

2005年3月7日  
第1回女性の健康週間

厚生労働大臣 尾辻秀久 殿  
医薬品医療機器総合機構理事長 宮島彰 殿

日本子宮内膜症協会 (JEMA)  
代表 いぬい益美  
大阪市中央区日本橋1-20-2-301  
TEL/FAX 06-6647-1506 (月金午後)  
E-mail info-2@jemanet.org  
URL <http://www.jemanet.org>

### 1 相性低用量ピルに子宮内膜症の保険適応の 早期承認を求める要望書

日本子宮内膜症協会 (JEMA) は、“子宮内膜症の女性のサポートと、女性の生涯の健康に寄与する女性医療 (とくに子宮内膜症医療) を探求する”ことを使命とし、1994年7月に設立された公益活動を成す当事者NPOで、現在11年度です。

JEMAはこの10年あまりで、日本の子宮内膜症医療の改善と子宮内膜症の女性のQOL改善に、大きく寄与して参りました。そのことは、日本産科婦人科学会や日本産婦人科医会の内膜症や内視鏡手術やピルなどに精通する医師たちや、女性総合医療に精通する医師たちが、よくご存知です。

今回は、日本の100万~200万人といわれる子宮内膜症の女性のQOL向上のために、まもなく子宮内膜症に罹患していくであろう少女たちの近未来の30年間のために、これから生まれてくる少女たちの21世紀を通した健康支援のために、そして日本の保険医療財政を少しでも改善するために、以下のことを要望致します。

厚生労働大臣殿、医薬品医療機器総合機構理事長殿には、1970年代以降の日本の子宮内膜症の女性とピルの余りにも不幸なめぐり合わせにご理解とご共感を頂き、賢明なご判断を早急になされますよう、よろしく願い申し上げます。

1. 1相性低用量ピル・IKH-01に、子宮内膜症に伴う月経困難症の適応を早急に承認して下さい。
2. 1相性低用量ピル・IHK-01が承認されるまでの期間、自由診療による患者の高額な医療費負担がこれ以上発生しないよう、早急に対策をとって下さい。
3. 子宮内膜症の保険適応を与えるピルの薬価は、欧米諸国を参考にした適切な価格にして下さい。そのさい、GnRHアゴニストやダナゾールのような慢性疾患ではありえない異常な高額(1日の薬価:1千円~2千円)はもちろん避けると同時に、中用量ピルのような安価(1日の薬価:14円)も避けて下さい。これほどの安価では新たな1相性低用量ピルの子宮内膜症・保険適応や4に関して諸企業の開発意欲は全く起こらず、現在の若年患者や少女や生まれてくる少女たちの健康支援がさらに世界から遅れます。
4. 日本以外の世界中でごく普通に処方されている超低用量ピル(エチニルエストラジオール:20 $\mu$ g)の新規導入をはかって下さい(避妊適応だけでもよいから)。

## 【これまでの経緯】

### 1. 前回の要望書提出

2002年12月18日、厚生労働大臣・坂口力殿あてに、「子宮内膜症の薬物治療に関する要望書」を提出しました。

子宮内膜症及び子宮内膜炎の疑いにおける薬物治療に必須の、1相性低用量ピルの製造・輸入の新規導入。

\*なお、日本以外の世界では10年～30年以上も使用されている薬剤ばかりなので、臨床試験や審査は簡便にできますよう。

で新しく製造・輸入する1相性低用量ピルには、子宮内膜症あるいは月経困難症の保険適応を与える。

現在日本にある低用量ピルに、子宮内膜症あるいは月経困難症の保険適応を与える。

臨床診断（手術による確定診断ではない推測診断で日本独自の概念。専門医は3割は誤診と言う）で、大半が劇薬のGnRHアゴニスト剤（リュープリン、ゾラデックス、ナサニール、スプレキュア、イトレリン）やダナゾール剤（ボンゾールほか）を繰り返し使用し、女性たちの内膜症なりの健康をさらに悪化させ、QOLを低迷させる、世界随一の過剰高額医療について、医療界に対し改善指導をする。すなわち、世界の標準治療方針にならって、主として低用量ピルを使用するようにと。

### 2. 厚生労働省の素早い対応

2002年12月20日、厚生労働省医政局研究開発振興課が、日本製薬工業協会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会に、FAXを送付し、コメントを求めて下さいました。

### 3. 報道

12月18日夕方のNHK首都圏ニュース「特集 子宮内膜症 よりよい治療を求めて」で10分放送（提出場面も収録）、12月24日の読売新聞で簡単に報道、1月7日には業界FAXニュースのRISFAX第3790号「低用量ピル 子宮内膜症の保険適用を」が医療業界に流されました。

### 4. 各会からの回答

日本産婦人科医会からは2002年12月23日付で厚労省に回答があり、日本産科婦人科学会からは2003年3月25日付で厚労省に回答があり、直後の第55回日本産科婦人科学会（福岡）の会場で掲示もされました。

前者は、子宮内膜症の治療は未だに確立されたものはないが、月経困難症の女性にはNSAIDsの次にピルであるとし、低用量ピルも有効であるとしています（すぐ坂本会長の提案で医会の全国モニター病院を使ってピルの処方状況を調査し、学会発表済み）

後者は、2002年要望書4番の「臨床診断において」を読み飛ばしたようで、低用量ピルは子宮内膜症の疼痛軽減は経験的に知られており、欧米ではよく用いられる事実はあるが、RCTによるエビデンスが不足しているのでJEMAの意見には賛同できないとしつつも、日本においてRCTを行うことに異を唱えるものではないとしています（すでにIKH-01の治験事業が動き出していた）。

日本製薬工業協会からは回答はありません。

### 5. ノーベルファーマが呼応

ベンチャー企業のノーベルファーマ（旧久永&カンパニー：大手製薬会社出身の少数精鋭集団）

がJEMAの要望を汲み、オーソM21型1相性低用量ピルで治験事業をすることになり、2003年冬に医薬品機構との相談が始まりました。

## 6. 医薬品機構の発言

ノーベルファーマと医薬品機構の相談の過程で、中用量ピルとの比較案が出たとき、医薬品機構が中用量ピルは副作用が強いから使ってはいけないと発言したと聞いていますが、より副作用の強い中用量ピルについて子宮内膜症と月経困難症の適応を与え（1979年：ドルトン、プラノバル）子宮筋腫を慎重投与にしているのに、より安全な低用量ピルには保険適応を与えず、筋腫も禁忌にする（世界で日本だけ）などのネジレを起こし（1999年）放置しているのは、厚生労働省です。

## 7. IKH-01の第 相予備試験の実施

医薬品機構との相談の結果、第 相予備試験としてオーソM21とオーソ777（3相性）の比較試験が必要になったそうで、2004年晩秋までかかりました（相談開始から約2年経過）。

## 8. 医学界では“内膜症に低用量ピル”は合意された

要望書提出からの2年間に、医学界の状況は急速に変わっていきました。“内膜症にピルはいいね”という共通認識が浸透していったのです。

これは、99年9月から自由診療ではあっても内膜症で低用量ピルを希望する患者が急増し（避妊ピル処方伸びないのと対照的）医師たちが自分の患者で疼痛軽減やチョコレート嚢胞縮小やQOL改善を実体験していったこと（学会活動医から一般臨床医まで）、学会活動医たちが欧米の内膜症文献をしっかりと読む機会が急増したこと（2003年4月の第55回日本産科婦人科学会のシンポジウムの1つが内膜症だったこと、後述の取扱い規約の分担執筆など）、そしてJEMAの粘り強い活動によると考えています。

こうして、ついに2004年10月29日、日本産科婦人科学会は、EBMに基づく診療ガイドラインとして、『子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編 第1版』（金原出版）を刊行し、欧米のガイドラインや著名学術雑誌の著名論文や世界子宮内膜症学会で当たり前に書かれ語られているように、「内分泌療法」として、OCs（経口避妊薬）、GnRH アゴニスト、ダナゾールが、並列で解説されました（P15～）。また、OCs（経口避妊薬）は内膜症の薬物治療のファースト・ラインであること、GnRH アゴニストやダナゾールはセカンド・ラインであることは、“臨床診断ではGnRH アゴニストやダナゾールは1クールならよいが、それ以上の長期継続使用や反復使用は避けるべきである”と書かれたのです（P79）。

これをもってJEMAは、日本産科婦人科学会が2002年要望書の第4点目をきちんと受け止め、取扱い規約（EBMに基づく診療ガイドライン）にして産婦人科医たちを指導しようとしていると判断致しました。同学会が2003年3月25日に厚生労働省に回答した内容とは、一変したわけです。

## 9. IKH-01は有効というRCTデータの発表

2005年1月に開催された第26回エンドメトリオーシス研究会（内膜症の学会）において、東京大学の百枝幹雄氏（共同演者：同・武谷雄二氏、鳥取大学・寺川直樹氏、同・原田省氏、近畿大学・星合昊氏）から、IKH-01のRCTデータが発表されました。

すなわち、IKH-01は子宮内膜症に伴う月経困難症に有意に有効であるだけでなく、チョコレート嚢胞を縮小することも明らかとなったのです。会場が沸いたのは言うまでもありません。

## 【要望1番について】

### 低用量ピル（IKH-01）には十分なエビデンスがある

以下の多くの証拠により、低用量ピルが子宮内膜症に伴う月経困難症の標準治療薬であることは、日本を除いた世界で長く周知された事実であると容易にわかります。

よって、これ以上の RCT を要求なさるのは、1970 年代という 30 年近くも前から今日まで、世界で日本の子宮内膜症の女性だけが被ってきた“ピルを当たり前に使えない不幸”を延長させるだけでなく、患者の人権保護を重視したヘルシンキ宣言に触れるのではないのでしょうか。

すなわち、欧米のガイドラインやそれに順ずるもの（\*1）著名医学雑誌のレビュー（\*2）、1993 年と 2002 年の低用量ピルの RCT（\*3）著名な医学教科書（\*4）、ウィメンズヘルスのベストセラー教科書（\*5）、イギリスの OCs 一般解説書（\*6）、アメリカの OCs 処方解説書（\*7）、世界子宮内膜症学会会場で繰り返し上げられるあらゆることなどで（96 年横浜、98 年ケベック、02 年サンディエゴに参加、05 年オランダにも参加予定）1970 年代から OCs（経口避妊薬）は子宮内膜症の薬物治療で用いられるようになり、近年は Low-dose OCs と書かれて子宮内膜症の薬物治療のファースト・ラインであると明言されています。

子宮内膜症の最高の日本の医学書、杉本修・大阪医科大学名誉教授による『子宮内膜症と子宮腺筋症』（知人社 2004）に、OCs には過去の実績もあり、副作用が軽減された低用量ピルには今後期待できるという長い解説もあります（\*8）。

そして、IKH-01 とオーソ 777 の第 3 相予備試験の RCT、「低用量経口避妊薬（LOC）の子宮内膜症に伴う月経困難症に対する評価」（東京大学：百枝幹夫、武谷雄二、鳥取大学：原田省、寺川直樹、近畿大学：星合昊）が 2005 年 1 月、第 26 回エンドメトリオーシス研究会で発表されました（\*9）。

#### < 結語 >

- ・ IKH-01、オーソ 777 とともに月経困難症（VRS、VAS）を有意に改善し、両群間には有意差を認めなかった。
- ・ IKH-01 は骨盤痛（VRS、VAS）を有意に改善したが、オーソ 777 には有意な改善作用が認められなかった。
- ・ IKH-01 群の 1 例が悪心・嘔吐のため試験を中止したが、他に重篤な副作用を認めず、両群間の副作用発生率に有意差を認めなかった。
- ・ 考案した VRS は VAS に比しより客観的であり、月経困難症の薬効評価に用いることが可能なスケールであると考えられた。

\* 1 Gambone et al : Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process.  
Fertil Steril 78:961-972,2002

\* 2 David L.Olive : Review Article Treatment of endometriosis.  
N Engl J Med,345:266-275,2001

\* 3 Vercellini P : A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptives for pelvic pain associated with endometriosis.  
Fertil Steril 60:75-79,1993  
Vercellini P : Cyproterone acetate versus monophasic oral contraceptives in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis.

Fertil Steril 77:52-61,2002

- \* 4 Russell L.Cecil : Cecil Textbook of Medicine Single Volume 2004
- \* 5 Deborah Waller, Ann Mcpherson : Women's Health 5<sup>th</sup> edition 2003
- \* 6 ピル博士のピルブック ジョン・ギルポー著 早乙女智子監訳 2001  
(The Pill Fifth Edition 1998 )
- \* 7 経口避妊薬服用女性の管理 日本母性保護産婦人科医会監訳 2000  
(Managing contraceptive pill patients Eighth Edition 1994 )
- \* 8 子宮内膜症と子宮腺筋症 杉本修 2004
- \* 9 IKH-01 とオーソ 777 の RCT の発表スライド 2005

### 低用量ピルがスムーズに処方されない(要望2番にも関連する)

産婦人科医のなかには、保険適応のない薬を処方することを嫌い、ピルを希望しても保険適応のある中用量ピルを処方するというネジレ現象が起こっています(低用量ピルより副作用が強いのは当然で血栓リスクは4倍。排卵抑制作用が4倍あるわけではなく、中用量でも低用量でも超低用量でも排卵抑制ができる)。

日本産婦人科医会が JEMA の 2002 年要望書に関わって実施したピルの全国処方調査では(2003 年 2 月~4 月実施) 中用量ピルの処方が 4 分の 1 もありました。

自治体病院の多くが、保険適応がないことを理由に低用量ピルを置いていません。

今時、世界では、内膜症に中用量ピル(エチニルエストラジオール: 50  $\mu$ g) を処方するなどめったにありません(低用量ピルの不正出血対策くらいしか使い道はない) OCs といえば低用量ピル(エチニルエストラジオール: 30~40  $\mu$ g) が一般的ですし、前述の資料\* 3 では、1993 年の RCT から超低用量ピル(エチニルエストラジオール: 20  $\mu$ g) で実施しているほどです。

また、2月1日の朝日新聞記事には、「ピルの普及率1%」という恥ずかしいデータが載りましたが(だから日本産科婦人科学会がピルのガイドラインを見直しているという報道) 実は、避妊ユーザーも治療ユーザーも日本のピル事情の貧しさにとくに耐えられず、個人輸入をする人が多いのですが、それはカウントされていないでしょう。

個人輸入は非常に簡単なうえに、ピル価格は、病院処方(自由診療)の平均額は1シート 3000円くらいなのに、日本にあるピルが1000円以下で買えるサイトもあり、避妊でも治療でも長期に使用していくわけで、好まれるわけです。

しかし、個人輸入にはリスクが伴うわけで、日本の女性の健康支援のためには、国内で安全に安価に入手できることが早急に望まれます。

### 低用量ピルの自由診療での異常な高額医療費(要望2番にも関連する)

一般的に、混合診療を認めない医療機関では、問診・諸検査・服用指導・ピル1シート処方で、2万円を要求するところが多いようです。

これまで JEMA に入ってきた情報での最高額は、問診と諸検査とピル1シートで4万円を請求されたというもので、会計でいきなり言われて財布を覗きこんだところ、1階に ATM がありますよ、と言われたそうです(品川の某クリニック)。

ピル1シートは実薬 21錠ですから、周期的使用法なら4週間分(最後の1週間は実薬を飲まない休薬期間) 内膜症で海外でもよく推奨される連続使用法(資料\* 6)では3週間分です。

こんな医療機関ではなく、ピル代以外は保険診療をしてくれるところであっても、ピル1シート3000円で計算すると、1年間で、周期的使用法では3万9千円、連続使用法なら5万2千円もかかります。ピルを使い始めるととても楽なので、1年どころか2年3年と使い続けたいもの、ピル代だけでもバカになりません(ましてや1回で2万円もとられるなど、言語道断)

それでも、低用量ピルはGnRH アゴニストより格段に安い(患者負担額は5～6分の1、国の負担はゼロ)と思って自らを慰めてきましたが、保険適応がないことで処方がスムーズでないという前述の大問題があるわけで、早期の保険適応が必須と考えるようになりました。

### **GnRH アゴニストはベネフィットよりリスクが非常に大きい**

重大な問題は、低用量ピルがなかった時代はもちろん、導入されても自由診療のためスムーズに処方されない現在に至っても、GnRH アゴニストの使用量が世界で突出して多いことで、日本の内膜症の女性の内膜症なりの健康が犯されていること、QOL が低迷していることです。

GnRH アゴニストは脳下垂体に作用して性ホルモンを去勢状態にする薬ですから、エストロゲンもプロゲステロンも更年期どころか閉経後の老年期レベルまで落とし込まれるため、当たり前のように骨量は減少し続け、脂質代謝は悪化し続け、認知機能は低下し続け、不眠が続く、うつ状態や情緒不安定が続く、脱毛が始まり、関節異常が進み、甲状腺機能異常が起こり・・・と、いわゆる生活習慣病や更年期・老年期障害のオンパレードが一気に起こります(そのため、半年以上の使用の安全性はないと添付文書に書かれている。慢性疾患の治療薬なのに) ときには、生殖機能が不可逆的なダメージを受けてしまい、無排卵になってしまい、性器萎縮にまで至る人がいます(不妊というか、閉経してしまう)。

JEMA 史上最悪の女性は、30代後半で、関節異常や拘縮と骨量減少による骨折や脱臼が起こり(整形外科がGnRH アゴニストのせいと証言)、さらに閉経してしまったことで悪化し、2分立てない10m歩けない障害者3級認定患者です(教職を失職)

JEMA01年データでは、薬物治療をした875人の27%にうつが発生し、その6%が死のうとした、48%が死にたいと思った、45%が外出不能になった、24%が仕事不能になった、11%が失職した、30%が月経再開後もうつが残った、と回答しました。

うつ発生の頻度が最も高かったのは、リュープリン1.88、2番目はナサニール点鼻、3番目はリュープリン3.75と続きます(ゾラデックスは承認されてまもなくだったので統計に入っていない)。

GnRH アゴニストは、アメリカでは日本の半分～3分の1ほど使っている印象ですが(日本人よりずっと体格がよいのにアドバック療法が必須。資料\*1を参照)、ヨーロッパ(除くイギリス)ではあまり使いません(アメリカの最大の子宮内膜症協会の98年データや各国の首脳陣との情報交換から得た情報)。先進国以外では、高額すぎて使いません。

### **GnRH アゴニストは激高薬価で国の保険医療財政を圧迫している**

2002年版ですが、4週間分の薬価(1日の薬価)は、リュープリン3.75注は56,785円(2,028円)、スプレキュアMP注は39,551円(1,412円)、リュープリン1.88注は39,306円(1,403円)、ゾラデックス1.8注は39,039円(1,394円)、ナサニール点鼻は28,126円(1,004円)、一番安いスプレキュア点鼻で27,052円(966円)です。

低用量ピルや黄体ホルモンと同じく、排卵抑制して内膜症の症状と進行を和らげる程度の作用で(資料\*2では全ての薬剤は同等と評されている) 使用後5.2ヶ月で疼痛再開のEBMがあるGnRH

アゴニストが (Miller JD et al : Fertility Sterility 70 293-296, 1998) 手術もせずに月経痛があるだけで安易に処方されるのは、患者の財布はもとより、国の保険医療財政の無駄使いです。

さらに、前述した副作用のオンパレードのため、カルシウム剤や骨粗しょう症治療薬、高脂血症治療薬や降圧剤、睡眠導入剤、抗うつ剤や抗不安剤、漢方薬・・・と二次的医療費までかかり、さらに国の保険医療財政を圧迫しています。

### 【要望3番について】

#### 企業の開発意欲が起こらない

水島広子議員が2002年6月に厚生労働委員会で内膜症とピルに関して質問したことから、厚生省がピル製造・販売企業に問い合わせましたが、一致して内膜症での開発は無理と回答しています。

その後、JEMAは2002年秋からピル企業たちと連絡をとり、以後、適宜情報交流をしていますが、ノーベルファーマの治験事業が動いていても、中用量ピルで戴いている薬価レベルではお話にならないことと、一から治験をすることに耐えられないことが、ずっと語られています。

### 【要望4番について】

#### 日本人のBMIは低く、ピルの副作用が出やすい

オーソM21(ヤンセン、持田) マーベロン(オルガノン) オーソ777(ヤンセン、持田) シンフェーズ(ツムラ) やノリニール(科研)(以上2剤は同じもの) トリキュラー(シェーリング) やトライディオール(ワイス) やリビアン(山之内) やアンジュ(帝国臓器) 以上4剤は同じもの) このどれをとっても、副作用で使い続けられないというお話は、避妊ユーザーでも治療ユーザーでも聞こえてきます。

吐き気や頭痛やむくみはエストロゲン作用ですから、海外なら超低用量ピルに替えます。うつや倦怠感や乾燥などはプロゲステロン作用ですから、違うタイプのプロゲステンに替えます。

しかし、日本では前者の選択肢がなく、中用量ピルを半分に割って服用したり、ピルの服用を諦めてしまったりしています。

とくに、エストロゲン系の副作用はBMIが低い女性や、うつ傾向や不安傾向のある女性に出やすいため、日本の内膜症の女性は海外より頻度が高いような印象です。それなのに超低用量ピルがないのは、個人輸入に頼らざるを得ない状況で、病気の治療薬なのにおかしいわけです。

超低用量ピルが1剤でもあれば、世界と少しは肩を並べられるピル状況になります。

### 【総合的に】

#### 少子化に関連して

欧米のピルによる副効用データでは、非使用者と比べて、子宮内膜症の発生は50%減、月経困難症は63%減、良性卵巣嚢胞が65%減、子宮筋腫は59%減、卵巣がんは50%減、子宮体がんは40%減、流産と中絶が99%減、子宮外妊娠が99%減、月経不順は35%減、骨盤内炎症性疾患は10~70%減、慢性関節リウマチが50%減、鉄欠乏性貧血は45%減などがあります。

内膜症をはじめとして、不妊のリスクが高まる疾患のきなみ減少しています。

低用量ピルや超低用量ピルが日本でスムーズに使えるようになることは、若年患者や少女やこれから生まれる少女にとって、産みたいときに産める身体を保持する可能性を底上げし、ひいては世界一の少子高齢社会に爆走しているこの国にとっても、好ましいことではないでしょうか。