levonorgestrel intrauterine system in adolescents. *J Obstet Gynecol* 2010;30(5):489-491²⁰⁾ (英国ガイドラインの根拠論文)

平均年齢 15.3 歳 (13~18 歳) の女性 48 人に対し 3 ヶ月から 18 ヶ月 LNG-IUS (Mirena) を使用した時の効果を検討した。経口避妊薬や NSAIDS による治療では効果のない過多月経及び月経困難症が主な対象とされた。治療により、3 ヶ月から 1 年の無月経が得られた 11/48 例を除く 37 例のうち 34 例 (92%) において月経困難症が改善した。

- ④ Lockhat FB et al., The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20(3):789-793²⁴⁾ (英国ガイドラインの

根拠論文)

子宮内膜症患者における、LNG の子宮内投与の有効性、継続率及び副作用について検討することを目的として、内視鏡により診断が確定した軽度から中等度の症状を有する子宮内膜症患者 34 例に LNG-IUS を挿入し、3 年間追跡調査した。その結果、VAS 及び Verbal Rating Scale (VRS) により評価した疼痛は 12 ヶ月目に最大の変化が見られ (VAS : 7.7 ± 1.3 から 3.5 ± 1.8 へ低下、VRS : 25 ± 13.8 から 14 ± 9.4 へ低下)、3 年にわたり症状のコントロールに有効であった。

<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

上記 5. (1) 項で行った検索 1) 及び検索 2) により検出された文献 (それぞれ 98 報及び 86 報) のうち、「review」に合致する論文はそれぞれ 39 報及び 22 報であった。

検索 1) で抽出した 39 報中、本剤と月経困難症の関係の記述がされていない 17 報を除外した。また、検索 2) で抽出した 22 報のうち、対象疾患が極めて特殊である、本剤と月経困難症の関係が記述されていない、学会要旨である等の計 5 報を除外した。また、1 報は本剤の効果に関する 7 報の無作為化比較試験に基づいたメタ・アナリシスを行った報告であったが、子宮内膜症を伴う「骨盤痛」全般が評価されており、骨盤痛の時期が特定されておらず、月経困難症の症状 (月経時あるいは月経に伴う骨盤痛) であることが特定できなかったため、除外した。

採用した文献から 2 つの検索で重複するものを除外した上で、2005 年以降の総説の概要あるいは本剤に関連する記載箇所を以下に示す。

① The ESHRE Capri Workshop Group, Intrauterine devices and intrauterine systems. Hum Reprod Update 2008;14(3):197-208³¹⁾

● <要旨>

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あり、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、受精を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、脱落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。LNG-IUS は出血及び月経困難症を減少させ、銅付加型 IUD に比べてより優れた効果が得ら

れる。LNG-IUS は、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。LNG-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³²⁾。LNG 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³³⁾。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³⁴⁾。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が得られた^{22), 35), 24), 23)}。6 ヶ月間の疼痛緩和効果は、LNG-IUS と GnRH アゴニストで同程度であった²⁵⁾。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¹⁷⁾）。

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移行するため、その全身的な効果から、腹膜及び直腸、又は腔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³⁶⁾。症候性の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すること、直腸ないし腔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¹⁶⁾。

LNG-IUS は、少数例ではあるが、子宮腺筋症に伴う過多月経の患者にも使用されている³⁷⁾。超音波検査で子宮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。

一つの臨床試験あるいは小規模な症例検討の結果を踏まえると、LNG-IUS が子宮内膜症又は子宮腺筋症の治療として有効である可能性は高いものの、その判断のためには更なる臨床試験が求められる。

- ② Bahamondes L et al., Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception* 2007;75:S134-S139³⁸⁾
- 目的:子宮内膜症、子宮腺筋症、周期的骨盤痛及び月経困難症の患者に対する LNG-IUS の使用に関する医学的文献のレビューを行う。
 - 方法:子宮内膜症又は子宮腺筋症の女性における LNG-IUS 使用時の有用性を評価することを目的として、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:表 5-1 のとおり、子宮内膜症、子宮腺筋症、周期的骨盤痛及び月経困難症に関して 9 試験が確認された。そのうち 2 試験が無作為化比較試験であり、その 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試験、他の 1 試験は、LNG-IUS と GnRH アナログと比較した試験である。9 試験全てにおいて、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、子宮腺筋症の女性における LNG-IUS の使用時の有用性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 5-1 子宮内膜症、子宮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 L et al., 1997 ³⁷⁾	23	子宮腺筋症	12	出血、 子宮体積	使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。子宮体積はわずかに、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 P et al., 1999 ²²⁾	20	記述なし	12	疼痛、 出血	出血は有意に減少。12 ヶ月後、5 例で月経困難症。最も一般的な副作用は膨満感。
Fong YF et al., 1999 ³⁹⁾	1	子宮腺筋症	9	出血、疼痛、 子宮体積	子宮体積は 501 mL から 366 mL に縮小。過多月経と月経困難症は消失。
Fedele L et al., 2001 ¹⁶⁾	11	直腸腔中隔 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、直腸腔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 P et al., 2003 ¹⁷⁾	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

					作用は膨満感。1例で脱出。
Lockhat FB et al., 2004 ³⁵⁾	29	ステージ I 及び II	6	骨盤痛、出血、疾患ステージ	疼痛スコア、月経困難症及び出血量の全てが有意に低下。しかし、周期的骨盤痛以外は不変。30.8%の患者で疾患ステージが有意に改善。
Lockhat FB et al., 2005 ²⁴⁾	19	ステージ I 及び 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 CA et al., 2005 ²³⁾	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 SM et al., 2005 ⁴⁰⁾	42	子宮腺筋症	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、子宮腺筋症、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一つとなる可能性はあるが、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。また、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 Heikinheimo O et al., Emerging indications for the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). Acta Obstet Gynecol Scand 2012;91:3-9⁴¹⁾

子宮腺筋症の治療における LNG-IUS の有用性を評価するため、いくつかの試験が実施されている。LNG-IUS の使用により、多くの女性において急速にそして有意に月経血量が減少し、月経困難症が緩和され、患者の満足度も高かったと報告されている。いくつかの試験において子宮体積の縮小がみられた。

④ Rose S et al., Mirena (Levonorgestrel intrauterine system): A successful novel drug delivery option in contraception. Adv drug deliv rev 2009;61:808-812⁴²⁾

LNG-IUS は、避妊に対する有用性を有することに加えて、ほとんどの使用者は 5 年間の使用期間にわたり、月経血の減少を経験する。LNG-IUS は、過多月経、月経困難症及び子宮腺筋症、また場合によっては子宮内膜増殖症の管理にも使用される。

避妊以外のベネフィットは、機能性及び器質性過多月経並びに月経困難症の管理、子宮腺筋症の軽減、多嚢胞性卵巣症候群患者及びエストロゲン使用者における内膜増殖症の治療予防/治療である。LNG-IUS の使用により、特定の疾患を伴わない月経困難症患者において月経困難症が 80% まで軽減し、子宮内膜症に伴う月経困難症患者の 70% で月経困難症が軽減した。

⑤ Anpalagan A et al., Is there a role for use of levonorgestrel intrauterine system in women with chronic pelvic pain ?. J Minim Invasive Gynecol 2008;15(6):663-666⁴³⁾

子宮内膜症、特にダグラス窩深部病変は、月経困難症の女性の 40~60% で認められ、子

宮内膜症病変の切除により、70～80%の女性で関連症状が改善する。最初の手術と同時に LNG-IUS を装着した女性では、手術後の月経困難症の再発を 35%低下させることができた（95%信頼区間：8～61%）。また、LNG-IUS は、子宮動脈及び子宮内膜下のらせん動脈血流を減少させることが示されており、このことが LNG-IUS を装着した女性の機能的月経困難症を緩和することの説明となり得る。

- ⑥ Gold MA et al., Intrauterine devices and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:464-469⁴⁴⁾

慢性骨盤痛及び月経困難症があり通常の治療が有効ではない若年女性の 70%は子宮内膜症患者であると報告されている。LNG-IUS は、月経血の減少、月経困難症及び子宮内膜症に伴う疼痛に対する効果等の避妊以外のベネフィットがあるため、若年の女性にとって、特に優れた選択肢である。

- ⑦ Bahamondes L et al., Levonorgestrel-releasing intrauterine system: uses and controversies. *Expert Rev Med Devices* 2008;5(4):437-445⁴⁵⁾

LNG-IUS は、一般女性において、月経困難症の発症頻度を低下させる。また、子宮内膜症あるいは子宮腺筋症の女性では、慢性骨盤痛及び性交痛を軽減させる。LNG-IUS を子宮腺筋症に使用した報告は限られるものの、すべての報告において月経困難症と過多月経の管理に好結果をもたらしている。

- ⑧ Vercellini P et al., The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:359-365³⁴⁾

LNG-IUS 使用開始後 1 年後では、70～90%の女性で経血量の減少が認められ、月経中期出血を認める女性のごくわずかであり、20～30%の女性が無月経となる。このことは、月経困難症の女性にとっての利点となる。

LNG-IUS は、腹膜及び直腸腔の子宮内膜症に伴う骨盤痛上場の軽減、並びに保存的手術後の月経困難症再発リスクの低減に有効であることが明らかにされている。

- ⑨ Kruse C et al., Diagnosis and treatment of rectovaginal endometriosis: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:648-657⁴⁶⁾

深部ダグラス窩子宮内膜症は、激しい苦痛、性交痛及び排便痛等の原因となる。経口避妊薬、黄体ホルモン製剤及び LNG-IUS のいずれの使用においても疼痛の軽減が期待され、それらによる治療を考慮すべきである。

- ⑩ Gupta HP et al., Laevonorgestrel intra-uterine system-A revolutionary intra-uterine device. *J Indian Med Assoc* 2007;105(7):380-385⁴⁷⁾

LNG-IUS は、長期の避妊効果に加え、多岐にわたる避妊以外の有用性を有する。過多

月経を罹患し、妊孕性を保存しつつ避妊を希望する若年女性、もしくは更年期前で手術を望まない女性に対して最良の選択である。その上、月経困難症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症及び子宮内膜増殖症に対する有用性が報告されている。

- ⑪ Varma R et al., Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)--A systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:9-28²¹⁾ (英国ガイドラインの根拠論文)

機能性及び器質性月経困難症に対する LNG-IUS を用いた治療効果を検討した報告は 1 報のみである。標本数が少なく (n=18)、比較対象ない試験であり、有効性の確認は困難であった。しかしながら、LNG-IUS の使用により月経困難症の緩和を報告するものは多い。

ほとんどの試験では、月経困難症に対する効果と、合併する下腹部痛の原因疾患（例えば、子宮内膜症、慢性骨盤痛及び慢性骨盤炎等）への効果をサブグループ解析にて区別することが困難であった。しかしながら、その有効性の程度を確認できなくとも、実際に同様な結果が多数の試験で再現されていることより、効果は事実であることが示唆されている。

以下の 2 報は遺伝性の出血性疾患に関する総説であり、これらの疾患に伴う月経困難症に対する LNG-IUS の使用に関する記載がみられる。

- ① Winikoff R et al., Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:S43-S47⁴⁸⁾

血友病患者の約 35%は第Ⅷ因子もしくは第Ⅸ因子の発現が著しく少ない。これらの患者は過多月経、機能性子宮出血及び月経困難症の発現が見られる。過多月経の治療法は出血性疾患の無い女性と同じく、トラネキサム酸、経口避妊薬、及び可能であれば LNG-IUS が用いられる。

- ② Kadir RA et al., Women and von Willebrand disease: controversies in diagnosis and management. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(6):605-615⁴⁹⁾

フォン・ヴィルブランド病（以下、「vWD」）は女性において最も多い出血性疾患である。vWD の女性の 70%以上が過多月経を、半数が月経困難症を患っている。これらの患者において、LNG-IUS は有効であり、手術による管理を行う前に、使用を考慮すべきである。

以下に、各国のガイドラインの根拠となった文献 4 報の総説について、本剤の月経困難症

に対する有用性が記載されている部分の要約を示す。

- ① Harel Z, Dysmenorrhea in adolescents and young adults: from pathophysiology to pharmacological treatments and management strategies. Expert Opin Pharmacother 2008;9(15):2661-2672¹³⁾ (米国ガイドラインの根拠論文)

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、LNG-IUS 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である LNG-IUS については、月経の消失又は軽減、及び月経痛の改善が主要な利点と考えられる。

- ② French L, Dysmenorrhea. Am Fam Physician 2005;71(2):285-291¹⁴⁾ (米国ガイドラインの根拠論文)

LNG-IUS の使用者に関する観察研究により、使用前に60%であった月経困難症の罹患率が、36ヵ月使用後には29%に低下したことが明らかになった。

- ③ Sanfilippo J et al., Evaluation and management of dysmenorrhea in adolescents. Clin Obstet Gynecol 2008;51(2):257-267¹⁵⁾ (米国ガイドラインの根拠論文)

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、LNG-IUS 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。

- ④ Jensen JT, Noncontraceptive applications of the levonorgestrel intrauterine system. Curr Women's Health Rep 2002;2:417-422²⁷⁾ (豪州ガイドラインの根拠論文)

LNG-IUS 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、LNG-IUS 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: physiology, pathophysiology, and clinical management. 5th edition 2004⁵⁰⁾

LNG-IUS の12ヵ月間の使用は月経困難症、骨盤痛、性交痛及び超音波検査による直腸の子宮内膜症病変の大きさに対して有意な改善を示した。

<日本における教科書等>

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) University of Texas at Austin School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program, An evidence based practice guideline for the treatment of primary dysmenorrhea. 2010¹¹⁾ : 米国
LNG-IUS を機能性月経困難症に薬理的に推奨 (推奨レベル B)
- 2) ACOG Practice Bulletin, Clinical management guidelines for obstetricians – gynecologists. No. 110, Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives. Obstet Gynecol 2010;115(1):206-218¹²⁾ : 米国
 - LNG-IUS は効果的な避妊方法であるとともに、過多月経や月経困難症を有する女性には避妊以外の重要なベネフィットをもたらす。多くの試験において、LNG-IUS が特発性過多月経、子宮腺筋症、子宮筋腫による過多月経の軽減、子宮内膜症に伴う疼痛及び止血障害の軽減、それに応じた月経困難症と貧血の軽減効果が確認されている。
 - 月経困難症に対する LNG-IUS の効果を示したデータは限られているものの、LNG-IUS は多くの女性で月経を軽減又は消失させる。報告されているベネフィットはその作用機序から十分説明可能である。
 - いくつかの試験では、月経困難症及び子宮内膜症に伴う月経困難症に対する LNG-IUS の効果が証明されている。
 - 配合避妊薬の持続的使用、黄体ホルモン、LNG-IUS は長期的に月経を抑制する。
- 3) RCOG Guideline No. 41, 2012: The initial management of chronic pelvic pain¹⁸⁾ : 英国
 - 卵巣機能の抑制は、子宮内膜症に伴う周期的疼痛の治療に効果がある。排卵抑制効果のある配合経口避妊薬、黄体ホルモン、ダナゾール及び GnRH アナログは、同様に周期的疼痛の治療効果を有するが、各々副作用プロファイルが異なる。未成年であったとしても、LNG-IUS (Mirena) の使用もまた考慮することができる。
- 4) RCOG Guideline No.24, 2006: The investigation and management of endometriosis¹⁹⁾ : 英国
 - LNG-IUS は子宮内膜症に伴う痛み (月経困難症を含む) を軽減する。推奨レベル A : 一つ以上の無作為化比較試験により推奨。
 - システマティックレビューにより、2つの無作為化比較試験と3つの前向き観察研究が確認された。いずれも少数例で、様々な患者の混成グループでの検討ではあるが、LNG-IUS は子宮内膜症に伴う痛みを軽減し、3年にわたって症状をコントロールした。
- 5) SOGC Clinical Practice Guideline, Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline.

2005:1117-1130²⁶⁾ : 加国

- LNG-IUS は月経困難症の治療に有効であることが示されており、機能的月経困難症の治療の選択肢と考えられる。LNG-IUS (Mirena) 使用者において、月経困難症が改善する。推奨レベル II-B : 良好なエビデンスにより推奨。

6) ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis 2007⁵¹⁾

- 子宮内膜症に伴う月経困難症の黄体ホルモンによる局所治療である LNG-IUS を 12 ヶ月間装着した結果、月経困難症、骨盤痛及び性交痛を有意に軽減し、高い満足度が得られた。
- 子宮内膜症に伴う疼痛治療 : LNG-IUS は子宮内膜症に伴う痛みを軽減する。
LNG-IUS の推奨グレード A : 一つ以上の無作為化比較試験により推奨
エビデンスレベル 1a : 総説、無作為化比較試験のメタ・アナリシス
- システマティックレビューにより、2 つの無作為化比較試験と 3 つの前向き観察研究が確認されたいずれも少数例、様々な患者の混成グループではあるが、LNG-IUS は子宮内膜症に伴う痛みを軽減し、3 年にわたって症状をコントロールした。
- 小規模の無作為化比較試験において、子宮内膜症に伴う疼痛の治療のための腹腔鏡手術後の LNG-IUS の装着は 1 年後の中等度以上の月経困難症再発リスクを有意に軽減した。

7) ESHRE Guideline for Endometriosis 2008⁵²⁾

- 6) ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis 2007 と同様の記載がされている

<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 治療編・診療編 2010 年 1 月[第 2 版] 日本産科婦人科学会／編 2010⁵³⁾

- 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 (p.28)

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 (p.81)

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 無作為化比較試験 2 件

2) 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 / 日本産婦人科医学会 編集・監修⁵⁴⁾

CQ217 子宮腺筋症の診断・治療 (p.70)

- 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 52 mg) 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) を示す有望な方法である。

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・効果である月経困難症については、本邦において臨床試験は実施されていない。本邦において月経困難症に使用され、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。

2008 年 10 月～2009 年 3 月に本剤の使用実態と使用者の満足度を調査した論文^{55),56),57)}が公表されている。本剤使用者の使用目的として、避妊が 33.5%、避妊以外が 50.0% (内訳 : 過多月経 (30.8%)、子宮腺筋症 (17.3%)、子宮内膜症 (15.8%)、子宮筋腫 (15.0%) 及び月経困難症 (7.5%) 等)、避妊及び避妊以外の目的が 16.5%であった。また、26 例の使用者中、8 例が避妊、7 例が避妊及び避妊以外、11 例が避妊以外を目的とし、避妊以外を目的として使用された患者のうち、14 例が月経痛及び過多月経の軽減を目的としていたとの報告⁵⁸⁾もある。このような背景の女性に対して本剤を使用した場合、月経日数、経血量とともに、月経時の痛みも著しく緩和されることが示されている⁵⁵⁾。また、月経痛緩和のための鎮痛薬の使用についても改善がみられている⁵⁷⁾。

器質的疾患に伴う月経困難症については、小規模ながら子宮腺筋症患者を中心に検討が行われている (太田 2008 : 8 例⁵⁹⁾、太田 2009 : 16 例⁶⁰⁾、太田 2009 : 7 例⁶¹⁾、太田 2009 : 16 例⁶²⁾、太田 2010 : 24 例⁶³⁾、松本 2012 : 15 例⁶⁴⁾、浜野 2012 : 10 例⁶⁵⁾、河野 2012 : 8 例⁶⁶⁾)。これらの報告のほとんどで、月経困難症の症状の軽減、あるいは、VAS で評価した月経痛の改善が示されている。

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

本剤は、海外において当初避妊を目的として開発され、避妊に関する無作為化比較試験では、本剤の月経困難症に対する効果についても評価された。月経困難症を訴える被験者の割合が、対照群である低用量経口避妊薬群では投与 12 ヶ月後にベースラインから上昇し、本剤群ではその割合が低下した。さらに、月経が日常生活に影響を及ぼさない被験者の割合についても、低用量経口避妊薬群ではほとんど変化しなかったが、本剤群では上昇した²⁸⁾。また、海外での本剤承認後、比較的初期から、臨床試験報告^{67), 68), 69)}において本剤の月経困難症に対する効果が検討されており、このような報告に基づき、多くの総説^{70), 71), 72), 73), 74), 75), 76), 77), 78), 79)}において、避妊以外のベネフィットとして月経困難症の治療に応用できることが指摘されている(5. (2) 参照)。

また、月経困難症には、子宮内膜症等の器質的疾患に伴う器質性月経困難症と、器質的疾患を伴わない機能的月経困難症があるが、子宮内膜症患者における月経困難症に対する本剤の有効性に加えて、機能的月経困難症においても有効性も示唆されている⁴³⁾。また、子宮内膜症に伴う月経困難症に対する有効性については複数の無作為化比較試験により確認され(5. (1) 参照)、その他の小規模な臨床試験において子宮内膜症または子宮腺筋症に伴う月経困難症に対する本剤の有効性が示されている(5. (2) 参照)。以上のとおり、海外データから本剤の月経困難症に対する有効性は確立されており、海外ガイドラインでも本剤は機能的及び器質性の月経困難症患者に対する選択肢の一つとされ、月経困難症に対する効果は広く認識されているものと考えられる。

本邦においては、2007 年の承認以降に行われた本剤の使用実態に関する調査研究^{55), 57), 58)}から、月経困難症全般に対して本剤が使用されていることが確認されている。また、子宮腺筋症に伴う月経困難症に対する本剤の有効性についても、国内臨床研究^{55), 59), 60), 61), 62), 63), 64), 65), 66)}から示唆されている。また、国内ガイドラインでは、海外で得られた情報に基づき、月経困難症治療の選択肢として本剤が挙げられている(5. (4) 参照)。

本邦において健康な女性を対象に避妊効果を検討した臨床試験では、本剤の使用により 53.2% (251/472 例) の被験者で月経時の疼痛の緩和が認められており⁸⁰⁾、月経困難症に対しても本剤が有効である可能性が示唆されている。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及ぼす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、月経困難症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た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、外国人において、避妊を目的として健康な女性が使用した場合と、主に器質的疾患を有する月経困難症患者に使用した場合とで、安全性プロファイルに大きな差は認められておらず、日本人においても、避妊を目的として使用した場合と月経困難症患者に使用した場合とで、本剤使用時の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が認められていない。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、日本人の月経困難症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、本剤を日本人の月経困難症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

海外において、本剤について月経困難症を効能・効果として承認されている国は限られているものの、国内外の各種学会診療ガイドライン及び教科書においてその有効性が示され月経困難症に対する使用が推奨されている。また、多くの海外の総説において本剤を月経困難症に対して使用した場合の本剤の有効性及び安全性のエビデンスは十分に示されている。本邦においては、本剤が月経困難症に対して使用されている実態は公表論文及び学会報告等から確認されている。

以上のことから、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する。

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

「月経困難症」は「月経期間中に月経に随伴して起きる病的症状」と定義されており、月経開始あるいは直前から始まる下腹部痛、腰痛等のいわゆる「月経痛」を主とした症候群である。国内外のガイドラインによると、LNG-IUSは、その疼痛緩和効果から、機能性及び器質性月経困難症の薬物治療の選択肢として示されており、海外の論文及び総説において、LNG-IUSは、器質的疾患の有無及び種類に係らず、月経困難症（月経時の疼痛）を改善することが示されている。本邦では経口卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤が「月経困難症」を適応として承認されていることも踏まえ、検討会議は、本剤の効能・効果は、「月経困難症」

といったものとするのが妥当と考える。

(2) 用法・用量について

海外における LNG-IUS の月経困難症に関する臨床試験は、LNG 初期放出速度が 20 µg/日の LNG-IUS (本剤 52 mg 1 個の子宮内投与に相当) を用いており、有用性が確認されている。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、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、月経困難症の治療として 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、国内外で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。以上を踏まえ、検討会議は、本剤の月経困難症に関する用法・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
- 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 リプロダクティブ・ヘルス(性と生殖に関する健康)から見た子宮内膜症等の予防、診断、治療に関する研究 2001:503-550
- 3) Reddish S, Dysmenorrhoea. Aust Fam Physician 2006;35(11):842-849
- 4) 永井良三他、産婦人科研修ノート 診断と治療社 2009年3月初版 263-265
- 5) 米国添付文書

- 6) 英国添付文書
- 7) 独国添付文書
- 8) 仏国添付文書
- 9) 加国添付文書
- 10) 豪州添付文書
- 11) University of Texas at Austin School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program, An evidence based practice guideline for the treatment of primary dysmenorrhea. 2010
- 12) ACOG Practice Bulletin, Clinical management guidelines for obstetricians – gynecologists. No. 110, Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives *Obstet Gynecol* 2010;115(1):206-218
- 13) Harel Z, Dysmenorrhea in adolescents and young adults: from pathophysiology to pharmacological treatments and management strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(15):2661-2672
- 14) French L, Dysmenorrhea. *Am Fam Physician* 2005;71(2):285-291
- 15) Sanfilippo J et al., Evaluation and management of dysmenorrhea in adolescents. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51(2):257-267
- 16) Fedele L et al., Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75(3):485-488
- 17) Vercellini P et al., Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80(2):305-309
- 18) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, The initial management of chronic pelvic pain; RCOG Guideline No. 41, 2012
- 19) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, The investigation and management of endometriosis; RCOG Guideline No. 24, 2006
- 20) Aslam N et al., Effectiveness and tolerability of levonorgestrel intrauterine system in adlescents. *J Obstet Gynaecol* 2010;30(5):489-491
- 21) Varma R et al., Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)--A systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:9-28
- 22) 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):505-508
- 23) Petta CA et al., 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;20(7):1993-1998
- 24) Lockhat FB et al., The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20(3):789-793
- 25) Thieme Praxis Report Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2009, Mirena Erfahrungen und Empfehlungen zur Anwendung des levonorgestrel-Intrauterinsystems
- 26) SOGC Clinical Practice Guideline, Primary dysmenorrhea consensus guideline. 2005:1117-1130
- 27) Jensen JT, Noncontraceptive applications of the levonorgestrel intrauterine system. *Curr Women's Health Rep* 2002;2:417-422
- 28) 社内報告書 (AV97)
- 29) Tanmahasanut P et al., Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;119(3):519-526
- 30) Ramazan-zadeh F et al., Levonorgestrel-releasing IUD versus copper IUD in control of dysmenorrhea, satisfaction and quality of life in women using IUD. *Iran. J Reprod. Med* 2012;10/1:41-46
- 31) The ESHRE Capri Workshop Group, Intrauterine devices and intrauterine systems; *Hum Reprod Update*. 2008;14(3):197-208
- 32) Shulman LP et al., Recent developments in hormone delivery systems. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:S39-S48.
- 33) Grimes DA et al., Cochrane systematic reviews of IUD trials: lessons learned. *Contraception* 2007;75:S55-S59.
- 34) Vercellini P et al., The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:359-365
- 35) Lockhat FB et al., The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004;19(1):179-184
- 36) Lockhat FB et al., Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis who were treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel. *Fertil Steril* 2005;83(2):398-404
- 37) Fedele L et al., Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ferti Steril* 1997;68(3):426-429
- 38) Bahamondes L et al.; Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception* 2007;75:S134-S139
- 39) Fong YF et al., Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999;60:173-175
- 40) He SM et al., Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis. *Chin J Obstet Gynecol*, 2005;40(8):536-538
- 41) Heikinheimo O et al., Emerging indications for the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:3-9
- 42) Rose S et al., Mirena (Levonorgestrel intrauterine system): A successful novel drug delivery option in contraception. *Adv Drug Deliv Rev* 2009;61:808-812
- 43) Anpalagan A et al., Is there a role for use of levonorgestrel intrauterine system in women with chronic pelvic pain?. *J*

Minim Invasive Gynecol 2008;15(6):663-666

44) Gold MA et al., Intrauterine devices and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:464-469

45) Bahamondes L et al., Levonorgestrel-releasing intrauterine system: uses and controversies. *Expert Rev Med Devices* 2008;5(4):437-445

46) Kruse C et al., Diagnosis and treatment of rectovaginal endometriosis: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:648-657

47) Gupta HP et al., Laevonorgestrel intra-uterine system--A revolutionary intra-uterine device. *J Indian Med Assoc* 2007;105(7):380-385.

48) Winikoff R et al., Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:S43-S47

49) Kadir RA et al., Women and von Willebrand disease: controversies in diagnosis and management. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(6):605-615

50) Jerome FS et al., *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management* 5th edition, 2004

51) ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis 2007 (<http://guidelines.endometriosis.org/pain.html>)

52) ESHRE Guideline on Endometriosis 2008

53) 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

54) 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

55) 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):1597-1603

56) 太田郁子他, レボノルゲストレル徐放型子宮内避妊システム (LNG-IUS) の使用者満足度調査「TSQM-9 日本語版による検討」. *産科と婦人科* 2012;79(11):1437-1445

57) 太田郁子他, レボノルゲストレル徐放型子宮内避妊システム (LNG-IUS) の長期使用者における使用実態と満足度の検討. *産科と婦人科* 2012;79(12):1579-1591

58) 江夏亜希子他, 当科におけるレボノルゲストレル放出子宮内避妊システムの使用経験 (第2報). *日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報* 2009;46:211

59) 太田郁子他, レボノルゲストレル徐放型 IUS (LNG-IUS) による子宮腺筋症温存療法の短期的効果の検討. *エンドメトリオーシス研究会誌* 2008;29:113-116

60) 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

61) 太田郁子他, レボノルゲストレル徐放型 IUS (LNG-IUS) の子宮腺筋症への臨床応用効果の検討 -臨床症状と子宮体積の乖離現象について-. *日エンドメトリオーシス会誌* 2009;30:32-37

62) 太田郁子他, 2. 子宮腺筋症へのレボノルゲストレル徐放型 IUS (LNG-IUS) の応用. *産科と婦人科* 2009;76(12):1514-1520

63) 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) の治療効果日本エンドメトリオーシス学会誌 2010;31:213-216

64) 松本加奈子他, レボノルゲストレル徐放型子宮内避妊システム (LNG-IUS) 使用例に関する検討. *日エンドメトリオーシス会誌* 2012;33:154-158

65) 浜野愛理他, レボノルゲストレル徐放型子宮内避妊システム (LNG-IUS) の難治性子宮腺筋症に対する有用性の検討. *日エンドメトリオーシス会誌* 2012;33:149-153

66) 河野彩子他, 子宮腺筋症に対してレボノルゲストレル徐放型子宮内避妊システム (LNG - IUS) を使用した 8 症例の検討. *関東産婦誌* 2012; 49:5-9

67) Sivin I et al., Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *Fertil Steril* 1994;61(1):70-77

68) Nilsson CG et al., Clinical performance of a new levonorgestrel-releasing intrauterine device. A randomized comparison with a Nova-T-copper device. *Contraception* 1982;25(4):345-356

69) Baldaszti E et al., Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®): a 3-year follow-up study. *Contraception* 2003;67:87-91

70) Xaio B et al., NORPLANT and the Levonorgestrel IUD in Chinese Family Planning Programmes. *Ann.Med.* 1993;25:161-65

71) Chi IC, An evaluation of the levonorgestrel-releasing IUD: its advantages and disadvantages when compared to the copper-releasing IUDs. *Contraception* 1991; 44 (6):573-588

72) Chi IC et al., The non-contraceptive effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Advances in contraception* 1994;10:271-285

73) Luukkainen T et al., Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception* 1995;52:269-276

74) Sturridge F et al., A risk-benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Drug safety* 1996;15(6):430-440

75) Toivonen J et al., Progestin-releasing intrauterine devices. *Current therapy in endocrinology and metabolism* 1997;6:281-285

76) Lahteenmaki P et al., The levonorgestrel intrauterine system in contraception., *Steroids* 2000;65: 693-697

77) Pakarinen P et al., Therapeutic use of the LNG IUS, and counseling. *Seminars in reproductive medicine* 2001;19

(4):365-372

- 78) Arias RD, Compelling reasons for recommending IUDs to any woman of reproductive age. *Int J Fertil* 2002;47(2):87-95
- 79) Guillebaud J, The levonorgestrel intrauterine system: a clinical perspective from the UK. *Ann NY Acad* 2003;997:185-193
- 80) 丸尾猛他, 経産婦を対象とした SHG 00650 A (レボノルゲストレル放出型子宮内避妊システム) の 12 ヶ月間装着における有効性, 安全性及び薬物動態の検討. *診療と新薬* 2006;43(11):1157-74