

ディナゲスト錠1mg  
ディナゲストOD 錠1mg  
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は持田製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

持田製薬株式会社

ディナゲスト錠 1mg  
ディナゲスト OD 錠 1mg

第 1 部（モジュール 1）  
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

持田製薬株式会社

## 目次

1.5	開発の経緯.....	3
1.5.1	子宮腺筋症の現状.....	3
1.5.2	起原又は発見の経緯.....	4
1.5.3	品質に関する試験.....	5
1.5.4	非臨床試験.....	5
1.5.5	臨床試験.....	6
1.5.6	特徴および有用性.....	8
1.5.7	申請効能以外の開発について.....	9
1.5.8	開発の経緯図.....	9
1.5.9	参考文献.....	10

## 1.5 開発の経緯

### 1.5.1 子宮腺筋症の現状

子宮腺筋症は、子宮内膜症と組織学的類似性を有する疾患であるが、子宮内膜症とは発生機序や臨床像が異なるため、別疾患として取り扱われている<sup>1)</sup>。本症の正確な発症頻度は不明であるが、子宮摘出例における合併頻度の報告では平均20～30%であり、40歳代に発症年齢のピークがある<sup>1,2)</sup>。かつては、子宮摘出術を受けてから初めて診断されることが多かったため、適切な治療を行うことが困難であったが、近年の画像診断技術の著しい進歩により、子宮腺筋症と類似疾患である子宮筋腫との画像診断による鑑別や子宮腺筋症病巣に特徴的な画像の描出が可能となり、患者に大きな負担を強いることなく子宮腺筋症の鑑別診断が可能となっている<sup>1)</sup>。

子宮腺筋症の治療法には、外科的方法(手術療法)と内科的方法(ホルモン療法)がある<sup>1)</sup>。現在、標準化された子宮腺筋症治療のガイドラインはないものの、新女性医学大系「子宮内膜症、子宮腺筋症」には、治療法の選択は、治療目的を明確にすることが重要とされ、大きく以下の(1)～(3)の場合に分かれると記載されている。子宮腺筋症患者の典型的な臨床症状は月経時の疼痛であり、日常生活を障害するほど強い疼痛を訴える患者が多いことから、疼痛を改善するための治療が優先されている<sup>3)</sup>。

- (1) 挙児希望のある患者の妊孕能温存を目的とする場合は、妊娠に至るまでの間の臨床症状の改善を目的としてホルモン療法が選択されている。効果がない場合は子宮温存縮小術(手術療法)も試みられている。
- (2) 妊孕能温存を目的とせず、臨床症状の改善のみを目的とする場合は、子宮摘出術が最も確実な根治療法であるが、手術を望まない場合はホルモン療法による長期間の保存的治療が選択されている。
- (3) 手術療法を行う場合に病巣の縮小を目的とした術前の補助療法としてホルモン療法が行われることもある。

とりわけ、近年、出産年齢の高齢化に伴い、妊孕能温存を必要とする患者が増加しており、(1)によるホルモン療法の必要性が高まっている<sup>3)</sup>。

現在、子宮腺筋症のホルモン療法としては、子宮腺筋症がエストロゲン依存性疾患でホルモン反応性が子宮内膜症と類似していることから、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤(LEP製剤)や子宮内膜症治療薬が用いられている<sup>4,5)</sup>。これらの薬剤は国内および国外のいずれにおいても子宮腺筋症の適応を有していないものの、他に適切な治療薬がないこともあり、子宮腺筋症の重症度や患者の希望に応じて、鎮痛剤の無効例に対して用いられている<sup>5)</sup>。しかしながら、Gn-RHアゴニストやダナゾールによる治療は、副作用による投与期間の制限があり、治療後の症状の再発も早い<sup>1,3)</sup>。そのため、治療を継続するために、患者ごとに年齢や副作用を考慮しながらホルモン療法薬の選択に苦慮している実態がある。なお、前述の通り、過去に治療前の確定診断が困難であったこともあり、子宮腺筋症患者を対象とした治療薬の開発は実施されていない。

### 1.5.2 起原又は発見の経緯

MJR-35の有効成分であるジエノゲスト（JAN：ジエノゲスト、INN：dienogest）は、イェナファーム社（現 Bayer Pharma AG 社のグループ会社）にて合成された新規の19-ノルテストステロン誘導体である。子宮内膜症治療剤ディナゲスト錠1mgとして2008年に国内で発売された。MJR-35は長期経口投与が可能で、主な薬理作用として選択的プロゲステロン受容体アゴニスト作用に基づく卵巣機能抑制作用（排卵および月経を抑制する作用ならびに血中エストラジオール濃度の上昇を抑制する作用）および子宮内膜増殖抑制作用を有する。そのため、子宮内膜症に対する治療効果を示すと考えられている。また、子宮腺筋症はエストロゲン依存性の疾患とされ、子宮腺筋症と子宮内膜症のいずれの病巣においても子宮内膜類似の組織が認められること、子宮腺筋症細胞においてプロゲステロン受容体の発現がみられることから<sup>6)</sup>、前述と同様の薬理作用により、子宮腺筋症に対しても有効性が期待されている。

また、甲賀ら（2009）は、子宮腺筋症患者を対象としたディナゲスト錠1mgの使用経験において、子宮の大きさの変化はみられなかったため他覚所見の改善は不明であるものの、ホルモン療法目的である疼痛改善効果に対する満足度は高いと報告した<sup>7)</sup>。

MJR-35の最も発現頻度の高い副作用は不正子宮出血（ディナゲスト錠1mgおよびディナゲストOD錠1mg添付文書における「不正出血」と同義）である。この発現機序は、プロゲステン投与により偽脱落膜化した子宮内膜からの破綻出血と同様に考えられている<sup>8)</sup>。また、不正子宮出血のほとんどは軽度または中等度で、投与日数の延長とともに出血の程度および日数が漸減した<sup>9)</sup>。一方、子宮内膜症患者を対象とした前期第II相試験（MJR35-11EMS21試験）、後期第II相試験（MJR35-11EMS24試験）、非劣性試験（MJR35-11EMS31試験）および臨床薬理試験（MJR35-11EMS52試験）の4試験を併合した成績において、子宮筋腫または子宮腺筋症合併のある子宮内膜症患者では、合併のない患者に比べ、不正子宮出血による貧血の発現頻度が高い傾向がみられた。

市販後に、重度の貧血を伴う重篤な不正子宮出血の副作用例が報告され、そのいずれもが子宮筋腫または子宮腺筋症の合併例であったことから、添付文書の「慎重投与」の項に「子宮筋腫又は子宮腺筋症のある患者（出血症状の増悪のおそれがある。）」を設定し、「重大な副作用」の項に「不正出血、貧血」を追加記載した（2009年1月）。

その後、市販後の副作用報告において、大量出血を発現し、輸血を要した症例が認められたことから、再度添付文書の改訂を行った。大量出血を発現した症例は、いずれも子宮腺筋症または子宮筋腫を有する患者であったことから、「慎重投与」の項に子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者において、「まれに大量出血を起こすおそれがある」旨を追加記載し、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項に「大量出血」の発現および発現時の処置として「輸血」を追加記載した（2013年5月）。

このため、MJR-35は子宮内膜症の適応を有するものの、子宮腺筋症を合併する患者では慎重投与のため、不正子宮出血に配慮した使用法に苦慮している。しかも、子宮腺筋症と子宮内膜症の合併頻度は高いことが知られている<sup>10)</sup>。また、MJR-35は子宮腺筋症単独例に対

しても効果を期待されて使用されているが、子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験が実施されていないため、適切な使用法は明らかでない。

これらのことから、子宮腺筋症患者における適切な用法・用量、使用上の注意、治療対象とすべき患者集団等を明確にすることは、MJR-35 の適正使用の観点から有用であると考え、子宮腺筋症に対する MJR-35 の有効性および安全性の検討を開始した。

### 1.5.3 品質に関する試験

MJR-35 の今回申請する効能・効果に使用する製剤は、既承認の子宮内膜症における製剤と同一であることから、品質に関する追加すべき試験項目はないと判断した。

### 1.5.4 非臨床試験

#### 1.5.4.1 薬理試験

MJR-35 の薬理試験成績は、子宮内膜症の初回申請時に報告済みである（初回申請資料第 2 部「2.4 非臨床試験概括評価」）。「1.5.2 起原又は発見の経緯」に記載したとおり、MJR-35 は選択的プロゲステロン受容体アゴニスト作用に基づく卵巣機能抑制作用（排卵および月経を抑制する作用ならびに血中エストラジオール濃度の上昇を抑制する作用）および子宮内膜増殖抑制作用を有し、子宮内膜症と同様の薬理作用により、子宮腺筋症に対しても有効性を示すと考えられることから新たな試験は実施しなかった。

本申請における用法・用量（通常、成人にはジェノゲストとして 1 日 2 mg を 2 回に分け、月経周期 2~5 日目より経口投与する）は、既承認の子宮内膜症における用法・用量と同じであることから、安全性薬理試験については、追加すべき試験項目はないと判断した。また、副次的薬理試験および薬力学的薬物相互作用試験についても新たな試験は実施しなかった。

#### 1.5.4.2 薬物動態試験

MJR-35 の薬物動態試験成績は、子宮内膜症の初回申請時に報告済みである（初回申請資料第 2 部「2.4 非臨床試験概括評価」）。本申請における用法・用量（通常、成人にはジェノゲストとして 1 日 2 mg を 2 回に分け、月経周期 2~5 日目より経口投与する）は、既承認の子宮内膜症における用法・用量と同じであることから、新たな試験は実施しなかった。

#### 1.5.4.3 毒性試験

MJR-35 の毒性試験成績は、子宮内膜症の初回申請時に報告済みである（初回申請資料第 2 部「2.4 非臨床試験概括評価」）。本申請における用法・用量（通常、成人にはジェノゲストとして 1 日 2 mg を 2 回に分け、月経周期 2~5 日目より経口投与する）は、既承認の子宮内膜症における用法・用量と同じであることから、新たな試験は実施しなかった。







度の有害事象はなく、不正子宮出血による治験薬の投与中止もなかった。また、不正子宮出血に付随したと考えられる貧血関連の副作用が、2 mg/日群で1例に認められたが、投与継続し、鉄剤の経口投与により、治験薬投与中に消失した。これらのことから、MJR-35の2 mg/日投与における忍容性は良好と考えられた。

#### (7) 長期投与試験 (MJR3511A41 試験)

子宮腺筋症患者 130 例を対象に MJR-35 2 mg/日を 1 日 2 回に分け 52 週間経口投与し、MJR-35 の長期投与による安全性および有効性を検討する多施設共同非盲検試験を実施した。

全例の投与終了時または投与中止時において、主要エンドポイントである投与開始日以降の有害事象の発現率が最も高かったものは、不正子宮出血であり、副次エンドポイントである投与開始日以降の副作用の発現率も同様であった。重篤な有害事象はなかった。不正子宮出血の多くが軽度で、不正子宮出血により治験薬投与を中止した被験者は 3 例であった。また、治験薬投与中に不正子宮出血に付随したと考えられる貧血関連の副作用が 3 例に認められた。1 例は重度であったが、治験薬の休薬および鉄剤投与により治験薬投与中に回復し、投与継続可能であった。他の 2 例は軽度であり、鉄剤投与により治験薬投与中に回復した。これらのことから、長期投与における不正子宮出血に対する忍容性は良好と考えられた。

疼痛スコア変化量は、投与 52 週時までのいずれの時期においても、投与前値に比し、平均値で-2 点以上であり、疼痛スコアの改善が維持された。

#### 1.5.5.2 外国における臨床試験

外国ではジェノゲスト単剤が子宮内膜症の効能で承認されているが、子宮腺筋症に対する開発は実施されていない。

#### 1.5.6 特徴および有用性

MJR3511A22 試験成績より、有効性の主要エンドポイントである投与 16 週時の疼痛スコア変化量において MJR-35 1 mg/日群および 2 mg/日群のいずれにも同程度の改善が認められ、プラセボ群に対する 1 mg/日群および 2 mg/日群の優越性が検証された。また、MJR3511A31 試験成績により、プラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が再現性を以って検証された。

子宮腺筋症患者の典型的な臨床症状は月経時の疼痛であり、日常生活を障害するほど強い疼痛を訴える患者が多いことから、疼痛を改善するための治療が優先されている現状において、MJR-35 の疼痛改善作用が子宮腺筋症患者の治療に大きく寄与し得ると考えられた。

安全性の面において、MJR-35 の最も発現頻度が高い副作用は不正子宮出血であり、子宮内膜症の適応で市販後に報告された重篤な不正子宮出血例の多くが子宮腺筋症を合併した患者であったことから、子宮腺筋症を合併した患者に対し慎重投与とされている。このことから、子宮腺筋症患者を対象とする治験においては、不正子宮出血に対する安全性を確保するため、著しい子宮腫大や重度の貧血など不正子宮出血のリスクが高いと考えられる患者を除外基準に定め、さらに貧血を合併した患者にはあらかじめ貧血の治療を行う等の実施基準を

定め、安全性に配慮した試験デザインとした。

その結果、MJR3511A22 試験および MJR3511A31 試験のいずれにおいても不正子宮出血の発現頻度はプラセボ群に比し高かったものの、重篤な不正子宮出血および貧血の副作用は認められなかった。MJR3511A41 試験においても同様に、重篤な不正子宮出血および貧血の副作用は認められなかった。全試験を通じて、不正子宮出血による治験薬の投与中止例は少なかった。不正子宮出血および不正子宮出血に付随したと考えられる貧血関連の副作用による治験薬の休薬は少数例で行われたが、いずれもその後服薬を再開し、投与継続可能であった。また、貧血関連の副作用は、治験薬の休薬、鉄剤投与あるいは無処置で治験薬投与中に消失したことから、不正子宮出血に対する忍容性が認められた。

以上のことから、不正子宮出血に対する十分な配慮は必要なものの、不正子宮出血発現時に必要な応じて適切な処置が講じられたことで、不正子宮出血に対する良好な忍容性が得られたと考えられた。子宮腺筋症患者における不正子宮出血に対する安全性に十分な配慮をしながら使用することで、MJR-35 は妊孕能温存あるいは子宮温存のためのホルモン療法薬の主たる選択肢の一つとなり得ると考えられた。

#### 1.5.7 申請効能以外の開発について

「子宮内膜症」および「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」以外の適応症については、「月経困難症」の適応症についての国内開発を現在実施中である。

#### 1.5.8 開発の経緯図

MJR-35 の第 5 部（臨床試験）に関する開発の経緯を図 1.5.8-1 に示した。

資料区分	試験区分および試験		
第5部	国内試験 (評価資料)	第II相	前期第II相試験(MJR3511A21)
			後期第II相試験(MJR3511A22)
	第III相		第III相試験(MJR3511A31)
			長期投与試験(MJR3511A41)

図 1.5.8-1 開発の経緯図

### 1.5.9 参考文献

- 1) 子宮腺筋症. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗 編. 新女性医学大系 19 子宮内膜症, 子宮腺筋症. 東京: 中山書店; 1999. p. 273-303. 〈資料番号 5.4.1.1〉
- 2) Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, Oldani S, Panazza S, Crosignani PG. Adenomyosis: A déjà vu? *Obstet Gynecol Surv.* 1993; 48: 789-94. 〈資料番号 5.4.1.2〉
- 3) 浅田弘法, 古谷正敬, 内田浩, 木挽貢慈. 子宮腺筋症の治療. *医学のあゆみ.* 2007; 223: 49-54. 〈資料番号 5.4.1.3〉
- 4) CQ217 子宮腺筋症の診断と治療は? 公益社団法人日本産科婦人科学会, 公益社団法人日本産婦人科医会 編集・監修. 産婦人科診療ガイドライン - 婦人科外来編 2014. 東京: 公益社団法人日本産科婦人科学会事務局; 2014. p. 82-4. 〈資料番号 5.4.1.4〉
- 5) 子宮腺筋症. 武谷雄二 編. *EBM を考えた産婦人科ガイドライン Update. 改訂第2版.* 東京. *メジカルビュー.* 2006. p. 50-1. 〈資料番号 5.4.1.5〉
- 6) Ueki K, Kumagai K, Yamashita H, Li ZL, Ueki M, Otsuki Y. Expression of apoptosis-related proteins in adenomyotic uteri treated with danazol and GnRH agonists. *Int J Gynecol Pathol.* 2004; 23: 248-58. 〈資料番号 5.4.1.6〉
- 7) 甲賀かをり, 大須賀穰, 武谷雄二. 子宮腺筋症 I. 薬物療法 4. *ジェノゲスト. 産と婦.* 2009; 12: 1531-7. 〈資料番号 5.4.1.7〉
- 8) Irahara M, Harada T, Momoeda M, Tamaki Y. Hormonal and histological study on irregular genital bleeding in patients with endometriosis during treatment with dienogest, a novel progestational therapeutic agent. *Reprod Med Biol.* 2007; 6: 223-8. 〈資料番号 5.4.1.8〉
- 9) 百枝幹雄, 武谷雄二, 寺川直樹, 麻生武志, 津谷喜一郎. ジェノゲストの子宮内膜症患者における用量反応試験 - ランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験 -. *Jpn Pharmacol Ther.* 2007; 35: 769-83. 〈資料番号 5.4.1.9〉
- 10) D.子宮腺筋症. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗 編. 新女性医学大系 39 産婦人科の良性腫瘍 子宮筋腫, 卵巣嚢腫, 乳房腫瘍. 東京: 中山書店; 1999. p. 201-22. 〈資料番号 5.4.1.10〉