

2006年10月13日

厚生労働大臣 柳澤伯夫 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 (金午後)  
E-mail info-2@jemanet.org  
URL http://www.jemanet.org

## IKH-01 を優先審査適用とする要望書

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月に設立された患者サポート組織、当事者NPOで、現在13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改善に寄与し、その使命を果たして参りました。

さて、JEMAは、厚生労働省に対し、2002年12月18日に「子宮内膜症の薬物治療に関する要望書」を、厚生労働省と医薬品医療機器総合機構に対し、2005年3月7日に「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」を、2006年3月7日に「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」を提出してきたところ、いよいよIKH-01の承認申請の日を迎える運びとなり、関係各位には深く感謝しております。

今回の要望書は、世界に遅れること30年超、待つて待つて、GnRHアゴニストの偏重で心身を壊しながらも待つてきた日本の子宮内膜症女性に、世界では昔からファーストライン治療薬である低用量ピルが、当たり前前に保険処方される日がすみやかに来ることを願って、提出致します。

### 1相性低用量ピル・IKH-01を、優先審査適用として下さい

ノーバルファーマが子宮内膜症に伴う月経困難症で承認申請するIKH-01は、平成16年2月27日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長が発した『優先審査等の取扱いについて』の、優先審査に関する事項の、優先審査の適用の可否の考え方の、以下に該当すると考えます。

- (1) 適応疾患の重篤性については、  
イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること。
- (2) 医療上の有用性については、  
イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有効性が既存の治療法、予防法若しくは診断法より優れていること。

とくに、2005年4月15日の厚生労働委員会における、水島広子議員の質問に対する尾辻大臣と阿曾沼医薬食品局長のご答弁を、お守り下さい。

## 《貼付資料》

1. 「JEMA01 年データ集—1」(厳しい症状、診断の酷い遅れ、各種治療法の経験・効果比較、薬物治療の副作用頻度、早すぎる再発、妊娠や不妊の辛い状況、人生への様々な影響などの重要データが満載。同データは JEMA のホームページにも PDF ファイルで掲載)
2. 「JEMA2006 子宮内膜症全国実態アンケート調査」(質問冊子) と、アンケート同封の「子宮内膜症の病気と医療の基本解説」
3. 「産婦人科の世界 Vol. 58 No. 7 Jul. 2006」の「特集：月経困難症に対する治療戦略」(吉村泰典)の「子宮内膜症性疼痛管理に対するガイドライン」(河島将彰ら)
4. 「JEMA サポーター通信 第4号 (2006年6月発行)」(ESHRE の子宮内膜症の診療・治療ガイドラインの完全翻訳を掲載)
5. 「JEMA 通信 46号 (2003年4月発行)」内の「JEMA01 年データ 薬物治療の副作用のうつ」

## 要望の理由

### 1. 厚生労働委員会会議録 (2005年4月15日第16号) の抜粋

質問者：水島広子議員 (民主党)

答弁者：阿曾沼医薬食品局長、尾辻厚生労働大臣

○水島委員 (略) 国際的なコンセンサスも踏まえ、このようなものこそエビデンスと呼ぶのだと思いますけれども、日本子宮内膜症協会の要望を厚生労働省としてどのように受けとめられているでしょうか。

○阿曾沼政府参考人 (略) 厚生労働省といたしましては、この薬ができるだけ早く、早期に開発できるように、今後また、独立法人の医薬品医療機器総合機構とも治験相談の活用などをいたしまして十分相談をいたしまして、適切に対応していきたいというふうに考えております。

○水島委員 当然、これだけの国際的なエビデンスがあるわけですので、申請されたときには優先審査扱いにさせていただいて、欧米の低用量ピルを参考に、高過ぎず安過ぎない薬価で保険適用として、一刻も早く日本の子宮内膜症の女性たちが使えるようにしていただきたいと思っておりますけれども、この点はよろしいでしょうか。

○阿曾沼政府参考人 この薬につきまして承認の申請がなされた際には、臨床試験の成績などの提出データといえますものを有効性、安全性につきまして適切に審査いたしまして、承認された後につきましては速やかに保険適用をしていきたいというふうに考えております。

○水島委員 承認された後に保険適用というのは、むしろ当たり前のことなんですけれども。

大臣、先ほどちょっと私早口で申し上げましたので、よく御理解いただけなかったかもしれないんですけれども、そのように、前からずっと外国では使われてきている低用量ピルという薬が、日本で保険適用されていないために日本の子宮内膜症の女性たちがその薬を使えない。

その結果として、GnRHアゴニストという薬を使わなければならない、それが女性たちを早期に老化に追い込むような、ホルモン系の非常に強い副作用が出るような薬であって、日本に生まれた女性だからというだけの理由で、子宮内膜症の方たちが本来もっと楽に使える薬が使えていないという現状がかなり放置されておりますので、国際的なエビデンスを踏まえて、申請されましたときには本当に速やかにその審査に取りかかっていたいただきたいということを、ちょっと大臣からも一言、お約束いただけますでしょうか。

○尾辻国務大臣 かねて、薬の承認につきましてのいろいろな御要望というのはお聞きをいたしておりまして、スピードアップしなきゃいけないということはお答え申し上げておるところでありますから、そのように努めてまいります。

## 2. 適応疾患の重篤性の、イ について

### (1) 日本の診療ガイドラインで、「日常生活への著しい影響」を明言

『子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編』（日本産科婦人科学会 2004年10月 第1版）は初めての子宮内膜症の診療ガイドラインで、EBMに基づいて制作されました。その第1章の最初の文章で、子宮内膜症は日常生活に著しい影響がある疾患であることを、明言しています。

「子宮内膜症は、月経痛をはじめとする疼痛と不妊を主症状とする疾患であり、近年、その増加が指摘されている。疼痛は就学や就労の妨げとなり、女性の社会進出がめざましい今日、個人の生活を損なうだけでなく、社会的影響や経済的損失も少なくない。一方、人類史上類をみない高齢化と少子化に直面しているわが国にとって、不妊症と少産は最も深刻な問題である。本症は現代女性の Quality of Life を著しく損なう疾患といっても過言ではない。」

続いて、自覚所見の解説に入りますが、私たち JEMA の96年データ「自覚症状グラフ」が大きく表示され、以下の解説となります（ガイドライン1頁目の下半分は JEMA データの自覚症状グラフだけがしめている）。〔貼付資料1の2「自覚症状」〕

「子宮内膜症の症状としては、月経時の下腹部痛や腰痛などの月経痛と不妊があげられる。確定診断された子宮内膜症患者を対象とした日本子宮内膜症協会の調査では、月経痛は88%にみられ、月経時以外の下腹部痛、腰痛、性交痛、排便痛といった疼痛症状の頻度が高い。不妊を訴えるものはおよそ半数に存在する。頻度は高くないが、病変が骨盤内臓器以外に広がった場合は消化器、尿路あるいは呼吸器症状などがあらわれる。」

本診療ガイドラインの出版時にはすでに JEMA01年データ（患者数がもっと多い）があるのに、古い96年データが掲載されている点が不思議ですが（掲載の連絡があれば01年を推挙したのに）、96年データを99年のエンドメトリオーシス研究会（子宮内膜症の学会）で講演し（スライドでデータ発表して現行医療の改善点を提言。以後、その数項目が専門医たちの医療改善点となっていく）、医師4人と討論したさいの、強烈な印象があるのでしょうか。

2006年現在、5年ごとに実施している第3回全国子宮内膜症実態アンケート調査実施中で（ほぼ回答が回収された段階）、データとなるのは2007年に入ってからになりますが、低用量ピル治療について、有用なまとまったデータが出るでしょう（01年調査時の低用量ピル治療経験者はわずか17%だったし、96年調査時は日本に低用量ピルは存在しなかった。99年9月導入である）。〔貼付資料1、2〕

### (2) 月経困難症が女性の就労に与える社会経済学的影響は、巨額

平成12年度厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）の「リプロダクティブ・ヘルス（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」（武谷雄二）は、無作為に抽出された20歳より49歳までの1万人アンケート調査を施行し、回収された4230の調査票の解析を行いました。

まず、分担研究報告書1の「勤労女性の就労を妨げる諸因子ならびに月経困難症等の勤労女性の就労に及ぼす影響」（堤、寺川、星合ら）では、67.3%（月経痛ほとんどなし：21.4%、月経痛あり：45.9%）、すなわち一般女性の3人に2人は、月経痛が社会生活に影響を与えることはないのみならずことができました。

一方、26.8%は月経痛で鎮痛剤を使用しながら生活し、6%は鎮痛剤使用にも関わらず日常生活に支障をきたしており、このように何らかの医学的介入を必要とする女性が全体の約3分の1に相当することは、注目に値するとまとめています。

また、月経痛のために仕事を減らしたり休んだりする女性は27.3%でした（次の分担研究の推計はこの部分）。

次に、分担研究報告書2の「月経困難症等が勤労女性の就労に与える社会経済学的影響：月経困難症等のもたらす労働損失の推計」（林、小林）の要旨から、抜粋します。

「月経困難症は勤労女性のQOLを低下させるとともに就労を妨げる因子ともなる。月経困難症を訴える女性は非常に多いことより、その社会経済学的な影響を解析することは重要である。（略）仕事を休んだ日（以下、休業日数）および仕事量を減らした日（以下、仕事減日数）を集計した数値を掛け合わせ、さらに、年齢階層別の調査対象者数と日本の女性人口を用いて、全国での労働損失額を試算した。平成11年の人口全体で推計すると、6ヶ月間での労働損失額は、合計で1,890億円と推計された。内訳としては、常勤および非常勤職の労働損失によるものが768億円、専業主婦の労働損失によるものが1,127億円となっている。」

以上を年間に直すと、日本の月経困難症による労働損失は、1年で3,780億円（常勤・非常勤：1,536億円、専業主婦：2,254億円）と、とんでもなく巨額になります。これ以外に、市販から病院処方までの鎮痛剤ほか、医療費や民間療法費などがかかっています。

関係教授たちは一様に、3分の1もの日本女性が月経痛で鎮痛剤を使用している事実に驚愕したと語りますが、JEMAが考えるにその原因はしごく簡単なことで、日本には低用量ピルによる避妊文化が存在しなかったためでしょう。

労働人口の減少は、21世紀の日本の大きな課題の1つです。

### （3）最新の医学雑誌特集での巻頭言から、透けて見える少子高齢社会の一要因

「産婦人科の世界 Vol. 58 No. 7 Jul. 2006」の「特集：月経困難症に対する治療戦略」の巻頭言は、慶應大学産婦人科教授の吉村泰典氏です。（貼付資料3）

「月経困難症とは、月経時に起こる下腹痛や腰痛を主たる症状とし、機能性と器質性に大別される。特に生殖年齢にある女性においては、子宮内膜症や子宮腺筋症を伴うことが多く、不妊や疼痛によりquality of lifeを著しく障害する。しかし子宮内膜症性疼痛に対しては、根治手術以外に決定的な解決策がないのが現状である。

子宮内膜症特有の疼痛原因としては、腹膜の炎症性病変、臓器癒着や牽引などによる疼痛に加え、深部内膜症の組織損傷なども考えられる。（略）また子宮内膜症や腺筋症による疼痛を治療する際のジレンマは、これらの疾患は生殖年齢にある女性に発症することが多く、生殖機能を温存しつつ、疼痛対策を講じなければならないことである。現在までに臨床応用されている薬物治療の多くは、排卵抑制により疼痛緩和がもたらされるため、不妊を訴えている女性にとっては臨床上きわめて難しい問題に直面する。

疼痛に対しては、まず最初は鎮痛剤または低用量経口避妊薬で治療し、無効例にはGnRHアゴニストや手術療法が提唱されるのが一般的である。しかし、これらの治療法には一長一短があることは言うまでもなく、しかも疼痛が完全にコントロールされるというわけでもない。（略）これら治療法の選択にあたっては、年齢、社会的状況、疼痛の種類や程度、病巣の有無、挙児希望の有無などを考慮に入れ、それぞれ個別の症例にあった疼痛対策を講じるべきである。（略）」

さて、これは疼痛治療の特集ですが、この巻頭言で吉村教授はご専門である不妊（生殖医療）についても言及しておられます。子宮内膜症は不妊原因のなかでも難治性であるのは周知の事実で（1期2期でも卵の質からして低いなど）、患者も医療者も深く深く悩んでいます。

20世紀から、もし日本に低用量ピルによる避妊文化があれば、もし月経痛や子宮内膜症に低用量ピルを普通に出す医療があれば、これほど不妊女性が増加することはなかったのではないのでしょうか。少子高齢社会は、21世紀日本の最大の緊急課題です。

### 3. 医療上の有用性の、イ について

#### (1) ESHRE のガイドライン他で、「薬物治療の効果は同等、副作用とコストは異なる」と明言

2006年3月の第3回要望書で解説していますが、世界子宮内膜症学会も推奨する、現時点での最新・最良の子宮内膜症診療ガイドラインは、ESHRE（欧州生殖発生学会）によるものです。（貼付資料4）

実は、ESHRE の子宮内膜症診療ガイドラインは2005年10月に発表されたのに、2006年2月にすでに改訂されていましたが（知ったのは今夏）、表題の薬物治療の基本解説は変わっていません。

すなわち、

「6ヶ月の排卵抑制は子宮内膜症性疼痛を軽減する。試験データのあるホルモン治療（COC、ダナゾール、MPA、GnRH アゴニスト）は、効果は同等であるが、副作用とコストの側面は異なる。」（COC：混合型経口避妊薬、低用量ピルや超低用量ピルのこと）

このように、子宮内膜症の薬物治療として、低用量ピルも GnRH アゴニストもダナゾールも黄体ホルモンもみな効果は同等、副作用が違うと書かれているのは、2005年3月の第2回要望書の資料にたくさんつけた海外論文も同様です（ニューイングランド・ジャーナルのレビューほか）

さて、ESHRE の改訂された重要な点は、GnRH アゴニストに深く関わる部分で（ホルモン治療と書かれているが、大半のデータが GnRH アゴニストのもの）、改訂前には、「術後の GnRH アゴニストやダナゾールの3～6ヶ月治療は疼痛改善や再発遅延のエビデンスがある」（術前はすでに否定）だったものが、一挙に、術前も術後もホルモン治療の効果は否定されたのです。この改訂の原因は、次のコクラン・システマティック・レビューです。

Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery (Yap, Furness ら、2004)

#### (2) 日本産科婦人科学会の改訂ピルガイドラインで、ピルの子宮内膜症治療を解説

2002年12月提出の第1回要望書の資料に一覧表をつけていますが、欧米の80年代～90年代の複数のコホート研究により、低用量ピル使用者は非使用者と比べて、子宮内膜症発症は半減しているのです（子宮体がんや卵巣がんほかも）。

ようやく日本産科婦人科学会は、2005年12月に「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン（改訂版）」を発表し、「OCの避妊以外の利点（副効用）」として、月経困難症、過多月経、子宮内膜症、卵巣がん、卵巣嚢胞、子宮体がん、大腸がん、骨粗しょう症、尋常性ざそう、他の良性疾患（乳房疾患など）について、治療効果や予防効果があると、それぞれ詳細な解説をいたしました。この改訂ガイドラインは、WHO2004年版に準拠しているそうです。

### (3) 低用量ピル10年以上使用で、子宮内膜症の卵巣がん化が8割減

近年、子宮内膜症の悪性化が明らかになり、卵巣チョコレート嚢胞が最も高率で、国内外で0.7%とデータが出ています(2.5%説も)。ところが、低用量ピルを10年以上使用すると、卵巣がん発症リスクは8割も減る、というデータが出ました(Modugno、Nessらの2004年の論文)。

一方、ダナゾール(ボンゾール他ジェネリック多数)の長期使用者は、逆に卵巣がん発生が高かったといえます(Erzenらの2001年の論文)。2006年4月の日本産科婦人科学会での関西医科大学教授・神崎氏の講演では、この解説のあとに、おそらくGnRHアゴニストも同じことが考えられるのではないかと語られました。[貼付資料4]

### (4) 副作用で、うつ、自殺未遂など

2002年12月の第1回要望書でも解説しましたが、JEMA01年データの副作用グラフは貴重です。[貼付資料1の8「薬の副作用」、貼付資料5]

慢性疾患の治療薬で、排卵を止めるためだけに、副作用として、うつが3~4人に1人も発生しています(875人中、27%に発生)、大半はGnRHアゴニストです(最高のリュープリン1.88は29%発生、低用量ピルは3%発生)。

そして、「死のうとした：2%」、「死にたいと思った：13%」、「寝食不能時期あり：10%」、「外出不能時期あり：12%」、「家族との会話や同行不能時期あり：8%」、「家事育児不能時期あり：8%」、「仕事不能時期あり：8%」、「失職：3%」、「月経再開後もうつが残った：8%」と回答されました。

これほど侵襲性が高い薬物治療は、許せません。

また、毎回の要望書で説明しているように、GnRHアゴニストは骨や血管という人間の主要構造を確実に老化させ、他にも多彩な副作用で、二次的に各種治療薬が必要な病人にされることがあります。

しかし、この日本では、世界標準治療もおかまいなく、EBMなどどこ吹く風で、ほとんど何の説明もなく劇薬で高薬価のGnRHアゴニストだけを勧める医師がまだまだおり、良質の情報を得られない患者は従い、苦しんでいます。

低用量ピルは現時点で自由診療のため、診療費も検査費もすべて自由診療になるとして、1シート処方するだけで(21日分)2万~4万も請求する医師がいます。

以上、よって、IKH-01を優先審査適用として頂きますよう、どうぞよろしくお願い致します。