

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料

持田製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

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、2009年12月に欧州（マルタ）において「子宮内膜症」の適応症で承認を得た。2014年12月時点、98の国と地域（日本を除く）で承認されている。いずれの国においても効能・効果は「子宮内膜症」で、用法・用量は「2mg/日、1日1回経口投与」である。外国における承認状況を表1.6-1に示した。また、別添1として、欧州製品特性概要（SPC）および日本語訳を添付した。

表 1.6-1 外国における承認状況（1/3）

国名または地域名	販売名	承認年月日
マルタ	Visanne	2009年12月10日
■	■	■ ■ ■ ■ ■
デンマーク	Visanne	2010年1月5日
フィンランド	Visanne	2010年1月7日
スロバキア	Visanne	2010年1月11日
■	■	■ ■ ■ ■ ■
ベルギー	Visannette	2010年1月14日
アイスランド	Visanne	2010年1月15日
スウェーデン	Visanne	2010年1月15日
ラトビア	Visannette	2010年1月25日
ドイツ	Visanne	2010年1月26日
ポルトガル	Visanne	2010年1月26日
フランス	Visanne	2010年1月28日
エストニア	Visannette	2010年2月3日
オーストリア	Visanne	2010年2月17日
スロベニア	Visanne	2010年2月18日
アイルランド	Visanne	2010年2月19日
ブルガリア	Visanne	2010年2月23日
スペイン	Visannette	2010年3月2日
チェコ共和国	Visanne	2010年3月3日
ハンガリー	Visanne	2010年3月4日
ルーマニア	Visanne	2010年3月16日
ポーランド	Visanne	2010年4月12日
リトアニア	Visannette	2010年5月24日
リトアニア	Visannette	2010年5月24日
オーストラリア連邦	Visanne	2010年5月26日
ルクセンブルク	Visannette	2010年7月15日
キプロス	Visannette	2010年8月6日
ノルウェー	Visanne	2010年8月27日
シンガポール	Visanne	2010年10月29日
スイス	Visanne	2010年11月5日
ギリシャ	Visannette	2010年11月8日
ウクライナ	Visanne	2011年1月6日
クロアチア	Visanne	2011年1月21日

表 1.6-1 外国における承認状況 (2/3)

国名または地域名	販売名	承認年月日
マケドニア旧ユーゴスラビア共和国	Visanne	2011年1月27日
カザフスタン	Visanne	2011年2月16日
ウルグアイ	Visanne	2011年2月18日
ロシア連邦	Visanne	2011年3月1日
アルゼンチン	Visanne	2011年3月2日
コロンビア	Visanne	2011年4月26日
エクアドル	Visanne	2011年5月24日
ボスニア・ヘルツェゴビナ	Visanne	2011年6月2日
セルビア	Visanne	2011年6月7日
■■■■■	■■■■■	■■■■■
グアテマラ	Visanne	2011年6月20日
イスラエル	Visabelle	2011年7月12日
大韓民国	Visanne	2011年7月19日
アルバ	Visanne	2011年9月22日
キューバ	Visanne	2011年10月3日
チリ	Visanne	2011年10月4日
カナダ	VISANNE	2011年10月12日
香港	Visanne	2011年10月19日
キュラソー	Visanne	2011年11月8日
ブラジル	Allurene	2011年11月21日
ボリビア	Visanne	2011年12月14日
ジョージア	Визанна/Visanne	2012年1月5日
ジャマイカ	Visanne	2012年2月8日
ホンジュラス	Visanne	2012年2月16日
トルクメニスタン	Визанна/Visanne	2012年2月17日
イラク	Visanne	2012年2月20日
ガイアナ	Visanne	2012年3月5日
キルギス	Визанна/Visanne	2012年4月6日
アゼルバイジャン	Визанна/Visanne	2012年4月9日
モロッコ	Visanne	2012年4月19日
モンゴル	Визанна/Visanne	2012年4月23日
ニカラグア	Visanne	2012年5月22日
ヨルダン	Visanne	2012年7月11日
メキシコ	Visannette	2012年7月13日
ドミニカ共和国	Visanne	2012年8月29日
コスタリカ	Visanne	2012年9月3日
シリア・アラブ共和国	Visanne	2012年9月16日
アラブ首長国連邦	Visanne	2012年9月19日
ベラルーシ	Визанна/Visanne	2012年9月27日
レバノン	Visanne	2012年10月9日
トリニダード・トバゴ	Visanne	2012年10月15日
カタール	Visanne	2012年10月21日
マレーシア	Visanne	2012年10月23日
ウズベキスタン	Визанна/Visanne	2012年10月24日

表 1.6-1 外国における承認状況 (3/3)

国名または地域名	販売名	承認年月日
パラグアイ	Visanne	2012年11月30日
エルサルバドル	Visanne	2012年12月6日
クウェート	Visanne	2012年12月13日
ハイチ	Visanne	2012年12月17日
サウジアラビア	Visanne	2013年1月13日
イタリア	Visanne	2013年2月12日
エジプト	Visanne	2013年2月14日
パナマ	Visanne	2013年2月28日
南アフリカ	Visanne	2013年3月1日
スリナム	Visanne	2013年4月11日
インドネシア	Visanne	2013年4月30日
タジキスタン	Визанна/Visanne	2013年6月25日
フィリピン	Visanne	2013年8月23日
ナミビア	VISANNE	2013年10月3日
バーレーン	Visanne	2013年11月12日
タイ	Visanne	2013年12月26日
オマーン	Visanne	2014年1月20日
エチオピア	Visanne	2014年1月23日
ケニア	Visanne	2014年2月6日
アルジェリア	Visanne	2014年3月31日
カンボジア	Visanne	2014年7月1日
ペルー	Visanne	2014年11月17日
アルメニア	Визанна/Visanne	承認日未詳

(2014年12月時点)

別添 1 欧州製品特性概要 (SPC) および日本語訳

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Visanne 2 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 2 mg dienogest

Excipient: each tablet contains 62.8 mg lactose monohydrate.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

White to off-white, round, flat-faced, bevelled-edge tablets with an embossed “B” on one side and a diameter of 7 mm.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of endometriosis.

4.2 Posology and method of administration

Method of administration:

For oral use.

Posology:

The dosage of Visanne is one tablet daily without any break, taken preferably at the same time each day with some liquid as needed. The tablet can be taken with or without food.

Tablets must be taken continuously without regard to vaginal bleeding. When a pack is finished the next one should be started without interruption.

There is no experience with Visanne treatment >15 months in patients with endometriosis.

Treatment can be started on any day of the menstrual cycle.

Any hormonal contraception needs to be stopped prior to initiation of Visanne. If contraception is required, non-hormonal methods of contraception should be used (e.g. barrier method).

Management of missed tablets:

The efficacy of Visanne may be reduced in the event of missed tablets, vomiting and/or diarrhea (if occurring within 3-4 hours after tablet taking). In the event of one or more missed tablets, the woman should take one tablet only, as soon as she remembers, and should then continue the next day at her usual time. A tablet not absorbed due to vomiting or diarrhea should likewise be replaced by one tablet.

Additional information on special populations

Paediatric population:

Visanne is not indicated in children prior to menarche. The safety and efficacy of Visanne in adolescents (menarche to 18 years) has not yet been established.

Geriatric population:

There is no relevant indication for use of Visanne in the Geriatric population.

Patients with hepatic impairment:

Visanne is contraindicated in patients with present or past severe hepatic disease (see section 4.3).

Patients with renal impairment:

There are no data suggesting the need for a dosage adjustment in patients with renal impairment.

4.3 Contraindications

Visanne should not be used in the presence of any of the conditions listed below, which are partially derived from information on other progesteron-only preparations. Should any of the conditions appear during the use of Visanne, treatment must be discontinued immediately.

- active venous thromboembolic disorder
- arterial and cardiovascular disease, past or present (e.g. myocardial infarction, cerebrovascular accident, ischemic heart disease)
- diabetes mellitus with vascular involvement
- presence or history of severe hepatic disease as long as liver function values have not returned to normal
- presence or history of liver tumours (benign or malignant)
- known or suspected sex hormone-dependent malignancies
- undiagnosed vaginal bleeding
- hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients

4.4 Special warnings and precautions for use

As Visanne is a progestogen-only preparation it can be assumed that the special warnings and precautions for use of progestogen-only preparations are also valid for the use of Visanne although not all of the warnings and precautions are based on respective findings in the clinical studies with Visanne.

If any of the conditions/risk factors mentioned below is present or deteriorates, an individual risk-benefit analysis should be done before treatment with Visanne can be started or continued.

- Serious uterine bleeding

Uterine bleeding, for example in women with adenomyosis uteri or uterine leiomyomata, may be aggravated with the use of Visanne. If bleeding is heavy and continuous over time, this may lead to anemia (severe in some cases). In the event of anemia, discontinuation of Visanne should be considered.

- Changes in bleeding pattern

The majority of patients treated with Visanne experience changes in their menstrual bleeding pattern (see section 4.8).

- Circulatory disorders

From epidemiological studies there is little evidence for an association between progestogen-only preparations and an increased risk of myocardial infarction or cerebral thromboembolism. Rather, the risk of cardiovascular and cerebral events is related to increasing age, hypertension, and smoking. In women with hypertension the risk of stroke may be slightly enhanced by progestogen-only preparations.

Although not statistically significant, some studies indicate that there may be a slightly increased risk of venous thromboembolism (deep venous thrombosis, pulmonary embolism) associated with the use of progestogen-only preparations. Generally recognized risk factors for venous thromboembolism (VTE) include a positive personal or family history (VTE in a sibling or a parent at a relatively early age), age, obesity, prolonged immobilization, major surgery or major trauma. In case of long-term immobilization it is advisable to discontinue the use of Visanne (in the case of elective surgery at least four weeks in advance) and not to resume treatment until two weeks after complete remobilization.

The increased risk of thromboembolism in the puerperium must be considered.

Treatment should be stopped at once if there are symptoms of an arterial or venous thrombotic event or suspicion thereof.

- Tumours

A meta-analysis from 54 epidemiological studies reported that there is a slightly increased relative risk (RR = 1.24) of having breast cancer diagnosed in women who are currently using oral contraceptives (OCs), mainly using estrogen-progestogen preparations. The excess risk gradually disappears during the course of the 10 years after cessation of combined OC (COC) use. Because breast cancer is rare in women under 40 years of age, the excess number of breast cancer diagnoses in current and recent COC users is small in relation to the overall risk of breast cancer. The risk of having breast cancer diagnosed in users of progestogen-only preparations is possibly of similar magnitude to that associated with COC. However, for progestogen-only preparations, the evidence is based on much smaller populations of users and so is less conclusive than that for COCs. These studies do not provide evidence for causation. The observed pattern of increased risk may be due to an earlier diagnosis of breast cancer in OC users, the biological effects of OCs or a combination of both. The breast cancers diagnosed in users of OCs tend to be less advanced clinically than the cancers diagnosed in those who have never used OCs.

In rare cases, benign liver tumours, and even more rarely, malignant liver tumours have been reported in users of hormonal substances such as the one contained in Visanne. In isolated cases, these tumours have led

to life-threatening intra-abdominal haemorrhages. A hepatic tumour should be considered in the differential diagnosis when severe upper abdominal pain, liver enlargement or signs of intra-abdominal haemorrhage occur in women taking Visanne.

- Osteoporosis

In patients who are at an increased risk of osteoporosis a careful risk-benefit assessment should be performed before starting Visanne because endogenous estrogen levels are moderately decreased during treatment with Visanne (see section 5.1).

- Other conditions

Patients who have a history of depression should be carefully observed and the drug should be discontinued if the depression recurs to a serious degree.

Dienogest generally does not appear to affect blood pressure in normotensive women. However, if a sustained clinically significant hypertension develops during the use of Visanne, it is advisable to withdraw Visanne and treat the hypertension.

Recurrence of cholestatic jaundice and/or pruritus which occurred first during pregnancy or previous use of sex steroids necessitates the discontinuation of Visanne.

Dienogest may have a slight effect on peripheral insulin resistance and glucose tolerance. Diabetic women, especially those with a history of gestational diabetes mellitus, should be carefully observed while taking Visanne.

Chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a tendency to chloasma should avoid exposure to the sun or ultraviolet radiation whilst taking Visanne.

Pregnancies that occur among users of progestogen-only preparations used for contraception are more likely to be ectopic than are pregnancies among users of combined oral contraceptives. Therefore, in women with a history of extrauterine pregnancy or an impairment of tube function, the use of Visanne should be decided on only after carefully weighing the benefits against the risks.

Persistent ovarian follicles (often referred to as functional ovarian cysts) may occur during the use of Visanne. Most of these follicles are asymptomatic, although some may be accompanied by pelvic pain.

- Lactose

Each Visanne tablet contains 62.8 mg of lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption who are on a lactose-free diet should consider the amount contained in Visanne.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

- Effects of other medication on Visanne

- Individual enzyme-inducers or inhibitors (CYP3A4)

Progestogens including dienogest are metabolized mainly by the cytochrome P450 3A4 system (CYP3A4) located both in the intestinal mucosa and in the liver. Therefore, inducers or inhibitors of CYP3A4 may affect the progestogen drug metabolism.

An increased clearance of sex hormones due to enzyme induction may reduce the therapeutic effect of Visanne and may result in undesirable effects e.g. changes in the uterine bleeding profile.

A reduced clearance of sex hormones due to enzyme inhibition may increase the exposure to dienogest and may result in undesirable effects.

- Substances with enzyme-inducing properties

Interactions can occur with drugs (e.g. phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin, and possibly also oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin, nevirapine and products containing St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) that induce microsomal enzymes (e.g. cytochrome P450 enzymes) which can result in increased clearance of sex hormones.

Maximum enzyme induction is generally not seen for 2-3 weeks but may then be sustained for at least 4 weeks after the cessation of therapy.

The effect of the CYP 3A4 inducer rifampicin was studied in healthy postmenopausal women. Co-administration of rifampicin with estradiol valerate/dienogest tablets led to significant decreases in steady state concentrations and systemic exposures of dienogest and estradiol. The systemic exposure of dienogest and estradiol at steady state, measured by AUC(0-24h), were decreased by 83% and 44%, respectively.

- Substances with enzyme-inhibiting properties

Known CYP3A4 inhibitors such as azole antifungals (e.g. ketoconazole, itraconazole, fluconazole), cimetidine, verapamil, macrolides (e.g. erythromycin, clarithromycin and roxithromycin), diltiazem, protease inhibitors (e.g. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir), antidepressants (e.g. nefazodone, fluvoxamine, fluoxetine), and grapefruit juice may increase plasma levels of progestogens and result in undesirable effects.

In a study investigating the effect of CYP3A4 inhibitors (ketoconazole, erythromycin) on the combination of estradiol valerate/dienogest, steady state dienogest plasma levels were increased. Co-administration with the strong inhibitor ketoconazole resulted in a 186% increase of AUC(0-24h) at steady state for dienogest. When co-administered with the moderate inhibitor erythromycin, the AUC (0-24h) of dienogest at steady state were increased by 62%.

The clinical relevance of these interactions is unknown.

• Effects of dienogest on other medication

Based on *in vitro* inhibition studies, a clinically relevant interaction of dienogest with the cytochrome P450 enzyme mediated metabolism of other medication is unlikely.

Note: The prescribing information of concomitant medication should be consulted to identify potential interactions.

• Interaction with food.

A standardized high fat meal did not affect the bioavailability of Visanne.

• Laboratory tests

The use of progestogens may influence the results of certain laboratory tests, including biochemical parameters of liver, thyroid, adrenal and renal function, plasma levels of (carrier) proteins (e.g. corticosteroid binding globulin and lipid/lipoprotein fractions), parameters of carbohydrate metabolism and parameters of coagulation and fibrinolysis. Changes generally remain within the normal laboratory range.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

There is limited data from the use of dienogest in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Visanne must not be administered to pregnant women because there is no need to treat endometriosis during pregnancy.

Lactation

Treatment with Visanne during lactation is not recommended.

It is unknown whether dienogest is excreted in human milk. Data in animals have shown excretion of dienogest in rat milk.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to abstain from Visanne therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Based on the available data, ovulation is inhibited in the majority of patients during treatment with Visanne. However, Visanne is not a contraceptive.

If contraception is required a non-hormonal method should be used (See section 4.2).

Based on available data, the menstrual cycle returns to normal within 2 months after cessation of treatment with Visanne.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No effects on the ability to drive and use machines have been observed in users of products containing dienogest.

4.8 Undesirable effects

Undesirable effects are more common during the first months after the start of treatment with Visanne, and subside with continued treatment. There may be changes in bleeding pattern, such as spotting, irregular bleeding or amenorrhea. The following undesirable effects have been reported in users of Visanne. The most frequently reported undesirable effects under treatment with Visanne are headache (9.0%), breast discomfort (5.4%), depressed mood (5.1 %) and acne (5.1 %).

In addition, the majority of patients treated with Visanne experience changes in their menstrual bleeding pattern. Menstrual bleeding patterns were assessed systematically using patient diaries and were analyzed using the WHO 90 days reference period method. During the first 90 days of treatment with Visanne the following bleeding patterns were observed (n=290; 100%): Amenorrhea (1.7%), infrequent bleeding (27.2%), frequent bleeding (13.4%), irregular bleeding (35.2%), prolonged bleeding (38.3%), normal bleeding, i.e. none of the previous categories (19.7%). During the fourth reference period the following bleeding patterns were observed (n=149; 100%): Amenorrhea (28.2%), infrequent bleeding (24.2%), frequent bleeding (2.7%), irregular bleeding (21.5%), prolonged bleeding (4.0%), normal bleeding, i.e. none of the previous categories (22.8%). Changes in menstrual bleeding patterns were only occasionally reported as adverse event by the patients (See adverse event table).

The frequencies of adverse drug reactions (ADRs) by MedDRA system organ classes (MedDRA SOCs) reported with Visanne are summarized in the table below. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing frequency. Frequencies are defined as common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) and uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). The frequencies are based on pooled data of four clinical trials, including 332 patients (100%).

Table 1, Adverse reactions table, phase III clinical trials, N= 332

System Organ Class	Common	Uncommon
Blood and lymphatic system disorders		anemia
Metabolism and nutrition disorders	weight increase	weight decrease increased appetite
Psychiatric disorders	depressed mood sleep disorder nervousness loss of libido altered mood	anxiety depression mood swings
Nervous system disorders	headache migraine	autonomic nervous system imbalance disturbance in attention
Eye disorders		dry eye
Ear and labyrinth disorders		tinnitus
Cardiac disorders		unspecific circulatory system disorder palpitations
Vascular disorders		hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		dyspnoea
Gastrointestinal disorders	nausea abdominal pain flatulence abdominal distension vomiting	diarrhoea constipation abdominal discomfort gastrointestinal inflammation gingivitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	acne alopecia	dry skin hyperhidrosis pruritus hirsutism onychoclasia dandruff dermatitis abnormal hair growth photosensitivity reaction pigmentation disorder
Musculoskeletal and connective tissue disorders	back pain	bone pain muscle spasms pain in extremity heaviness in extremities

System Organ Class	Common	Uncommon
Renal and urinary disorders		urinary tract infection
Reproductive system and breast disorders	breast discomfort ovarian cyst hot flushes uterine / vaginal bleeding including spotting	vaginal candidiasis vulvovaginal dryness genital discharge pelvic pain atrophic vulvovaginitis breast mass fibrocystic breast disease breast induration
General disorders and administration site conditions	asthenic conditions irritability	Oedema

4.9 Overdose

Acute toxicity studies performed with dienogest did not indicate a risk of acute adverse effects in case of inadvertent intake of a multiple of the daily therapeutic dose. There is no specific antidote. A daily intake of 20 - 30 mg dienogest (10 to 15 times higher dose than in Visanne) over 24 weeks of use was very well tolerated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: progestogens; ATC code: G03D

Dienogest is a nortestosterone derivative with no androgenic but rather an antiandrogenic activity of approximately one third of that of cyproterone acetate. Dienogest binds to the progesterone receptor of the human uterus with only 10% of the relative affinity of progesterone. Despite its low affinity to the progesterone receptor, dienogest has a strong progestogenic effect *in vivo*. Dienogest has no significant androgenic, mineralocorticoid or glucocorticoid activity *in vivo*.

Dienogest acts on endometriosis by reducing the endogenous production of oestradiol and thereby suppresses the trophic effects of estradiol on both the eutopic and ectopic endometrium. When given continuously, dienogest leads to a hypoestrogenic, hypergestagenic endocrine environment causing initial decidualization of endometrial tissue followed by atrophy of endometriotic lesions.

Data on efficacy:

Superiority of Visanne over placebo was demonstrated in a 3-months study including 198 patients with endometriosis. Endometriosis-associated pelvic pain was measured on a Visual Analog Scale (0-100 mm). After 3 months of treatment with Visanne a statistically significant difference compared to placebo ($\Delta = 12.3$ mm; 95%CI: 6.4 – 18.1; $p < 0.0001$) and a clinically meaningful reduction of pain compared to baseline (mean reduction = 27.4 mm \pm 22.9) were demonstrated.

After 3 months of treatment, reduction of endometriosis-associated pelvic pain by 50% or more without relevant increase of concomitant pain medication was achieved in 37.3% of patients on Visanne (placebo: 19.8%); a reduction of endometriosis-associated pelvic pain by 75% or more without relevant increase of concomitant pain medication was achieved in 18.6% of patients on Visanne (placebo: 7.3%).

The open-label extension to this placebo-controlled study suggested a continued improvement of endometriosis-associated pelvic pain for a treatment duration of up to 15 months.

The placebo controlled results were supported by the results obtained in a 6 months active-controlled study versus a GnRH agonist including 252 patients with endometriosis.

Three studies including a total of 252 patients who received a daily dose of 2 mg dienogest demonstrated a substantial reduction of endometriotic lesions after 6 months of treatment.

In a small study (n=8 per dose group), a daily dose of 1 mg dienogest has been shown to induce an anovulatory state after 1 month of treatment. Visanne has not been tested for contraceptive efficacy in larger studies.

Data on safety:

Endogenous estrogen levels are moderately suppressed during treatment with Visanne.

Currently, long-term data on bone mineral density (BMD) and risk of fractures in users of Visanne are not available. BMD was assessed in 21 patients before and after 6 months of treatment with Visanne and there was no reduction of mean BMD. In 29 patients treated with leuprorelin acetate (LA), a mean reduction of $4.04\% \pm 4.84$ was noted after the same period (Δ between groups = 4.29%; 95%CI: 1.93 – 6.66; $p < 0.0003$).

No significant changes of the mean values of standard laboratory parameters (including haematology, blood chemistry, liver enzymes, lipids and HbA1C) were observed during treatment with Visanne for up to 15 months (n=168).

5.2 Pharmacokinetic properties

- Absorption

Orally administered dienogest is rapidly and almost completely absorbed. Peak serum concentrations of 47 ng/ml are reached at about 1.5 hours after single ingestion. Bioavailability is about 91%. The pharmacokinetics of dienogest are dose-proportional within the dose range of 1 - 8 mg.

- Distribution

Dienogest is bound to serum albumin and does not bind to sex hormone binding globulin (SHBG) or corticoid binding globulin (CBG). 10 % of the total serum drug concentration is present as free steroid, 90 % is non-specifically bound to albumin.

The apparent volume of distribution (V_d/F) of dienogest is 40 l.

- Metabolism

Dienogest is completely metabolized by the known pathways of steroid metabolism, with the formation of endocrinologically mostly inactive metabolites. Based on in vitro and in vivo studies, CYP3A4 is the major enzyme involved in the metabolism of dienogest. The metabolites are excreted very quickly so that in plasma unchanged dienogest is the dominating fraction.

The metabolic clearance rate from serum Cl/F is 64 ml/min.

- Elimination

Dienogest serum levels decrease in two phases. The terminal disposition phase is characterized by a half-life of approximately 9-10 hours. Dienogest is excreted in form of metabolites which are excreted at a urinary to faecal ratio of about 3:1 after oral administration of 0.1 mg/kg. The half-life of urinary metabolites excretion is 14 hours. Following oral administration approximately 86% of the dose administered is eliminated within 6 days, the bulk of this amount excreted within the first 24 h, mostly with the urine.

- Steady-state conditions

Pharmacokinetics of dienogest are not influenced by SHBG levels. Following daily ingestion drug serum levels increase about 1.24 fold reaching steady-state conditions after 4 days of treatment. The pharmacokinetics of dienogest after repeated administration of Visanne can be predicted from single dose pharmacokinetics.

- Pharmacokinetics in Special Population

Visanne has not been studied specifically in renally impaired subjects.

Visanne has not been studied in subjects with hepatic impairment.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical data reveal no special risks for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and toxicity to reproduction. However, it should be borne in mind that sex steroids can promote the growth of certain hormone-dependent tissues and tumours.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Crospovidone
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Potato starch
Povidone K 25
Talc

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in the original packaging to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

The tablets are contained in blister packs consisting of green transparent films made of polyvinylidene chloride (PVDC) coated polyvinyl chloride (PVC) and metallic foils made of aluminum (mat side hot sealable).

Pack sizes:
28, 84 and 168 tablets

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

<to be completed nationally>

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

<to be completed nationally>

<{DD/MM/YYYY}> <{DD month YYYY}>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

製品概要

1. 製品の名称

Visanne 2 mg 錠

2. 組成

1 錠中にジェノゲスト 2 mg を含有。

添加物：1 錠中に乳糖水和物 62.8 mg を含有。

添加物の詳細な一覧は、6.1 項を参照。

3. 剤形

錠剤

白色～微黄白色、直径 7 mm の円形で、片面に「B」の文字を刻印した、縁が傾斜した扁平錠。

4. 臨床事項

4.1 適応

子宮内膜症

4.2 投与量及び投与方法

投与方法：

経口投与

投与量：

1 錠を 1 日 1 回、中断することなく、できれば同じ時刻に、必要ならば少量の液体と共に服用する。食事と無関係に服用することができる。

膣出血の発現と関係なく、錠剤は継続的に使用すること。ひとつのパックを終了すれば、中断することなく次のパックの服用を開始する。

子宮内膜症患者に Visanne を、15 ヶ月を超えて投与した経験はない。

Visanne の服用は、月経周期に無関係にいつでも開始することができる。

ホルモン性避妊法は Visanne 投与開始前に中止する必要がある。避妊が必要な場合は、非ホルモン性の避妊法（バリア法など）を使用すること。

錠剤を飲み忘れた場合の管理：

錠剤を飲み忘れた場合、嘔吐や下痢（錠剤服用後 3～4 時間以内）が発現した場合、Visanne の有効性は低下する可能性がある。1 回以上飲み忘れた場合、気が付いた時にすぐ 1 錠を服用し、翌日は通常の時刻に継続する。嘔吐又は下痢の場合も、吸収されない分を錠剤 1 錠で補充する。

特別な集団に関する追加情報

小児集団：

Visanne は初経発来前の小児に使用しないこと。青年期（初経から 18 歳）における Visanne の安全性及び有効性は確立されていない。

高齢者集団：

高齢者は Visanne の適応ではない。

肝障害患者：

重度の肝疾患を有する又は既往歴がある患者に対して Visanne は禁忌である（4.3 項を参照）。

腎障害患者：

腎障害患者に対して投与量調節の必要性を示すデータはない。

4.3 禁忌

他のプロゲステロゲン単味剤から得た情報に一部基づくが、以下に示したいずれかの条件に該当する場合は Visanne を使用してはならない。Visanne 使用中に、いずれかの条件が出現した場合、直ちに使用を中止すること。

- 静脈血栓塞栓症を有する患者
- 動脈及び心血管疾患の既往歴がある、又は現在有している患者（例えば、心筋梗塞、脳血管発作、虚血性心疾患）
- 血管障害を有する糖尿病がある患者
- 肝機能検査値が正常値に回復していない、重度の肝疾患を有する又は既往歴がある患者
- 肝腫瘍（良性又は悪性）を有する、又は既往歴がある患者
- 性ホルモン依存性悪性疾患の既往歴がある、又は疑われる患者

- 診断のつかない腔出血のある患者
- 有効成分又は添加物に対する過敏症の既往歴のある患者

4.4 特別な警告及び使用上の注意

Visanne はプロゲステロン単剤のひとつであるので、プロゲステロン単剤の特別な警告及び使用上の注意が Visanne の使用にも当てはまるとみなすことができる。ただし、警告及び使用上の注意のすべてが Visanne の臨床試験の各所見に基づいているとは限らない。

以下に述べる条件／危険因子のいずれかを有する、あるいは悪化の傾向を示す場合、Visanne の投与を開始又は継続する前に、個々のリスク／ベネフィット解析を行う。

- 重篤な子宮出血

例えば、子宮腺筋症又は子宮筋腫を有する女性において、子宮出血が Visanne の使用により悪化する可能性がある。出血が多量で持続する場合には、貧血（一部の症例では重度）を起こす可能性がある。貧血が発現した場合、Visanne の使用中止を考慮すること。

- 出血パターンの変化

Visanne を使用している患者の大部分において月経出血パターンの変化が認められる（4.8 項を参照）。

- 循環障害

疫学研究からは、プロゲステロン単剤と心筋梗塞又は脳血栓塞栓症のリスク増大の関連性に関するエビデンスはほとんど認められていない。心血管及び脳イベントのリスクはむしろ加齢、高血圧及び喫煙と関連している。高血圧を有する女性では、脳卒中のリスクがプロゲステロン単剤によってわずかに増強されるおそれがある。

統計学的に有意ではないが、一部の試験からプロゲステロン単剤の使用に伴って静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症）のリスクがわずかに増大する可能性があることが指摘されている。一般的に静脈血栓塞栓症（VTE）の危険因子としては、既往歴又は家族歴あり（同胞又は親に比較的若齢での発症）、年齢、肥満、長期不動化、大手術又は大きな外傷が認識されている。長期不動化の場合、Visanne の使用を中止することや（待機的手術の場合、少なくとも 4 週間前から中止）、完全な再可動開始後 2 週間が経過するまで投与を再開しないことが望ましい。

産褥期における血栓塞栓症のリスク増大を考慮すること。

動脈又は静脈の血栓性イベントの症状又はその疑いがある場合、すぐに投与を中止する。

- 腫瘍

54 件の疫学研究のメタアナリシスから、経口避妊薬（OC）、主としてエストロゲン・プロゲステロゲン合剤（COC）を現在使用中の女性では乳癌と診断される相対リスク（RR=1.24）がわずかに増加したことが報告された。混合型 OC（COC）使用中止後 10 年経過中に、過剰リスクは次第に消失する。40 歳以下の女性では乳癌はまれであるため、全般的な乳癌のリスクとの関連で、COC を現在使用中又は最近使用した者において乳癌と診断される過剰例数は小さい。プロゲステロゲン単剤使用者で乳癌と診断されるリスクは、おそらく COC と関連するリスクとほぼ同程度である。しかし、プロゲステロゲン単剤では、エビデンスを得た使用者集団がずっと小さいため、そのエビデンスは COC の場合ほど決定的なものではない。これらの試験からは、因果関係のエビデンスは示されていない。観察されたリスク増大のパターンは、OC 使用例における乳癌の早期診断、OC の生物学的作用、又は両者の複合によるものであると考えられる。OC 使用例で診断される乳癌は、OC 非使用例で診断される癌よりも臨床的に進行度が低い傾向を示した。

Visanne に含有されるのと同様のホルモン物質の使用例で、まれに良性肝腫瘍が、さらにまれに悪性肝腫瘍が報告されている。単発的に、これらの腫瘍が原因となり生命を脅かす腹腔内出血が発現した。重度の上腹部痛、肝腫大又は腹腔内出血徴候が Visanne 使用中の女性に生じた場合は、鑑別診断で肝腫瘍を考慮すること。

- 骨粗鬆症

骨粗鬆症のリスクが高い患者においては、Visanne 投与期間中に内因性エストロゲンレベルがやや低下するため、Visanne の投与開始前にそのリスクとベネフィットを注意深く評価すること（5.1 項を参照）。

- 他の病態

うつ病の既往歴を有する患者は注意深く観察し、うつ病が再発して重篤になった場合は、本剤を中止すること。

ジェノゲストは一般に正常血圧女性の血圧に影響を及ぼさないと考えられる。ただし、Visanne 使用中に臨床的に重大な高血圧が生じた場合は、Visanne の投与を中止し、高血圧の治療を行うことを勧める。

妊娠中又は過去の性ステロイドホルモン使用中に初発した胆汁うっ滞性黄疸及び／又はそう痒症が再発した場合は、Visanne の中止を必要とする。

ジェノゲストは末梢インスリン抵抗性及び耐糖能に対してわずかに影響を及ぼす可能性がある。糖尿病の女性、特に妊娠糖尿病の既往歴のある女性は、Visanne 使用中は注意深く観察すること。

一部で肝斑が発現することがあり、特に妊娠性肝斑の既往歴のある女性で発現する。肝斑の発現傾向がある女性は、Visanne 使用中の日光曝露や紫外線照射を避けること。

プロゲストーゲン単味の避妊薬の使用者に生じる妊娠は、混合型経口避妊薬の使用者の妊娠と比べて異所性妊娠となる可能性が高い。そのため、子宮外妊娠又は卵管障害の既往歴のある女性は、有益性と危険性を慎重に比較検討してから Visanne の使用を決定すること。

持続卵胞（機能性卵胞嚢胞と呼ばれることが多い）が、Visanne 使用中に生じることがある。これらの卵胞のほとんどは無症候性であるが、一部は骨盤痛を伴うことがある。

- 乳糖

Visanne 錠は 1 錠当たり 62.8 mg の乳糖水和物を含有する。まれな遺伝性障害であるガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を有し、乳糖非含有食を摂取している患者に対しては、Visanne に含有される量を考慮に入れること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

- 他の薬剤が Visanne に及ぼす影響

- 個々の酵素-誘導剤又は阻害剤 (CYP3A4)

ジェノゲストを含めてプロゲストーゲンは腸管粘膜及び肝臓に局在するチトクロム P450 3A4 系 (CYP3A4) によって主に代謝される。そのため、CYP3A4 の誘導剤又は阻害剤がプロゲストーゲンの薬物代謝に影響を及ぼす可能性がある。

酵素誘導による性ホルモンのクリアランス増大が Visanne の治療効果を低下させて、子宮出血プロファイルの変化など望ましくない作用をもたらす可能性がある。

酵素阻害による性ホルモンのクリアランス低下が、ジェノゲストへの曝露を増大させて、望ましくない作用をもたらす可能性がある。

- 酵素誘導特性を有する物質

ミクロソーム酵素 (チトクロム P450 酵素など) を誘導し、性ホルモンのクリアランス増大をもたらすことのある薬剤 (例えば、フェニトイン、バルビツール酸系、ピリミドン、カルバマゼピン、リファンピシン、さらにまたおそらく oxcarbazepine、トピラメート、トピラマート、felbamate、グリセオフルビン、ネビラピン及びセントジョーンズワート [セイヨウオトギリソウ] 含有製品) と相互作用を起こすことがある。

最大酵素誘導は一般に 2~3 週間はみられないが、治療中止後少なくとも 4 週間持続する可能性がある。

CYP 3A4 誘導剤リファンピシンの作用が健康閉経後女性で検討された。リファンピシンとエストラジオール吉草酸エステル／ジェノゲスト錠の併用により、ジェノゲスト及びエストラジオールの定常状態濃度及び全身曝露量の著しい低下を招いた。定常状態におけるジェノゲスト及びエストラジオールの全身曝露量は AUC (0-24h) による測定で、それぞれ 83%及び44%低下した。

- 酵素阻害特性を有する物質

アゾール系抗真菌薬（例えば、ケトコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール）、シメチジン、ベラパミル、マクロライド系（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン及びロキシスロマイシン）、ジルチアゼム、プロテアーゼ阻害剤（例えば、リトナビル、サキナビル、インジナビル、ネルフィナビル）、抗うつ薬（例えば、nefazodone、フルボキサミン、fluoxetine）などの CYP3A4 阻害剤であることが既知の薬剤、及びグレープフルーツジュースは、プロゲストーゲンの血漿中濃度を増加させ、望ましくない作用をもたらす可能性がある。

CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール、エリスロマイシン）がエストラジオール吉草酸エステル／ジェノゲストの併用に及ぼす影響を検討した試験において、定常状態のジェノゲスト血漿中濃度が増加した。強力な阻害剤であるケトコナゾールとの併用は、ジェノゲストの定常状態における AUC (0-24h) を 186%増加させた。中等度阻害剤であるエリスロマイシンと併用した時は、ジェノゲストの定常状態における AUC (0-24h) を 62%増加させた。これらの相互作用の臨床的関連性は不明である。

• ジェノゲストが他の薬剤に及ぼす影響

In vitro 阻害試験の結果から、ジェノゲストとチトクロム P450 酵素を介する他の薬剤の代謝との臨床的に問題となる相互作用はおそらくないと考えられる。

注意：起こり得る相互作用を確認するために、併用薬の処方情報を参照すること。

• 食事との相互作用

標準高脂肪食は Visanne のバイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。

• 臨床検査

プロゲストーゲンの使用は、肝臓、甲状腺、副腎及び腎機能の生化学的パラメータ、(担体)蛋白質の血漿中濃度（例えばコルチコステロイド結合グロブリン及び脂質／リポ蛋白画分）、炭水化物代謝パラメータ及び血液凝固及び線溶パラメータを含めて、ある種の臨床検査の結果に影響を及ぼす可能性がある。変動は一般に検査値の正常範囲内に留まっていた。

4.6 妊娠及び授乳

妊娠

妊婦におけるジェノゲストの使用に関するデータは限られている。

動物実験では、生殖毒性に関して直接的や間接的な悪影響は示されていない（5.3項を参照）。

妊娠中に子宮内膜症を治療する必要はないため、妊婦に Visanne を投与しないこと。

授乳

授乳中の Visanne の投与は推奨されていない。

ジェノゲストがヒトの乳汁に移行するかどうかは不明である。動物実験データからラットの乳汁へのジェノゲストの移行が示されている。

授乳を中止するか Visanne の投与を控えるかは、乳児に対する授乳の有益性と授乳婦に対する投与の有益性を考慮に入れて決定しなければならない。

受胎能

利用可能なデータに基づくと、Visanne の投与中は、大部分の患者で排卵が阻害される。しかし、Visanne は避妊薬ではない。

避妊が必要な場合、非ホルモン性の避妊法を使用すること（4.2項を参照）。

利用可能なデータに基づくと、月経周期は、Visanne の投与中止後 2 ヶ月以内に正常に戻る。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

ジェノゲスト含有製剤の使用者において、運転及び機械操作能力への影響は認められていない。

4.8 望ましくない作用

望ましくない作用は Visanne 投与開始後 1 ヶ月間にみられることが多く、投与継続に伴って軽減する。膣小出血、不正子宮出血又は無月経などの出血パターンの変化がみられることがある。次のような望ましくない作用が Visanne の使用者で報告されている。

Visanne 投与下の望ましくない作用のうち最も報告頻度が高かったのは、頭痛（9.0%）、乳房不快感（5.4%）、抑うつ気分（5.1%）及びざ瘡（5.1%）であった。

また、Visanne 投与患者の大部分で、月経出血パターンの変化がみられる。月経出血パターンは患者日誌を用いて体系的に評価し、WHO の 90 日標準月経周期を用いて評価した。Visanne 投与

の最初の 90 日間に、以下の出血パターンが観察された (n=290、100%) : 無月経 (1.7%)、稀発月経 (27.2%)、頻発月経 (13.4%)、不正子宮出血 (35.2%)、過長月経 (38.3%)、正常月経、すなわち先の分類に入らないもの (19.7%)。第 4 標準月経周期に、以下の出血パターンが観察された (n=149、100%) : 無月経 (28.2%)、稀発月経 (24.2%)、頻発月経 (2.7%)、不正子宮出血 (21.5%)、過長月経 (4.0%)、正常月経、すなわち先の分類に入らないもの (22.8%)。月経出血パターンの変化は、患者から副作用としてまれに報告された (副作用の表を参照)。

報告された Visanne による副作用 (ADR) の頻度を、MedDRA 器官別分類 (MedDRA SOC) に従って下記の表に要約する。各頻度グループ内で、望ましくない作用を頻度の高いものから順に記載する。頻度が 1/100 以上 1/10 未満の場合をよくみられる症状とし、1/1000 以上 1/100 未満の場合をまれにみられる症状とする。頻度は、332 例 (100%) を含む 4 件の臨床試験の併合データに基づく。

表 1. 副作用、第 III 相臨床試験、N=332

器官別分類	よくみられる症状	まれにみられる症状
血液およびリンパ系障害		貧血
代謝および栄養障害	体重増加	体重減少 食欲亢進
精神障害	抑うつ気分 睡眠障害 神経過敏 リビド消失 気分変化	不安 うつ病 気分動揺
神経系障害	頭痛 片頭痛	自律神経失調 注意力障害
眼障害		眼乾燥
耳および迷路障害		耳鳴
心臓障害		詳細不明の循環系の障害 動悸
血管障害		低血圧
呼吸器、胸部および縦隔障害		呼吸困難
胃腸障害	悪心 腹痛 鼓腸 腹部膨満 嘔吐	下痢 便秘 腹部不快感 胃腸の炎症 歯肉炎

器官別分類	よくみられる症状	まれにみられる症状
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡 脱毛症	皮膚乾燥 多汗症 そう痒症 男性型多毛症 爪破損 頭部秕糠疹 皮膚炎 毛髪成長異常 光線過敏性反応 色素沈着障害
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	骨痛 筋痙縮 四肢痛 四肢重感
腎および尿路障害		尿路感染
生殖系および乳房障害	乳房不快感 卵巣嚢胞 ほてり 腔小出血を含む子宮／ 腔出血	腔カンジダ症 外陰腔乾燥 性器分泌物 骨盤痛 萎縮性外陰腔炎 乳房腫瘍 線維嚢胞性乳腺疾患 乳房硬結
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症 易刺激性	浮腫

4.9 過量投与

ジェノゲストの急性毒性試験からは、1日治療量の数倍量を不注意により摂取した場合に、急性有害作用発生のリスクは指摘されなかった。特異的解毒薬はない。1日20～30 mgのジェノゲスト（Visanneの1日量の10～15倍）の24週間にわたる使用は極めて良好な忍容性を示した。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：プロゲストーゲン；ATCコード：G03D

ジェノゲストはノルテストステロン誘導体で、アンドロゲン活性を示さず、むしろシプロテロン酢酸塩の約3分の1の抗アンドロゲン活性を示す。ジェノゲストはヒト子宮のプロゲステロン受容体と結合するが、プロゲステロンの相対親和性の10%に過ぎない。プロゲステロン受容体との親和性が低いにもかかわらず、ジェノゲストは*in vivo*において強力なプロゲストーゲン作用を

示した。また、*in vivo* において著しいアンドロゲン、ミネラルコルチコイド及びグルココルチコイド活性を示さなかった。

ジェノゲストは正所性及び異所性子宮内膜の両者で、エストラジオールの体内産生を減少させてエストラジオールの栄養作用を抑制することによって、子宮内膜症に作用する。連続投与した時、ジェノゲストは低エストロゲン、高黄体ホルモン性の内分泌環境をもたらし、子宮内膜組織の初期脱落膜化を引き起こしたのち、子宮内膜病変を萎縮させる。

有効性に関するデータ：

Visanne のプラセボに対する優越性が、子宮内膜症患者 198 例を含む 3 ヶ月の試験から実証された。子宮内膜症関連骨盤痛は、視覚的アナログ尺度 (0~100 mm) で測定した。Visanne を 3 ヶ月間投与した後に、プラセボと比較した場合の統計学的有意差 ($\Delta=12.3$ mm、95%CI: : 6.4~18.1、 $p<0.0001$) 及びベースラインと比較した場合の臨床的に有意な疼痛の軽減 (平均軽減 = 27.4 mm \pm 22.9) が実証された。

3 ヶ月間の投与後、Visanne 群の 37.3% (プラセボ群 : 19.8%) の患者で、併用鎮痛剤を増量せずに、子宮内膜症関連骨盤痛が 50%以上軽減され、Visanne 群の 18.6% (プラセボ群 : 7.3%) の患者で、併用鎮痛剤を増加せずに、子宮内膜症関連骨盤痛が 75%以上軽減された。

このプラセボ対照試験に対する非盲検継続投与試験から、15 ヶ月間に及ぶ投与期間にわたって、子宮内膜症関連骨盤痛の継続した改善が示された。

プラセボ対照試験の結果は、子宮内膜症患者 252 例を含む GnRH アゴニストに対する 6 ヶ月間の実薬対照試験から得られた結果によって裏付けられた。

1 日 2 mg のジェノゲストを投与された総症例 252 例の 3 件の試験から、投与 6 ヶ月後における子宮内膜病変の大幅な減少が実証された。

少数例の試験 (投与群当たり $n=8$) であるが、ジェノゲスト 1 日量 1 mg が投与 1 ヶ月後に無排卵状態を誘発することが示されている。大規模試験における Visanne の避妊効果の検討は行われていない。

安全性に関するデータ：

Visanne 投与期間中に、内因性エストロゲンレベルはやや抑制された。

現在のところ、Visanne 使用者における骨密度 (BMD) 及び骨折のリスクに関する長期データはない。21 例において Visanne の投与前と投与 6 ヶ月後に BMD を評価したが、平均 BMD の低下は認められなかった。リユープロレリン酢酸塩 (LA) を投与された 29 例において同期間後に、 $4.04\% \pm 4.84$ (群間差 $\Delta=4.29\%$ 、95%CI : 1.93~6.66、 $p<0.0003$) の平均軽減が認められた。

15 ヶ月までの Visanne 投与期間中に、標準的な臨床検査パラメータの平均値（血液学的検査、血液生化学的検査、肝酵素、脂質、HbA1c を含む）の重大な変化は認められなかった（n=168）。

5.2 薬物動態学的特性

• 吸収

経口投与したジェノゲストは速やかに、ほぼ完全に吸収される。単回投与後約 1.5 時間で、最高血清中濃度 47 ng/mL に到達する。バイオアベイラビリティは約 91% である。ジェノゲストの薬物動態は用量範囲 1~8 mg では用量に比例している。

• 分布

ジェノゲストは血清アルブミンと結合し、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）及びコルチコイド結合グロブリン（CBG）とは結合しない。総血清中薬物濃度の 10% が遊離ステロイドとして存在し、90% はアルブミンと非特異的に結合している。

ジェノゲストの見かけ上の分布容積（ V_d/F ）は 40 L である。

• 代謝

ジェノゲストは既知のステロイド代謝経路によって完全に代謝され、内分泌的にほとんど不活性の代謝物が生成される。*In vitro* 及び *in vivo* 試験によると、CYP3A4 がジェノゲストの代謝に関与する主たる酵素である。代謝物は極めて急速に排泄されるため、血漿中未変化体ジェノゲストが主成分である。

血清 Cl/F からの代謝クリアランス速度は 64 mL/min である。

• 排泄

ジェノゲストの血清中濃度は二相性に低下する。終末相は半減期約 9~10 時間を特徴とする。ジェノゲストは代謝物の形で排泄され、0.1 mg/kg を経口投与後の尿中对糞中排泄比は約 3 : 1 である。尿中代謝物排泄の半減期は 14 時間である。経口投与した時、投与量の約 86% が 6 日以内に消失し、消失量の大部分が投与開始 24 時間以内に、尿と共にほとんど排泄される。

• 定常状態

ジェノゲストの薬物動態は SHBG レベルの影響を受けない。連日投与後、血清中薬物濃度は投与 4 日後に約 1.24 倍増加し、定常状態に到達する。Visanne を反復投与後のジェノゲストの薬物動態は単回投与薬物動態から予測可能である。

- 特別な集団における薬物動態

Visanne は特に腎障害患者において検討されていない。

Visanne は肝障害患者において検討されていない。

5.3 非臨床安全性データ

反復投与毒性、遺伝毒性、癌原性、及び生殖毒性についての従来からの試験に基づいた非臨床データから、ヒトに対する特別なリスクがないことが明らかになった。ただし、性ステロイドはある種のホルモン依存性組織及び腫瘍の成長を促進する可能性があることに留意すること。

6. 製剤学的事項

6.1 添加物一覧

クロスポビドン

乳糖水和物

ステアリン酸マグネシウム

結晶セルロース

バレイショデンプン

ポビドン K25

タルク

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期限

5年

6.4 保管のための特別対策

オリジナルの包装に遮光して保管すること。

6.5 容器の材質及び内容物

錠剤は、緑色の透明なポリ塩化ビニリデン (PVDC) でコーティングしたポリ塩化ビニル (PVC) 製フィルム及びアルミニウム箔からなるブリスターパックに包装されている (つや消し面が熱溶着可能)。

包装サイズ：

28、84 及び 168 錠

必ずしもすべての包装サイズを販売しない。

6.6 廃棄のための特別対策

特別な要件はない。

7. 販売承認保有者

<国ごとに記入する>

8. 販売承認番号

9. 初回承認取得／承認改訂年月日

<国ごとに記入する>

< {日／月／年} > < {日／月／年} >

10. 本文書の改訂年月日

{月／年}