

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

1.8 添付文書（案）^{注)}

持田製薬株式会社

注) 最新の添付文書を参照すること。

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に示した。なお、臨床試験では対象疾患名を子宮腺筋症として実施したが、効能・効果については「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」とした。

※※ 201x年x月改訂(第6版)

※ 2013年5月改訂

日本標準商品分類番号

872499

※※ 子宮内膜症治療剤・子宮腺筋症に伴う疼痛改善治療剤
処方箋医薬品^{注)}

ディナゲスト錠 1mg

DINAGEST Tab.1mg

(ジエノゲスト・フィルムコーティング錠)

貯 法：遮光、室温保存

使用期限：外箱に表示

注)注意 一医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21900AMX01752000
葉価収載	2007年12月
販売開始	2008年1月
効能追加	201x年x月
国際誕生	2007年10月

※※

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 診断のつかない異常性器出血のある患者[類似疾患(悪性腫瘍等)のおそれがある。]
- 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人(「妊娠・産婦・授乳婦等への投与」の項(1)参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 高度の子宮腫大又は重度の貧血のある患者[出血症状が増悪し、大量出血を起こすおそれがある。]('臨床成績'の項2. 参照)

【組成・性状】

販売名	ディナゲスト錠1mg
成分・含量	1錠中 ジエノゲスト 1mg
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、部分アルファー化デンプン、デンブングリコール酸ナトリウム
色調・剤形	白色・フィルムコーティング錠
外形(mm)	
重量(mg)	106
識別コード	M0235

※※ 【効能・効果】

- 子宮内膜症
- 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

【用法・用量】

通常、成人にはジエノゲストとして1日2mgを2回に分け、月経周期2~5日目より経口投与する。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期2~5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。

【使用上の注意】

※※ 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 子宮筋腫のある患者[出血症状が増悪し、まれに大量出血を起こすおそれがある。]
- うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患

者[更年期障害様のうつ症状があらわれるおそれがある。]

- 肝障害のある患者[代謝能の低下により、本剤の作用が增强することがある。]

※※ 2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与に際しては、類似疾患(悪性腫瘍等)との鑑別に留意し、投与中に腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。
- 卵巣チョコレート嚢胞は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、定期的に画像診断や腫瘍マーカー等の検査を行い、患者の状態に十分注意すること。
- 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。
- 本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血の程度には個人差があり、投与中に出血が持続する場合や一度に大量の出血が生じる場合もあるので、以下の点に注意すること。
 - 患者にはあらかじめ十分に説明し、出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、医師へ相談するよう指導すること。
 - 貧血のある患者では、必要に応じて本剤投与前に貧血の治療を行うこと。
 - 不正出血が認められた場合には必要に応じて血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。
 - 子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験において、子宮腺筋症又は子宮筋腫を合併する患者での貧血の発現率は、合併しない患者と比較して高い傾向が認められている。
- 本剤を長期投与する場合には以下の点に注意すること。
 - 不正出血が持続的に認められている患者は、類似疾患(悪性腫瘍等)に起因する出血との鑑別に留意し、定期的に画像診断等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。また、必要に応じ細胞診等の病理学的検査の実施を考慮すること。
 - 本剤の1年を超える投与における有効性及び安全性は確立していないので、1年を超える投与は治療上必要と判断される場合にのみ行い、定期的に臨床検査(血液検査、骨塩量検査等)等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。
- 本剤の投与により更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察すること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される（「薬物動態」の項参照）。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール 等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（本剤とクラリスロマイシンの併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ単独投与時の20%及び86%増加した。）	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素であるCYP3A4を阻害することによると考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン 等	本剤の血中濃度が低下することにより本剤の有効性が減弱するおそれがある。	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素であるCYP3A4を誘導することによると考えられる。
卵胞ホルモン含有製剤 エストラジオール誘導体 エストリオール誘導体結合型エストロゲン製剤 等	本剤の効果が減弱する可能性がある。	子宮内膜症はエストロゲン依存性の疾患であることから、卵胞ホルモン含有製剤の投与により本剤の治療効果が減弱する可能性がある。
黄体ホルモン含有製剤 プロゲステロン製剤 メドロキシプロゲステロン酢酸エチル製剤 ノルエチスチロン製剤 ジドロゲステロン製剤 等	プロゲステロン作用が増強する可能性がある。	ともにプロゲステロン受容体に対するアゴニスト活性を示すことから、プロゲステロン作用が相加的に増強する可能性がある。

※※ 4. 副作用

●子宮内膜症

子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（5試験）において、総症例528例中、409例（77.5%）に副作用が認められている。その主なものは不正出血（60.6%）、ほてり（16.3%）、頭痛（13.6%）、恶心（6.6%）等であった。（承認時）

製造販売後調査において、総症例2,870例中、1,242例（43.3%）に副作用が認められている。その主なものは不正出血（34.6%）、ほてり（2.6%）、頭痛（2.1%）、恶心（1.4%）等であった。（第7回安全性定期報告時）

●子宮筋症に伴う疼痛の改善

子宮筋症患者を対象とした国内臨床試験（4試験）において、総症例316例中、311例（98.4%）に副作用が認められている。その主なものは不正出血（96.8%）、ほてり（6.3%）、頭痛（4.1%）、貧血（3.5%）、倦怠感（3.5%）等であった。（効能追加時）

（1）重大な副作用

1) 重篤な不正出血（1%未満）、重度の貧血（1%未満）

本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、必要に応じて血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。

2) アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）

アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹、瘙痒感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、めまい、抑うつ	動悸、不安、不眠、発汗	
子宮	不正出血		腹痛
乳房	乳房緊満感	乳房痛、乳汁分泌	
皮膚		痤瘡、外陰部かぶれ・かゆみ ^{注2)} 、皮膚乾燥、脱毛	
精神神経系		傾眠、いらいら感、しびれ感、片頭痛	
過敏症 ^{注3)}		発疹、瘙痒感等	
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP・ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常		
消化器	悪心、腹痛	嘔吐、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感、口内炎	
血液	貧血	白血球減少	
筋骨格系		背部痛、肩こり、骨塞性低下、関節痛	
その他	倦怠感	疲労、体重増加、浮腫、コレステロール上昇、発熱、血糖値上昇、耳鳴	

発現頻度は、承認時（子宮内膜症及び子宮筋症に伴う疼痛の改善）までの臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。

注1) 製造販売後の自発報告等に基づく記載のため頻度不明。

注2) 不正出血の持続により、このような症状があらわれることがある。

注3) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

（1）妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット、ウサギ）において、受胎阻害、胚死亡率の増加及び流産等が認められている。]

（2）授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが報告されている。]

※※ 6. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
- (2) 最大骨塩量に達していない患者については、本剤投与による骨密度の減少の可能性や将来的な骨粗鬆症等の発症リスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること（12歳～18歳を対象とした海外臨床試験において、本剤52週間投与後の骨密度変化率は-1.2%であった）¹¹⁾。

7. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

【薬物動態】

1. 吸収

(1) 単回投与

健康成人女性に本剤0.5mg、1mg、2mgを単回経口投与^{*}したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、血漿中濃度は、投与後0.9～1.3時間で最高血漿中濃度に達した。Cmax及びAUC_{0-∞}は用量に依存して増大し、半減期は6.65～7.66時間であった²⁾。

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2α} (hr)	t _{1/2β} (hr)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)
0.5mg	17.5±2.2	0.9±0.2	0.749±0.201	7.06±1.00	154.9±34.2
1mg	34.7±3.1	1.3±0.6	0.772±0.364	6.65±1.49	320.4±56.7
2mg	76.1±14.6	1.2±0.4	0.580±0.209	7.66±1.22	695.1±114.2

(Mean±S. D., n=6)

(2) 反復投与

健康成人女性に本剤0.5mg、1mg、2mgを1日2回12時間毎に11回（6日間）反復経口投与^{*}したところ、血漿中濃度は投与回数に従い徐々に上昇し、いずれの用量においても投与回数6回ではほぼ定常状態に達した^{3,4)}。本剤1mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりである³⁾。

反復投与時(1mg×2回/日)の薬物動態パラメータ

投与回数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2β} (hr)	AUC ^{注)} (ng · hr/mL)
1回目	28.0±3.2	2.1±0.9	8.56±1.91	313.5±29.2
11回目	42.9±2.7	2.7±0.5	12.44±3.17	341.2±31.5

(Mean±S. D., n=6)

注)1回目のAUCは無限大時間まで外挿した値。11回目は投与12時間後までの値。

また、子宮内膜症患者134例に本剤1日2mgを2回に分け16週間又は24週間経口投与したときのC_{max}及びAUC_{0-∞}の推定値はそれぞれ42.3ng/mL、393.9ng · hr/mLであった⁵⁾。

* : 本剤の承認された用法・用量は「1日2mgを2回に分け経口投与」である。

2. 代謝・排泄

- (1) 健康成人女性に本剤2mgを単回経口投与^{*}した場合、尿中に未変化体は検出されず、尿中の代謝物として主に水酸化体及びグルクロン酸抱合体が排泄された²⁾。
- (2) ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験の結果より、本剤の代謝には、主にCYP3A4が関与すると考えられた^{6,7)}。また、健康成人女性に本剤2mgを1日2回、計11回（6日間）反復経口投与^{*}したときの定常状態におけるC_{max}の368倍の濃度（100 μmol/L）においても、本剤はCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4活性をほとんど阻害しなかった^{8,9)}。

* : 本剤の承認された用法・用量は「1日2mgを2回に分け経口投与」である。

3. 相互作用

健康成人女性10例にクラリスロマイシン200mgを1日2回、3日間経口投与し、翌日、本剤1mgとクラリスロマイシン200mgを1回併用したとき、本剤のC_{max}及びAUC_{0-∞}は本剤1mg単独投与时に比し、

それぞれ1.20倍、1.86倍に上昇した¹⁰⁾。

4. 血漿蛋白結合率(in vitro)

健康成人女性の血漿を用いたin vitro試験における本剤(100ng/mL)の蛋白結合率は94.5%であった¹¹⁾。結合蛋白質は主にアルブミンと考えられた¹²⁾。

【臨床成績】

1. 子宮内膜症

(1) 二重盲検比較試験(24週間投与)

月経時の自覚症状、月経時以外の自覚症状、他覚所見の全てを有する子宮内膜症患者を対象とした二重盲検比較試験(24週間投与)における本剤の「全般改善度(投与終了時)」の「改善」以上の改善率は78.1% (100/128) であった。また、本剤の「月経時以外の自覚症状の概括改善度(投与終了時)」の「改善」以上の改善率は80.5% (103/128)、「他覚所見の概括改善度(投与終了時)」の「改善」以上の改善率は78.1% (100/128)、「月経時の自覚症状の概括改善度(再来月経終了時)」の「改善」以上の改善率は63.3% (81/128) であった¹³⁾。

(2) 長期投与試験(52週間投与)

月経時の自覚症状、月経時以外の自覚症状、他覚所見の全てを有する子宮内膜症患者を対象とした長期投与試験(52週間投与)における本剤の「全般改善度」の「改善」以上の改善率は投与24週、投与52週で各々72.5% (95/131)、90.6% (106/117) であった。また、本剤の「月経時以外の自覚症状の概括改善度」の「改善」以上の改善率は投与24週、投与52週で各々77.9% (102/131)、84.6% (99/117)、「他覚所見の概括改善度」の「改善」以上の改善率は投与24週、投与52週で各々78.6% (103/131)、94.9% (111/117)、「月経時の自覚症状の概括改善度(再来月経終了時)」の「改善」以上の改善率は65.9% (89/135) であった¹⁴⁾。

※※ 2. 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験(16週間投与)

子宮腺筋症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験)では、「子宮体部の最大径が10cm(新生児頭大)以上又は子宮筋層最大厚4cm以上の患者」及び「ヘモグロビン値8.0g/dL未満の患者」を除外し、「ヘモグロビン値8.0g/dL以上11.0g/dL未満の患者」は本剤投与前に貧血に対する治療を実施し、ヘモグロビン値11.0g/dL以上に改善した症例のみを登録した。後期第Ⅱ相試験において、本剤の疼痛スコア変化量(平均値±標準偏差)は-3.1±1.7(51例)であり、プラセボ群の-1.4±2.2(53例)に対する優越性が検証された(p<0.001、投与前の疼痛スコアを共変量とした共分散分析)¹⁵⁾。さらに、第Ⅲ相試験において、本剤の疼痛スコア変化量は-3.8±1.9(34例)であり、プラセボ群の-1.4±1.8(33例)に対する優越性が再現された(p<0.001、投与前の疼痛スコアを共変量とした共分散分析)¹⁶⁾。

(2) 長期投与試験(52週間投与)

子宮腺筋症患者を対象とした長期投与試験(52週間投与)において、本剤の疼痛スコア変化量は、投与24週時に-3.4±1.8(122例)、投与52週時に-3.8±1.5(118例)であった¹⁷⁾。

【薬効薬理】

※※ 1. 作用機序

本剤はプロゲステロン受容体に対する選択的なアゴニスト作用を示し、卵巣機能抑制及び子宮内膜細胞の増殖抑制により子宮内膜症に対する有効性及び子宮腺筋症に伴う疼痛の改善を示すと考えられる。

2. ステロイドホルモン受容体に対する作用

(1) 受容体アゴニスト活性

ヒトステロイドホルモン受容体遺伝子を導入した細胞を用いたin vitro試験で、プロゲステロン受容体に対する選択的なアゴニスト活性を示した^{18~21)}。

(2) プロゲステロン作用

ラット及びウサギを用いたin vivo試験において、子宮に対してプロゲステロン作用を示した^{22~24)}。一方、アンドロゲン作用²⁵⁾、グルココルチコイド作用²⁶⁾及びミネラルコルチコイド作用²⁷⁾は示さなかった。

※※ 3. 卵巣機能抑制作用

(1) 健康成人女性

健康成人女性に本剤1日2mgを21日間経口投与したとき、通常の月経周期にみられる血清中エストラジオール及びプロゲステロン濃度の上昇の抑制、血清中LH及びFSH濃度の一過性の上

昇の消失が認められた²⁸⁾。

(2) 子宮内膜症患者

子宮内膜症患者に本剤1日1~4mgを16~24週間経口投与^{*}したとき、血清中エストラジオール濃度は用量の増量に伴い低値を示した。また、本剤1日1~4mg^{*}で、血清中プロゲステロン濃度は全例で卵胞期の基準値以下であり、排卵抑制が示唆された²⁹⁾。

(3) 子宮腺筋症患者

子宮腺筋症患者に本剤1日1mg、2mg又はプラセボを16週間経口投与^{*}したとき、血清中エストラジオール濃度は用量の増量に伴い低値を示した¹⁵⁾。また、本剤1日2mgで血清中エストラジオール濃度はプラセボに比し低値であり、血清中エストラジオール濃度抑制作用が認められた¹⁰⁾。

* : 本剤の承認された用法・用量は「1日2mgを2回に分け経口投与」である。

4. 子宮内膜への作用

(1) 子宮内膜細胞の増殖抑制作用

ヒト子宮内膜間質細胞を用いた *in vitro* 試験で、細胞増殖の抑制が認められた³⁰⁾。

(2) 子宮内膜の偽脱落膜化

子宮内膜症患者を対象とした臨床薬理試験で、本剤1日2mgを16週間経口投与したとき、本剤のプロゲステロン作用による子宮内膜の偽脱落膜化が認められた³¹⁾。

5. 実験的子宮内膜症に対する効果

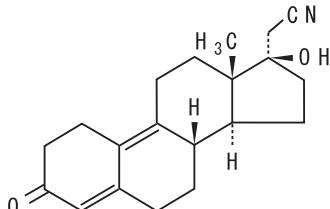
ラット³²⁾及びウサギ³³⁾を用いた実験的子宮内膜症の試験で、移植子宮内膜片の体積縮小あるいは重量の増加抑制がみられ、子宮内膜症に対する治療効果が示唆された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ジエノゲスト (Dienogest)

化学名：17-Hydroxy-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4, 9-diene-21-nitrile

構造式：



分子式：C₂₀H₂₅N₀₂

分子量：311.42

性状：ジエノゲストは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：210~218°C

【包装】

PTP：100錠

※※【主要文献】

- 1) Merz, M. et al. : J. Endometr. Pelvic Pain Disord. 7(Suppl. 1), 71 (2015)
- 2) 持田製薬社内資料(第I相試験－単回投与試験－)
- 3) 持田製薬社内資料(第I相試験－反復投与試験－)
- 4) 持田製薬社内資料(第I相試験－反復投与追加試験－)
- 5) 持田製薬社内資料(臨床薬物動態試験－子宮内膜症患者を対象とした母集団薬物動態解析－)
- 6) 持田製薬社内資料(薬物動態試験－代謝に関与するCYP分子種の検討(1)－)
- 7) 持田製薬社内資料(薬物動態試験－代謝に関与するCYP分子種の検討(2)－)
- 8) 持田製薬社内資料(薬物動態試験－CYP分子種に対する阻害作用の検討(1)－)
- 9) 持田製薬社内資料(薬物動態試験－CYP分子種に対する阻害作用の検討(2)－)
- 10) 持田製薬社内資料(臨床薬物動態試験－クラリスロマイシン併用の薬物相互作用－)
- 11) 持田製薬社内資料(薬物動態試験－ヒト血漿たん白結合(1)－)
- 12) 持田製薬社内資料(薬物動態試験－ヒト血漿たん白結合(2)－)
- 13) 原田 省他：薬理と治療 36(2), 129 (2008)
- 14) 持田製薬社内資料(長期投与試験－子宮内膜症患者における長期投与の有効性および安全性の検討－)
- 15) 持田製薬社内資料(子宮腺筋症患者を対象とした後期第II相試験)
- 16) 持田製薬社内資料(子宮腺筋症患者を対象とした第III相試験)
- 17) 持田製薬社内資料(子宮腺筋症患者を対象とした長期投与試験)
- 18) 持田製薬社内資料(薬理試験－ヒトプロゲステロン・アンドロゲンおよびグルココルチコイド受容体に対するアゴニスト活性の検討－)
- 19) 持田製薬社内資料(薬理試験－ヒトエストロゲン受容体に対するアゴニスト活性の検討－)
- 20) 持田製薬社内資料(薬理試験－ヒトミネラルコルチコイド受容体に対するアゴニスト活性およびアンタゴニスト活性の検討－)
- 21) 持田製薬社内資料(薬理試験－ヒトアンドロゲンおよびグルココルチコイド受容体に対するアンタゴニスト活性の検討－)
- 22) 持田製薬社内資料(薬理試験－エストロゲンを投与したラットの子宮重量增加に及ぼす影響－)
- 23) 持田製薬社内資料(薬理試験－エストロゲンを投与したラットにおける子宮重量增加抑制作用の機序検討－)
- 24) 持田製薬社内資料(薬理試験－ウサギ子宮腺の発達に及ぼす影響(McPhail試験)－)
- 25) 持田製薬社内資料(薬理試験－ラットを用いたアンドロゲン作用の検討－)
- 26) 持田製薬社内資料(薬理試験－ラットを用いたグルココルチコイド作用の検討－)
- 27) 持田製薬社内資料(薬理試験－ラットを用いたミネラルコルチコイド作用の検討－)
- 28) 持田製薬社内資料(臨床薬理試験－健康成人女性におけるホルモン動態試験－)
- 29) 持田製薬社内資料(臨床薬理試験－子宮内膜症患者におけるホルモン動態試験－)
- 30) 持田製薬社内資料(薬理試験－ヒト子宮内膜間質細胞の増殖に及ぼす影響－)
- 31) Irahara, M. et al. : Reprod. Med. Biol. 6(4), 223 (2007)
- 32) 持田製薬社内資料(薬理試験－ラット子宮内膜自家移植モデルにおける有効性－)
- 33) 持田製薬社内資料(薬理試験－ウサギ子宮内膜自家移植モデルにおける有効性－)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 TEL 160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522
FAX 03-5229-3955

S8D

製 造 販 売 元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

※ 201x年x月改訂(第2版)

2014年8月作成

※ 子宮内膜症治療剤・子宮腺筋症に伴う疼痛改善治療剤
処方箋医薬品^{注)}

ディナゲスト OD錠 1mg

DINAGEST OD Tab.1mg

(ジエノゲスト・口腔内崩壊錠)

貯 法：遮光、室温保存

使用期限：外箱に表示

注意：「取扱い上の注意」の項参照

注) 注意 一医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号

872499

承認番号	22600AMX01283000
葉価収載	2014年11月
販売開始	2015年1月
※ 効能追加	201x年x月
国際誕生	2007年10月

※ 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 診断のつかない異常性器出血のある患者[類似疾患(悪性腫瘍等)のおそれがある。]
- 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人(「妊娠・産婦・授乳婦等への投与」の項(1)参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 高度の子宮腫大又は重度の貧血のある患者[出血症状が増悪し、大量出血を起こすおそれがある。](「臨床成績」の項2. 参照)

【使用上の注意】

※ 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 子宮筋腫のある患者[出血症状が増悪し、まれに大量出血を起こすおそれがある。]
- (2) うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者[更年期障害様のうつ症状があらわれるおそれがある。]
- (3) 肝障害のある患者[代謝能の低下により、本剤の作用が増強することがある。]

※ 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、類似疾患(悪性腫瘍等)との鑑別に留意し、投与中に腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。
- (2) 卵巣巧克力嚢胞は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、定期的に画像診断や腫瘍マーカー等の検査を行い、患者の状態に十分注意すること。
- (3) 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。
- (4) 本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血の程度には個人差があり、投与中に出血が持続する場合や一度に大量の出血が生じる場合もあるので、以下の点に注意すること。
 - 1) 患者にはあらかじめ十分に説明し、出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、医師へ相談するよう指導すること。
 - 2) 貧血のある患者では、必要に応じて本剤投与前に貧血の治療を行うこと。

- 3) 不正出血が認められた場合には必要に応じて血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。
- 4) 子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験において、子宮腺筋症又は子宮筋腫を合併する患者での貧血の発現率は、合併しない患者と比較して高い傾向が認められている。
- 5) 本剤を長期投与する場合には以下の点に注意すること。
 - 1) 不正出血が持続的に認められている患者は、類似疾患(悪性腫瘍等)に起因する出血との鑑別に留意し、定期的に画像診断等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。また、必要に応じ細胞診等の病理学的検査の実施を考慮すること。
 - 2) 本剤の1年を超える投与における有効性及び安全性は確立していないので、1年を超える投与は治療上必要と判断される場合にのみ行い、定期的に臨床検査(血液検査、

【組成・性状】

販売名	ディナゲスト OD錠1mg
成分・含量	1錠中 ジエノゲスト 1mg
添加物	D-マンニトール、結晶セルロース、クロスポビドン、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタン、トレハロース水和物、ステアリン酸マグネシウム
色調・剤形	白色・コーティング錠(口腔内崩壊錠)
外形(mm)	
重量(mg)	103
識別コード	M0236

※ 【効能・効果】

- 子宮内膜症
- 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

【用法・用量】

通常、成人にはジエノゲストとして1日2mgを2回に分け、月経周期2~5日目より経口投与する。

(用法・用量に関する使用上の注意)

1. 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期2~5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。
2. 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収による効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項(2)参照)

骨塩量検査等)等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。

- (6) 本剤の投与により更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察すること。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される（「薬物動態」の項参照）。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール 等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（ジエノゲストとクラリスロマイシンの併用により、ジエノゲストのCmax及びAUCはそれぞれ単独投与時の20%及び86%増加した。）	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素であるCYP3A4を阻害することによると考えられる。
CYP3A4誘導剤 リファンビシン フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン 等	本剤の血中濃度が低下することにより本剤の有効性が減弱するおそれがある。	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素であるCYP3A4を誘導することによると考えられる。
卵胞ホルモン含有製剤 エストラジオール誘導体 エストリオール誘導体 結合型エストロゲン製剤 等	本剤の効果が減弱する可能性がある。	子宮内膜症はエストロゲン依存性の疾患であることから、卵胞ホルモン含有製剤の投与により本剤の治療効果が減弱する可能性がある。
黄体ホルモン含有製剤 プロゲステロン製剤 メドロキシプロゲステロン酢酸エチステル製剤 ノルエチステロン製剤 ジドロゲステロン製剤 等	プロゲステロン作用が増強する可能性がある。	ともにプロゲステロン受容体に対するアゴニスト活性を示すことから、プロゲステロン作用が相加的に増強する可能性がある。

※ 4. 副作用

● 子宮内膜症

子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（5試験）において、総症例528例中、409例（77.5%）に副作用が認められている。その主なものは不正出血（60.6%）、ほてり（16.3%）、頭痛（13.6%）、恶心（6.6%）等であった。（ディナゲスト錠（普通錠）承認時）

製造販売後調査において、総症例2,870例中、1,242例（43.3%）に副作用が認められている。その主なものは不正出血（34.6%）、ほてり（2.6%）、頭痛（2.1%）、恶心（1.4%）等であった。（ディナゲスト錠（普通錠）第7回安全性定期報告時）

● 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験（4試験）において、総症例316例中、311例（98.4%）に副作用が認められている。その主なものは不正出血（96.8%）、ほてり（6.3%）、頭痛（4.1%）、貧血（3.5%）、倦怠感（3.5%）等であった。（効能追加時）

（1）重大な副作用

1) 重篤な不正出血（1%未満）、重度の貧血（1%未満）

本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、必要に応じて血液検査

を実施し、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。

2) アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）

アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫、尋麻疹、瘙痒感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（2）その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、めまい、抑うつ	動悸、不安、不眠、発汗	
子宮	不正出血		腹痛
乳房	乳房緊満感	乳房痛、乳汁分泌	
皮膚		座瘡、外陰部かぶれ・かゆみ ^{注2)} 、皮膚乾燥、脱毛	
精神神経系		傾眠、いらいら感、しびれ感、片頭痛	
過敏症 ^{注3)}		発疹、瘙痒感等	
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP・ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常		
消化器	恶心、腹痛	嘔吐、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感、口内炎	
血液	貧血	白血球減少	
筋骨格系		背部痛、肩こり、骨塩量低下、関節痛	
その他	倦怠感	疲労、体重増加、浮腫、コレステロール上昇、発熱、血糖値上昇、耳鳴	

発現頻度は、承認時（子宮内膜症及び子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）までの臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。

注1) 製造販売後の自発報告等に基づく記載のため頻度不明。

注2) 不正出血の持続により、このような症状があらわれることがある。

注3) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

（1）妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット、ウサギ）において、受胎阻害、胚死亡率の増加及び流産等が認められている。]

（2）授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが報

告されている。】

※ 6. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
- (2) 最大骨塩量に達していない患者については、本剤投与による骨密度の減少の可能性や将来的な骨粗鬆症等の発症リスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること（12歳～18歳を対象とした海外臨床試験において、本剤52週間投与後の骨密度変化率は-1.2%であった）¹¹⁾。

7. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

- 1) PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縫隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。
- 2) 本剤は高湿度で硬度が低下するため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

(2) 服用時

- 1) 本剤を水なしで服用する場合には、舌上で唾液を浸潤させ、唾液とともに飲み込むこと。また、水で服用することもできる。
- 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

【薬物動態】

1. 吸収

(1) 単回投与

健康成人女性にジエノゲスト0.5mg、1mg、2mgを単回経口投与*したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、血漿中濃度は、投与後0.9～1.3時間で最高血漿中濃度に達した。Cmax及びAUC_{0-∞}は用量に依存して増大し、半減期は6.65～7.66時間であった²⁾。

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2α} (hr)	t _{1/2β} (hr)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)
0.5mg	17.5±2.2	0.9±0.2	0.749±0.201	7.06±1.00	154.9±34.2
1mg	34.7±3.1	1.3±0.6	0.772±0.364	6.65±1.49	320.4±56.7
2mg	76.1±14.6	1.2±0.4	0.580±0.209	7.66±1.22	695.1±114.2

(Mean±S.D., n=6)

(2) 反復投与

健康成人女性にジエノゲスト0.5mg、1mg、2mgを1日2回12時間毎に11回（6日間）反復経口投与*したところ、血漿中濃度は投与回数に従い徐々に上昇し、いずれの用量においても投与回数6回でほぼ定常状態に達した^{3,4)}。ジエノゲスト1mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりである³⁾。

反復投与時(1mg×2回/日)の薬物動態パラメータ

投与回数	Cmax (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2β} (hr)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)
1回目	28.0±3.2	2.1±0.9	8.56±1.91	313.5±29.2
11回目	42.9±2.7	2.7±0.5	12.44±3.17	341.2±31.5

(Mean±S.D., n=6)

注)1回目のAUCは無限大時間まで外挿した値。11回目は投与12時間後までの値。

また、子宮内膜症患者134例にジエノゲスト1日2mgを2回に分け16週間又は24週間経口投与したときのCmax及びAUC_{0-∞}の推定値はそれぞれ42.3ng/mL、393.9ng · hr/mLであった⁵⁾。

* : 本剤の承認された用法・用量は「1日2mgを2回に分け経口投与」である。

2. 代謝・排泄

- (1) 健康成人女性にジエノゲスト2mgを単回経口投与*した場合、尿中に未変化体は検出されず、尿中の代謝物として主に水酸化体及びグルクロン酸抱合体が排泄された²⁾。
- (2) ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験の結果より、ジエノゲストの代謝には、主にCYP3A4が関与すると考えられた^{6,7)}。

また、健康成人女性にジエノゲスト2mgを1日2回、計11回（6日間）反復経口投与*したときの定常状態におけるCmaxの368倍の濃度（100 μmol/L）においても、ジエノゲストはCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4活性をほとんど阻害しなかった^{8,9)}。

* : 本剤の承認された用法・用量は「1日2mgを2回に分け経口投与」である。

3. 相互作用

健康成人女性10例にクラリスロマイシン200mgを1日2回、3日間経口投与し、翌日、ジエノゲスト1mgとクラリスロマイシン200mgを1回併用したとき、ジエノゲストのCmax及びAUC_{0-∞}はジエノゲスト1mg単独投与时に比し、それぞれ1.20倍、1.86倍に上昇した¹⁰⁾。

4. 血漿蛋白結合率(in vitro)

健康成人女性の血漿を用いたin vitro試験におけるジエノゲスト（100ng/mL）の蛋白結合率は94.5%であった¹¹⁾。結合蛋白質は主にアルブミンと考えられた¹²⁾。

5. 生物学的同等性

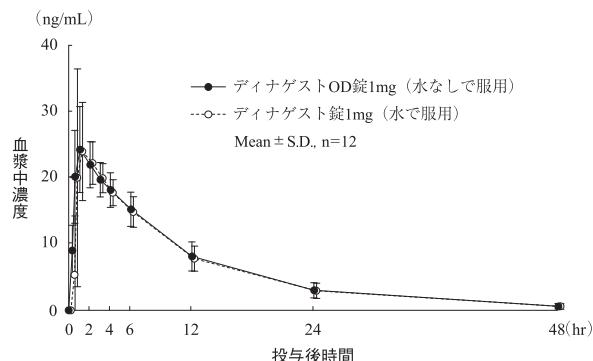
健康成人女性にディナゲストOD錠1mg（水なしで服用）及びディナゲスト錠1mg（普通錠）を空腹時に単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであり、生物学的に同等であることが確認された¹³⁾。

(1) 水なしで服用

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ディナゲスト OD錠1mg (水なしで服用)	282.80±66.37	25.81±4.87	1.25±0.94	7.98±1.85
ディナゲスト 錠1mg (水で服用)	275.16±65.27	28.95±7.69	1.25±0.89	7.92±1.92

(Mean±S.D., n=12)

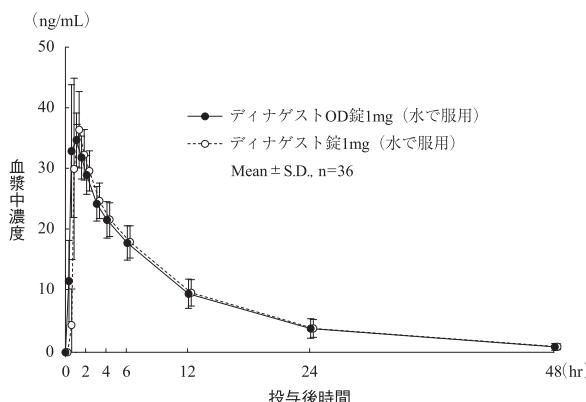


(2) 水で服用

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ディナゲスト OD錠1mg (水で服用)	351.35±77.52	37.68±6.38	0.79±0.30	8.35±2.11
ディナゲスト 錠1mg (水で服用)	353.08±71.80	39.10±6.79	0.90±0.41	8.29±1.89

(Mean±S.D., n=36)



【臨床成績】

1. 子宮内膜症

(1) 二重盲検比較試験(24週間投与)

月経時の自覚症状、月経時以外の自覚症状、他覚所見の全てを有する子宮内膜症患者を対象とした二重盲検比較試験(24週間投与)におけるジエノゲストの「全般改善度(投与終了時)」の「改善」以上の改善率は78.1% (100/128)であった。また、ジエノゲストの「月経時以外の自覚症状の概括改善度(投与終了時)」の「改善」以上の改善率は80.5% (103/128)、「他覚所見の概括改善度(投与終了時)」の「改善」以上の改善率は78.1% (100/128)、「月経時の自覚症状の概括改善度(再来月経終了時)」の「改善」以上の改善率は63.3% (81/128)であった¹⁴⁾。

(2) 長期投与試験(52週間投与)

月経時の自覚症状、月経時以外の自覚症状、他覚所見の全てを有する子宮内膜症患者を対象とした長期投与試験(52週間投与)におけるジエノゲストの「全般改善度」の「改善」以上の改善率は投与24週、投与52週で各々72.5% (95/131)、90.6% (106/117) であった。また、ジエノゲストの「月経時以外の自覚症状の概括改善度」の「改善」以上の改善率は投与24週、投与52週で各々77.9% (102/131)、84.6% (99/117)、「他覚所見の概括改善度」の「改善」以上の改善率は投与24週、投与52週で各々78.6% (103/131)、94.9% (111/117)、「月経時の自覚症状の概括改善度(再来月経終了時)」の「改善」以上の改善率は65.9% (89/135) であった¹⁵⁾。

※ 2. 子宮筋筋症に伴う疼痛の改善

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験(16週間投与)

子宮筋筋症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験)では、「子宮体部の最大径が10cm(新生児頭大)以上又は子宮筋層最大厚4cm以上の患者」及び「ヘモグロビン値8.0g/dL未満の患者」を除外し、「ヘモグロビン値8.0g/dL以上11.0g/dL未満の患者」は本剤投与前に貧血に対する治療を実施し、ヘモグロビン値11.0g/dL以上に改善した症例のみを登録した。後期第Ⅱ相試験において、ジエノゲストの疼痛スコア変化量(平均値±標準偏差)は-3.1±1.7(51例)であり、プラセボ群の-1.4±2.2(53例)に対する優越性が検証された($p<0.001$ 、投与前の疼痛スコアを共変量とした共分散分析¹⁶⁾。さらに、第Ⅲ相試験において、ジエノゲストの疼痛スコア変化量は-3.8±1.9(34例)であり、プラセボ群の-1.4±1.8(33例)に対する優越性が再現された($p<0.001$ 、投与前の疼痛スコアを共変量とした共分散分析)¹⁷⁾。

(2) 長期投与試験(52週間投与)

子宮筋筋症患者を対象とした長期投与試験(52週間投与)において、ジエノゲストの疼痛スコア変化量は、投与24週時に-3.4±1.8(122例)、投与52週時に-3.8±1.5(118例)であった¹⁸⁾。

【薬効薬理】

※ 1. 作用機序

ジエノゲストはプロゲステロン受容体に対する選択性的なアゴニスト作用を示し、卵巣機能抑制及び子宮内膜細胞の増殖抑制により子宮内膜症に対する有効性及び子宮筋筋症に伴う疼痛の改善を示すと考えられる。

2. ステロイドホルモン受容体に対する作用

(1) 受容体アゴニスト活性

ヒトステロイドホルモン受容体遺伝子を導入した細胞を用いた *in vitro* 試験で、プロゲステロン受容体に対する選択性的なアゴニスト活性を示した^{19~22)}。

(2) プロゲステロン作用

ラット及びウサギを用いた *in vivo* 試験において、子宮に対してプロゲステロン作用を示した^{23~25)}。一方、アンドロゲン作用²⁶⁾、グルココルチコイド作用²⁷⁾及びミネラルコルチコイド作用²⁸⁾は示さなかった。

※ 3. 卵巣機能抑制作用

(1) 健康成人女性

健康成人女性にジエノゲスト1日2mgを21日間経口投与したとき、通常の月経周期にみられる血清中エストラジオール及びプロゲステロン濃度の上昇の抑制、血清中LH及びFSH濃度の一過性の上昇の消失が認められた²⁹⁾。

(2) 子宮内膜症患者

子宮内膜症患者にジエノゲスト1日1~4mgを16~24週間経口投与*したとき、血清中エストラジオール濃度は用量の増量に伴い低値を示した。また、ジエノゲスト1日1~4mg*で、血清中プロゲステロン濃度は全例で卵胞期の基準値以下であり、排卵抑制が示唆された³⁰⁾。

(3) 子宮筋筋症患者

子宮筋筋症患者にジエノゲスト1日1mg、2mg又はプラセボを16週間経口投与*したとき、血清中エストラジオール濃度は用量の増量に伴い低値を示した¹⁶⁾。また、ジエノゲスト1日2mgで血清中エストラジオール濃度はプラセボに比し低値であり、血清中エストラジオール濃度抑制作用が認められた¹⁷⁾。

*：本剤の承認された用法・用量は「1日2mgを2回に分け経口投与」である。

4. 子宮内膜への作用

(1) 子宮内膜細胞の増殖抑制作用

ヒト子宮内膜間質細胞を用いた *in vitro* 試験で、細胞増殖の抑制が認められた³¹⁾。

(2) 子宮内膜の偽脱落膜化

子宮内膜症患者を対象とした臨床薬理試験で、ジエノゲスト1日2mgを16週間経口投与したとき、ジエノゲストのプロゲステロン作用による子宮内膜の偽脱落膜化が認められた³²⁾。

5. 実験的子宮内膜症に対する効果

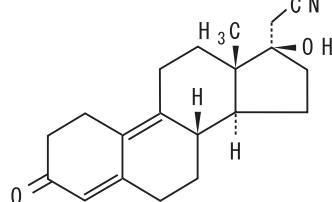
ラット³³⁾及びウサギ³⁴⁾を用いた実験的子宮内膜症の試験で、移植子宮内膜片の体積縮小あるいは重量の増加抑制がみられ、子宮内膜症に対する治療効果が示唆された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ジエノゲスト (Dienogest)

化学名：17-Hydroxy-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-diene-21-nitrile

構造式：



分子式： $C_{20}H_{25}NO_2$

分子量：311.42

性状：ジエノゲストは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5%)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：210~218°C

【取扱い上の注意】

アルミピロー開封後は、湿気を避けて遮光保存すること。なお、本剤は高湿度により硬度低下を生じる。

【包装】

PTP : 100錠

※ 【主要文献】

- 1) Merz, M. et al. : J. Endometr. Pelvic Pain Disord. 7(Suppl. 1), 71 (2015)
- 2) 持田製薬社内資料(第Ⅰ相試験－単回投与試験－)
- 3) 持田製薬社内資料(第Ⅰ相試験－反復投与試験－)
- 4) 持田製薬社内資料(第Ⅰ相試験－反復投与追加試験－)

- 5) 持田製薬社内資料(臨床薬物動態試験－子宮内膜症患者を対象とした母集団薬物動態解析－)
- 6) 持田製薬社内資料(薬物動態試験－代謝に関与するCYP分子種の検討(1)－)
- 7) 持田製薬社内資料(薬物動態試験－代謝に関与するCYP分子種の検討(2)－)
- 8) 持田製薬社内資料(薬物動態試験－CYP分子種に対する阻害作用の検討(1)－)
- 9) 持田製薬社内資料(薬物動態試験－CYP分子種に対する阻害作用の検討(2)－)
- 10) 持田製薬社内資料(臨床薬物動態試験－クラリスロマイシン併用の薬物相互作用－)
- 11) 持田製薬社内資料(薬物動態試験－ヒト血漿たん白結合(1)－)
- 12) 持田製薬社内資料(薬物動態試験－ヒト血漿たん白結合(2)－)
- 13) 持田製薬社内資料(生物学的同等性試験)
- 14) 原田 省他：薬理と治療 36(2), 129(2008)
- 15) 持田製薬社内資料(長期投与試験－子宮内膜症患者における長期投与の有効性および安全性の検討－)
- 16) 持田製薬社内資料(子宮腺筋症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験)
- 17) 持田製薬社内資料(子宮腺筋症患者を対象とした第Ⅲ相試験)
- 18) 持田製薬社内資料(子宮腺筋症患者を対象とした長期投与試験)
- 19) 持田製薬社内資料(薬理試験－ヒトプロゲステロン・アンドロゲンおよびグルココルチコイド受容体に対するアゴニスト活性の検討－)
- 20) 持田製薬社内資料(薬理試験－ヒトエストロゲン受容体に対するアゴニスト活性の検討－)
- 21) 持田製薬社内資料(薬理試験－ヒトミネラルコルチコイド受容体に対するアゴニスト活性およびアンタゴニスト活性の検討－)
- 22) 持田製薬社内資料(薬理試験－ヒトアンドロゲンおよびグルコルチコイド受容体に対するアンタゴニスト活性の検討－)
- 23) 持田製薬社内資料(薬理試験－エストロゲンを投与したラットの子宮重量増加に及ぼす影響－)
- 24) 持田製薬社内資料(薬理試験－エストロゲンを投与したラットにおける子宮重量増加抑制作用の機序検討－)
- 25) 持田製薬社内資料(薬理試験－ウサギ子宮腺の発達に及ぼす影響(McPhail試験)－)
- 26) 持田製薬社内資料(薬理試験－ラットを用いたアンドロゲン作用の検討－)
- 27) 持田製薬社内資料(薬理試験－ラットを用いたグルココルチコイド作用の検討－)
- 28) 持田製薬社内資料(薬理試験－ラットを用いたミネラルコルチコイド作用の検討－)
- 29) 持田製薬社内資料(臨床薬理試験－健康成人女性におけるホルモン動態試験－)
- 30) 持田製薬社内資料(臨床薬理試験－子宮内膜症患者におけるホルモン動態試験－)
- 31) 持田製薬社内資料(薬理試験－ヒト子宮内膜間質細胞の増殖に及ぼす影響－)
- 32) Irahara, M. et al. : Reprod. Med. Biol. 6(4), 223(2007)
- 33) 持田製薬社内資料(薬理試験－ラット子宮内膜自家移植モデルにおける有効性－)
- 34) 持田製薬社内資料(薬理試験－ウサギ子宮内膜自家移植モデルにおける有効性－)

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
 東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
 TEL 03-5229-3906 0120-189-522
 FAX 03-5229-3955

S4D

製造販売元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

1.8.2 効能・効果（案）およびその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

【効能・効果】

●子宮内膜症

●子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

下線部は今回追加部分

1.8.2.2 設定根拠

子宮腺筋症患者を対象とした後期第II相試験(MJR3511A22試験、16週間投与)において、投与16週時の疼痛スコア変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群、1mg/日群および2mg/日群で、それぞれ-1.4±2.2、-3.3±1.7および-3.1±1.7であり、プラセボ群、1mg/日群および2mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が検証され、プラセボ群に対する2mg/日群および1mg/日群の優越性が検証された(表1.8.2-1)。また、第III相試験(MJR3511A31試験、16週間投与)において、投与16週時の疼痛スコア変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群および2mg/日群で、それぞれ-1.4±1.8および-3.8±1.9であり、プラセボ群に対する2mg/日群の優越性が検証され、2mg/日における疼痛改善作用の再現性が確認された。(表1.8.2-2)。

表 1.8.2-1 投与16週時の疼痛スコア変化量 (MJR3511A22)

解析対象:FAS

補完方法:LOCF

疼痛スコア	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の 両側95% 信頼区間	
										下限値	上限値
変化量	プラセボ群	53	-1.4	2.2	-6	-3.0	-1.0	0.0	3	-2.0	-0.8
	1 mg/日群	54	-3.3	1.7	-6	-4.0	-3.5	-2.0	1	-3.7	-2.8
	2 mg/日群	51	-3.1	1.7	-6	-5.0	-3.0	-2.0	1	-3.6	-2.6
投与前	プラセボ群	53	4.7	1.1	3	4.0	5.0	6.0	6		
	1 mg/日群	54	4.7	1.0	3	4.0	5.0	5.0	6		
	2 mg/日群	51	4.6	1.0	3	4.0	5.0	5.0	6		
16週	プラセボ群	53	3.3	2.0	0	2.0	3.0	5.0	6		
	1 mg/日群	54	1.4	1.7	0	0.0	1.0	2.0	6		
	2 mg/日群	51	1.5	1.8	0	0.0	1.0	3.0	6		
投与16週時の疼痛スコア変化量		p 値 ^a									
用量反応関係 ^b		p<0.001									
プラセボ群 vs 2 mg/日群 ^c		p<0.001									
プラセボ群 vs 1 mg/日群 ^c		p<0.001									

a：閉鎖検定手順により検定の多重性を調整（用量反応関係の検定で統計学的に有意であった場合に、プラセボ群と2mg/日群の検定を実施し、本検定で統計学的に有意であった場合に、プラセボ群と1mg/日群の検定を実施することとした）

b：投与前の疼痛スコアで調整した重回帰分析（有意水準両側5%）

c：投与前の疼痛スコアで調整した共分散分析（有意水準両側5%）
(表2.5.4.4-1を引用)

表 1.8.2-2 投与 16 週時の疼痛スコア変化量 (MJR3511A31)

解析対象 : FAS

補完方法 : LOCF

疼痛スコア	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の 両側95% 信頼区間	
										下限値	上限値
変化量	プラセボ群	33	-1.4	1.8	-5	-3.0	-1.0	0.0	2	-2.0	-0.7
	2 mg/日群	34	-3.8	1.9	-6	-5.0	-4.0	-3.0	3	-4.5	-3.2
投与前	プラセボ群	33	4.8	1.0	3	4.0	5.0	6.0	6		
	2 mg/日群	34	4.6	1.1	3	4.0	5.0	6.0	6		
16週	プラセボ群	33	3.5	1.9	0	2.0	4.0	5.0	6		
	2 mg/日群	34	0.7	1.4	0	0.0	0.0	1.0	6		

目的変数	説明変数	共分散分析				
		自由度	平方和	平均 平方	F値	p 値
疼痛スコア	疼痛スコア(投与前)	1	50.39	50.39	18.70	<0.001
変化量	投与群 (16週)	1	116.97	116.97	43.41	<0.001
	誤差	64	172.43	2.69		

主要な結果：共分散分析の投与群 β_2 に対する検定結果(p値)統計モデル：疼痛スコア変化量= β_0 (切片)+ β_1 (疼痛スコア(投与前))+ β_2 (投与群)+誤差{正規分布}

投与群：プラセボ群、2 mg/日群

(表 2.5.4.4-2 を引用)

子宮腺筋症患者を対象とした長期投与試験 (MJR3511A41 試験、52 週間投与) において、2 mg/日の疼痛スコア変化量 (平均値±標準偏差) は投与 24 週時で-3.4±1.8、投与 52 週時で-3.8±1.5 であり、投与 52 週時においても疼痛改善作用が維持された。

以上、本剤の子宮腺筋症に伴う疼痛に対する改善作用が認められたことから、本剤の効能・効果を子宮腺筋症に伴う疼痛の改善と設定した。

1.8.3 用法・用量 (案) およびその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量 (案)

【用法・用量】

通常、成人にはジエノゲストとして 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。

1.8.3.2 設定根拠

子宮腺筋症はエストロゲン依存性の疾患とされ、MJR-35 2 mg/日での卵巣機能抑制作用および子宮内膜細胞に対するプロゲステロン作用により、子宮腺筋症に対しても有効性が期待される。このため、前期第 II 相試験 (MJR3511A21 試験) において、2 mg/日を中心に 1 mg/日、2 mg/日および 4 mg/日の用量にて 16 週間投与し、有効性および安全性を探索的に検討し

た。有効性の面からは、主要エンドポイントである疼痛スコアおよび疼痛スコア変化量の大きさは、いずれの用量においても同程度であった（[2.5.4.4 \(1\) 3\) \(a\) 疼痛スコアの経時的推移](#)および[2.7.6.1.1 前期第II相試験](#)）。また、他覚的所見においては、1 mg/日群よりも2 mg/日群および4 mg/日群で、子宮サイズの縮小または子宮筋層最大厚の減少傾向が認められたものの、2 mg/日群および4 mg/日群では、ほぼ同程度であった（[2.5.4.4 \(3\) 子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標](#)）。安全性の面からは、有害事象および副作用の種類、発現率に用量間の大きな違いは認められなかった（[2.7.6.1.1 前期第II相試験](#)）。

少数例での探索的試験であったが、MJR-35 4 mg/日への增量による有効性の著しい向上が認められなかつたことから、以後の検証的試験における臨床推奨用量の検討において4 mg/日まで增量するメリットはないと判断し、1 mg/日群および2 mg/日群をプラセボ群と比較することが妥当と考えた。

（1）臨床薬理の観点から

MJR3511A22 試験およびMJR3511A31 試験における血清エストラジオール濃度を指標に、MJR-35 の卵巣機能抑制作用を検討した。

治験薬投与期における各時点の血清エストラジオール濃度の推移を検討したところ、MJR3511A22 試験では、投与 12 週時以降において、1 mg/日群の血清エストラジオール濃度の平均値および中央値が、プラセボ群に比し、やや低値で推移したものの、明らかな差は認められなかつた。2 mg/日群では、投与期間中を通じて、血清エストラジオール濃度の平均値および中央値が、プラセボ群および1 mg/日群に比し、低値で推移した（[図 2.7.2.2-2](#)）。

同様に、MJR3511A31 試験では、投与 8 週時以降において、2 mg/日群の血清エストラジオール濃度の平均値および中央値が、プラセボ群に比し、低値で推移した（[図 2.7.2.2-3](#)）。

血清エストラジオール濃度抑制作用の用量反応関係について検討したところ、MJR3511A22 試験では、プラセボ群、1 mg/日群および2 mg/日群の治験薬投与期において経時的に測定された血清エストラジオール濃度に、統計学的に有意な差が認められた。また、対比係数を用いた用量反応パターンの検討から、2 mg/日群で明確な血清エストラジオール濃度抑制作用が認められる用量反応パターンを示すと考えられ、2 mg/日群の血清エストラジオール濃度抑制作用が認められた（[表 2.7.2.2-2](#)）。

さらに、MJR3511A31 試験では、治験薬投与期に経時的に測定された血清エストラジオール濃度において、プラセボ群に比し、2 mg/日群で統計学的に有意な血清エストラジオール濃度抑制作用が認められた（[表 2.7.2.2-3](#)）。

（2）有効性の観点から

1) 疼痛改善作用

MJR3511A22 試験において、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は、プラセボ群、1 mg/日群および2 mg/日群で、統計学的に有意な用量反応関係が検証され、プラセボ群に対するそれぞれの群の優越性が検証された（[表 2.5.4.4-1](#)）。

副次エンドポイントのうち、疼痛を評価し得る他の指標であるVAS変化量(投与16週時)、疼痛スコア改善率(投与16週時)および疼痛スコア完全消失率(投与16週時)においても、主要エンドポイントと同様に統計学的に有意な用量反応関係が認められ、プラセボ群に対する1mg/日群および2mg/日群の優越性が認められた。また、SF-36 QOLの下位尺度である「身体の痛み」スコア変化量(投与終了時)においても、プラセボ群に対する1mg/日群および2mg/日群の優越性が認められた([2.5.4.4 有効性に関する結果および表2.7.3.2-2](#))。

これらのことから、1mg/日群および2mg/日群のいずれにも疼痛改善作用が認められた。また、1mg/日群および2mg/日群の疼痛改善作用は、疼痛スコア変化量、VAS変化量、疼痛スコア改善率、疼痛スコア完全消失率および「身体の痛み」スコア変化量のいずれにおいても、ほぼ同程度であった。

MJR3511A31試験において、2mg/日の用量を推定臨床推奨用量とし、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をプラセボ群と比較したところ、プラセボ群に対する2mg/日群の優越性が認められ、有効性の再現性が検証された([表2.5.4.4-2](#))。また、MJR3511A22試験と同様に、疼痛を評価し得る他の副次エンドポイントについても検討したことろ、主要エンドポイントと同様に、2mg/日群の優越性が確認された([2.5.4.4 有効性に関する結果および表2.7.3.2-7](#))。

2) 他覚的評価指標

子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標の面から有効性を評価するため、副次エンドポイントとして子宮サイズおよび子宮筋層最大厚を検討した。

MJR3511A22試験において、投与終了時の子宮サイズ縮小率・縮小度に、統計学的に有意な用量反応関係が認められ、プラセボ群に対する1mg/日群および2mg/日群の優越性が認められた。また、MJR-35の用量の増加に伴い子宮サイズ縮小率の平均値および中央値とも大きくなった。投与終了時の子宮筋層最大厚減少率においては、用量反応関係およびプラセボ群に対する2mg/日群の優越性が認められたものの、プラセボ群に対する1mg/日群の優越性は認められなかった。子宮筋層最大厚減少度においては、用量反応関係が認められず、プラセボ群に対する1mg/日群および2mg/日群の優越性も認められなかった([2.5.4.4 \(3\) 子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標および表2.7.6.1.2-15](#))。

MJR3511A31試験において、投与終了時における2mg/日群の子宮サイズ縮小率・縮小度および子宮筋層最大厚減少率・減少度は、MJR3511A22試験と同程度であったものの、子宮サイズ縮小率におけるプラセボ群に対する2mg/日群の優越性は認められず、子宮サイズ縮小度において、プラセボ群に対する2mg/日群の優越性が認められた。投与終了時の子宮筋層最大厚減少率・減少度においては、プラセボ群に対する2mg/日群の優越性は認められなかった([2.5.4.4 \(3\) 子宮腺筋症病巣に関連する他覚的評価指標](#))。

これらのことから、子宮腺筋症患者の他覚的評価指標において、MJR-35 1mg/日および2mg/日投与による有効性が示されたが、子宮サイズ縮小率において、用量の増加に伴い縮小率が大きくなつたこと、2mg/日で一貫して子宮サイズ縮小度の改善が認められたこと、なら

びに、子宮筋層最大厚の減少率において、用量反応関係およびプラセボ群に対する 2 mg/日群の優越性が認められたことから、子宮サイズ縮小作用や子宮筋層最大厚減少作用が子宮腺筋症患者における子宮腫大の改善に寄与する可能性は、1 mg/日群に比し、2 mg/日群で大きいと考えられた。

(3) 安全性の観点から

1) 16 週間投与 3 試験併合成績

子宮腺筋症患者を対象とした 16 週間投与 3 試験の MJR-35 群併合 186 例において、有害事象および副作用の発現率は、それぞれ 100% (186/186 例、480 件) および 98.9% (184/186 例、326 件) であった。重篤な有害事象は認められず、重度の有害事象が 1 例 (1 mg/日群：腎孟腎炎) に認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。

用量別の副作用の発現率は、1 mg/日群で 98.6% (69/70 例)、2 mg/日群で 99.0% (100/101 例) であり、本剤の用量に依存した増加は認められなかった。

最も高頻度に認められた副作用は、不正子宮出血 (96.8%) であった。重篤・重度の不正子宮出血は認められず、軽度および中等度の不正子宮出血の発現率は、それぞれ 89.8% (167/186 例) および 7.0% (13/186 例) であった。

不正子宮出血が認められた被験者のうち、2 例 (1 mg/日群：1 例、2 mg/日群：1 例) が治験薬を投与中止した。いずれも中等度であり治験薬の投与中止後に回復した。また、8 例 (1 mg/日群：4 例、2 mg/日群：3 例、4 mg/日群：1 例) が治験薬投与を連続 5～14 回休薬した。いずれの症例も服薬再開後、投与継続可能であった。

その他の副作用の発現率は、いずれも低値であった。

これらのことから、MJR-35 1 mg/日および 2 mg/日において、有害事象および副作用の種類、発現率および重症度に用量間の大きな違いは認められなかった ([2.5.5.9 安全性の結論](#))。

2) 長期投与試験 (MJR3511A41 試験)

子宮腺筋症患者 130 例に MJR-35 2 mg/日を長期投与したとき、有害事象および副作用の発現率は、それぞれ 99.2% (129/130 例、530 件) および 97.7% (127/130 例、229 件) であった。投与 12 週以内に発現した主な副作用は、不正子宮出血 (93.8%) およびほてり (6.2%) であった。投与 12 週以降では、いずれの主な副作用も発現率は投与 12 週以内より低値であった。

重度の有害事象は、投与 12 週以内では認められず、投与 12 週～24 週で 1 例 (貧血) に認められたものの、治験薬の休薬および併用薬剤の処置により、投与期間中に回復した。投与 24 週以降、重度の有害事象の発現は認められなかった。また、重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、MJR-35 の投与期間の延長に伴う副作用発現率の増加傾向は認められなかった ([2.5.5.9 安全性の結論](#))。

(4) まとめ（推奨用法・用量）

少數例での探索的試験であったが、MJR-35 4 mg/日への增量による有効性の著しい向上が認められなかったことから、以後の検証的試験における臨床推奨用量の検討において 4 mg/日まで增量するメリットはないと判断し、1 mg/日群および 2 mg/日群をプラセボ群と比較した。

臨床薬理の結果から、1 mg/日群の血清エストラジオール濃度抑制作用は不明確であるものの、2 mg/日の血清エストラジオール濃度抑制作用が認められ、エストロゲン依存性疾患とされる子宮腺筋症への適用を考える上で、2 mg/日がより好都合と考えられた。有効性の結果から、MJR-35 の 1 mg/日および 2 mg/日での疼痛改善作用は同程度と考えられたものの、子宮サイズの縮小および子宮筋層最大厚の減少による子宮腫大の改善の可能性は、1 mg/日に比し、2 mg/日でより大きいと考えられた。また、安全性の結果から、各用量における容忍性は同程度と考えられた。

以上より、MJR-35 2 mg/日が、子宮腺筋症患者における臨床推奨用量として適切と考えられた。なお、子宮内膜症との合併率が高い子宮腺筋症患者において、子宮内膜症の承認用量と同じ用量を臨床推奨用量に設定することは、臨床現場においても受け入れやすいと考えられた。

用法については、各試験とも子宮内膜症に対する承認用法と同様であった。

したがって、子宮腺筋症に伴う疼痛の改善における本剤の推奨用法・用量は、子宮内膜症に対する承認用法・用量と同様に、「通常、成人にはジエノゲストとして 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。」と設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）およびその設定根拠

本項は、ディナゲスト錠 1mg とディナゲスト OD 錠 1mg とで異なる内容を含むため、薬剤ごとに分けて記載した。

1.8.4.1 ディナゲスト錠 1mg

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>1. 診断のつかない異常性器出血のある患者〔類似疾患（悪性腫瘍等）のおそれがある。〕</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊娠・産婦・授乳婦等への投与」の項(1)参照）</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>4. <u>高度の子宮腫大又は重度の貧血のある患者〔出血症状が増悪し、大量出血を起こすおそれがある。〕</u>（「臨床成績」の項 2.参照）</p>	<p>1.～3. 添付文書（2013 年 5 月改訂、第 5 版）から変更なし</p> <p>4. 子宮腺筋症患者のうち、高度の子宮腫大のある患者および重度の貧血の合併のある患者に対する本剤の投与経験として集積されている情報は、製造販売後に収集された重篤な不正出血や貧血を発現した患者情報のみである。このため、高度の子宮腫大のある患者および重度の貧血の合併のある患者に対して、安</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
	全に投与できている症例情報の蓄積はないため
<p>（用法・用量に関する使用上の注意） 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期 2～5 日目より投与を開始すること。 また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。</p>	添付文書（2013 年 5 月改訂、第 5 版）から変更なし
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 子宮筋腫のある患者〔出血症状が増悪し、まれに大量出血を起こすおそれがある。〕 (2) うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者〔更年期障害様のうつ症状があらわれるおそれがある。〕 (3) 肝障害のある患者〔代謝能の低下により、本剤の作用が増強することがある。〕 <p>2. 重要な基本的注意</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 本剤の投与に際しては、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中に腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 (2) 卵巣チョコレート嚢胞は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、定期的に画像診断や腫瘍マーカー等の検査を行い、患者の状態に十分注意すること。 (3) 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。 (4) 本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血の程度には個人差があり、投与中に出血が持続する場合や一度に大量の出血が生じる場合もあるので、以下の点に注意すること。 	<ul style="list-style-type: none"> (1) 子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験では安全性が確認されており、国内臨床試験と同様の安全性に配慮した方策を講じれば、安全性に関する懸念が生じる可能性は低いと考えられることから、「子宮腺筋症のある患者」を削除した 「子宮筋腫のある患者」については変更なし (2) および(3) 添付文書（2013 年 5 月改訂、第 5 版）から変更なし <ul style="list-style-type: none"> (1)、(2)、(3)、(4)1)、(4)3)、(5)および(6) 添付文書（2013 年 5 月改訂、第 5 版）から変更なし (4)2) 貧血のある患者への投与に際しては、本剤投与中に不正出血により貧血が増悪することが懸念されるため、注意が必要と考えられた。子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験（316 例）において、同意取得時のヘモグロビン値が 8.0 g/dL 以上、11.0 g/dL 未満であり、貧血に対する治療を行った被験者 31 例のうち 30 例において不正出血が発現したものの、貧血関連の副作用が認められた症例は、軽度のヘモグロビン減少 1 例のみであった。以上より、投与前に貧血の治療を行うことは有用と考えられたため設定した。なお、子宮内膜症患者においても本剤による不正出血の発現率が高く、同様

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1) 患者にはあらかじめ十分に説明し、出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、医師へ相談するよう指導すること。</p> <p>2) <u>貧血のある患者では、必要に応じて本剤投与前に貧血の治療を行うこと。</u></p> <p>3) 不正出血が認められた場合には必要に応じて血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) <u>子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験において、子宮腺筋症又は子宮筋腫を合併する患者での貧血の発現率は、合併しない患者と比較して高い傾向が認められている。</u></p> <p>(5) 本剤を長期投与する場合には以下の点に注意すること。</p> <p>1) 不正出血が持続的に認められている患者は、類似疾患（悪性腫瘍等）に起因する出血との鑑別に留意し、定期的に画像診断等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。また、必要に応じ細胞診等の病理学的検査の実施を考慮すること。</p> <p>2) 本剤の1年を超える投与における有効性及び安全性は確立していないので、1年を超える投与は治療上必要と判断される場合にのみ行い、定期的に臨床検査（血液検査、骨塩量検査等）等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。</p> <p>(6) 本剤の投与により更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察すること。</p>	<p>の注意喚起が有用と考えられたことから、両効能共通の注意喚起として設定した</p> <p>(4)4) 本剤の効能・効果に「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」が追加された場合でも意味が通じるよう修正した</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される（「薬物動態」の項参照）。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p>			添付文書（2013年5月改訂、第5版）から変更なし
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン アズール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（本剤とクラリスロマイシンの併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ単独投与時の20%及び86%増加した。）	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素であるCYP3A4を阻害することによると考えられる。	
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイント フェノバルビタール カルバマゼピン等	本剤の血中濃度が低下することにより本剤の有効性が減弱するおそれがある。	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素であるCYP3A4を誘導することによると考えられる。	
卵胞ホルモン含有製剤 エストラジオール誘導体 エストリオール誘導体 結合型エストロゲン製剤等	本剤の効果が減弱する可能性がある。	子宮内膜症はエストロゲン依存性の疾患であることから、卵胞ホルモン含有製剤の投与により本剤の治療効果が減弱する可能性がある。	
黄体ホルモン含有製剤 プロゲステロン製剤 メドロキシプロゲステロン酢酸エステル製剤 ノルエチスティロン製剤 ジドロゲステロン製剤等	プロゲステロン作用が増強する可能性がある。	ともにプロゲステロン受容体に対するアゴニスト活性を示すことから、プロゲステロン作用が相加的に増強する可能性がある。	

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>4. 副作用</p> <p>●子宮内膜症</p> <p>子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（5試験）において、総症例528例中、409例(77.5%)に副作用が認められている。その主なものは不正出血(60.6%)、ほてり(16.3%)、頭痛(13.6%)、恶心(6.6%)等であった。（承認時）</p> <p>製造販売後調査において、総症例2,870例中、1,242例(43.3%)に副作用が認められている。その主なものは不正出血(34.6%)、ほてり(2.6%)、頭痛(2.1%)、恶心(1.4%)等であった。（第7回安全性定期報告時）</p> <p>●子宮腺筋症に伴う疼痛の改善</p> <p>子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験（4試験）において、総症例316例中、311例(98.4%)に副作用が認められている。その主なものは不正出血(96.8%)、ほてり(6.3%)、頭痛(4.1%)、貧血(3.5%)、倦怠感(3.5%)等であった。（効能追加時）</p>	<p>承認時および効能追加時の副作用発現状況概要については、子宮内膜症患者を対象とした臨床試験および子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験における副作用発現状況に基づき設定した 製造販売後調査の副作用発現状況概要については、添付文書（2013年5月改訂、第5版）から変更なし</p>
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 重篤な不正出血（1%未満）、重度の貧血（1%未満）</p> <p>本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、必要に応じて血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2) アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}</p> <p>アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹、瘙痒感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状</p>	<p>(1)1) 前述の不正出血および貧血のうち、本項では重篤または重度の副作用を示していることを明確にするため追加記載した (1)2) 算出根拠を追加記載した (2) 子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験の結果に基づき、頻度の変更を行った。また、算出根拠を追加記載した</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
に応じて適切な処置を行うこと。			
	1%以上	1%未満	頻度不明 <small>注1)</small>
低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、めまい、抑うつ	動悸、不安、不眠、発汗	
子宮	不正出血		腹痛
乳房	乳房緊満感	乳房痛、乳汁分泌	
皮膚		痤瘡、外陰部かぶれ・かゆみ <small>注2)</small> 、皮膚乾燥、脱毛	
精神神経系		傾眠、いらいら感、しびれ感、片頭痛	
過敏症 <small>注3)</small>		発疹、瘙痒感等	
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP・ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常		
消化器	悪心、腹痛	嘔吐、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感、口内炎	
血液	貧血	白血球減少	
筋骨格系		背部痛、肩こり、骨塩量低下、関節痛	
その他	倦怠感	疲労、体重増加、浮腫、コレステロール上昇、発熱、血糖値上昇、耳鳴	
<u>発現頻度は、承認時（子宮内膜症及び子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）までの臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。</u>			
<u>注1) 製造販売後の自発報告等に基づく記載のため 頻度不明。</u>			

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>注2) 不正出血の持続により、このような症状があらわれることがある。</p> <p>注3) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p>	
<p>5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット、ウサギ）において、受胎阻害、胚死亡率の増加及び流産等が認められている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。 〔動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが報告されている。〕</p>	添付文書（2013年5月改訂、第5版）から変更なし
<p>6. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>(2) <u>最大骨塩量に達していない患者については、本剤投与による骨密度の減少の可能性や将来的な骨粗鬆症等の発症リスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること</u> <u>(12歳～18歳を対象とした海外臨床試験において、本剤52週間投与後の骨密度変化率は-1.2%であった)</u>¹⁾。</p>	(1) 添付文書（2013年5月改訂、第5版）から変更なし (2) 海外臨床試験の情報を入手したため追加記載した
<p>7. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時</p> <p>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。</p>	添付文書（2013年5月改訂、第5版）から変更なし

1.8.4.2 ディナゲスト OD錠 1mg

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 診断のつかない異常性器出血のある患者〔類似疾患（悪性腫瘍等）のおそれがある。〕 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項(1)参照） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <u>高度の子宮腫大又は重度の貧血のある患者〔出血症状が増悪し、大量出血を起こすおそれがある。〕</u>（「臨床成績」の項2.参照） 	<p>1.～3. 添付文書（2014年8月作成、第1版）から変更なし 4.1.8.4.1 ディナゲスト錠 1mg 【禁忌】参照</p>
<p>（用法・用量に関連する使用上の注意）</p> <ol style="list-style-type: none"> 治療に際しては妊娠していないことを確認し、必ず月経周期2～5日目より投与を開始すること。また、治療期間中は非ホルモン性の避妊をさせること。 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収による効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項(2)参照） 	<p>添付文書（2014年8月作成、第1版）から変更なし</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> 子宮筋腫のある患者〔出血症状が増悪し、まれに大量出血を起こすおそれがある。〕 うつ病又はうつ状態の患者並びにそれらの既往歴のある患者〔更年期障害様のうつ症状があらわれるおそれがある。〕 肝障害のある患者〔代謝能の低下により、本剤の作用が増強することがある。〕 	<p>(1) 1.8.4.1 ディナゲスト錠 1mg 1.慎重投与(1)参照 (2)および(3) 添付文書（2014年8月作成、第1版）から変更なし</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の投与に際しては、類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中に腫瘍が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。 卵巣チョコレート嚢胞は、頻度は低いものの自然経過において悪性化を示唆する報告があるので、定期的に画像診断や腫瘍マーカー 	<p>(1)、(2)、(3)、(4)1)、(4)3)、(5)および(6) 添付文書（2014年8月作成、第1版）から変更なし (4)2) 1.8.4.1 ディナゲスト錠 1mg 2.重要な基本的注意(4)2)参照 (4)4) 1.8.4.1 ディナゲスト錠 1mg 2.重要な基本的注意(4)4)参照</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>等の検査を行い、患者の状態に十分注意すること。</p> <p>(3) 本剤投与中は経過を十分に観察し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続せず、他の適切な治療を考慮すること。</p> <p>(4) 本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血の程度には個人差があり、投与中に出血が持続する場合や一度に大量の出血が生じる場合もあるので、以下の点に注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 患者にはあらかじめ十分に説明し、出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、医師へ相談するよう指導すること。 2) <u>貧血のある患者では、必要に応じて本剤投与前に貧血の治療を行うこと。</u> 3) 不正出血が認められた場合には必要に応じて血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。 4) <u>子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験において、子宮腺筋症又は子宮筋腫を合併する患者での貧血の発現率は、合併しない患者と比較して高い傾向が認められている。</u> <p>(5) 本剤を長期投与する場合には以下の点に注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 不正出血が持続的に認められている患者は、類似疾患（悪性腫瘍等）に起因する出血との鑑別に留意し、定期的に画像診断等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。また、必要に応じ細胞診等の病理学的検査の実施を考慮すること。 2) 本剤の1年を超える投与における有効性及び安全性は確立していないので、1年 	

使用上の注意（案）	設定根拠															
<p>を超える投与は治療上必要と判断される場合にのみ行い、定期的に臨床検査（血液検査、骨塩量検査等）等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。</p> <p>(6) 本剤の投与により更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察すること。</p>																
<p>3. 相互作用 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される（「薬物動態」の項参照）。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（ジエノゲストとクラリスロマイシンの併用により、ジエノゲストのCmax及びAUCはそれぞれ単独投与時の20%及び86%増加した。）</td><td>これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素であるCYP3A4を阻害することによると考えられる。</td></tr> <tr> <td>CYP3A4 誘導剤 リファンビシン フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン等</td><td>本剤の血中濃度が低下することにより本剤の有効性が減弱するおそれがある。</td><td>これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素であるCYP3A4を誘導することによると考えられる。</td></tr> <tr> <td>卵胞ホルモン含有製剤 エストラジオール誘導体 エストリオール誘導体 結合型エストロゲン製剤等</td><td>本剤の効果が減弱する可能性がある。</td><td>子宮内膜症はエストロゲン依存性の疾患であることから、卵胞ホルモン含有製剤の投与により本剤の治療効果が減弱する可能性がある。</td></tr> <tr> <td>黄体ホルモン含有製剤 プロゲステロン製剤</td><td>プロゲステロン作用が増強する可能性がある。</td><td>ともにプロゲステロン受容体に対するアゴニスト活性</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（ジエノゲストとクラリスロマイシンの併用により、ジエノゲストのCmax及びAUCはそれぞれ単独投与時の20%及び86%増加した。）	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素であるCYP3A4を阻害することによると考えられる。	CYP3A4 誘導剤 リファンビシン フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン等	本剤の血中濃度が低下することにより本剤の有効性が減弱するおそれがある。	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素であるCYP3A4を誘導することによると考えられる。	卵胞ホルモン含有製剤 エストラジオール誘導体 エストリオール誘導体 結合型エストロゲン製剤等	本剤の効果が減弱する可能性がある。	子宮内膜症はエストロゲン依存性の疾患であることから、卵胞ホルモン含有製剤の投与により本剤の治療効果が減弱する可能性がある。	黄体ホルモン含有製剤 プロゲステロン製剤	プロゲステロン作用が増強する可能性がある。	ともにプロゲステロン受容体に対するアゴニスト活性	添付文書（2014年8月作成、第1版）から変更なし
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（ジエノゲストとクラリスロマイシンの併用により、ジエノゲストのCmax及びAUCはそれぞれ単独投与時の20%及び86%増加した。）	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素であるCYP3A4を阻害することによると考えられる。														
CYP3A4 誘導剤 リファンビシン フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン等	本剤の血中濃度が低下することにより本剤の有効性が減弱するおそれがある。	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素であるCYP3A4を誘導することによると考えられる。														
卵胞ホルモン含有製剤 エストラジオール誘導体 エストリオール誘導体 結合型エストロゲン製剤等	本剤の効果が減弱する可能性がある。	子宮内膜症はエストロゲン依存性の疾患であることから、卵胞ホルモン含有製剤の投与により本剤の治療効果が減弱する可能性がある。														
黄体ホルモン含有製剤 プロゲステロン製剤	プロゲステロン作用が増強する可能性がある。	ともにプロゲステロン受容体に対するアゴニスト活性														

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>メドロキシプロゲ ステロン酢酸エステ ル製剤 ノルエチステロン 製剤 ジドロゲステロン 製剤 等</p>	<p>を示すことか ら、プロゲス テロン作用が 相加的に増強 する可能性が ある。</p>
<p>4. 副作用</p> <p>●子宮内膜症</p> <p>子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（5 試験）において、総症例 528 例中、409 例(77.5%)に副作用が認められている。その主なものは不正出血(60.6%)、ほてり(16.3%)、頭痛(13.6%)、恶心(6.6%)等であった。（ディナゲスト錠（普通錠）承認時）</p> <p>製造販売後調査において、総症例 2,870 例中、1,242 例(43.3%)に副作用が認められている。その主なものは不正出血(34.6%)、ほてり(2.6%)、頭痛(2.1%)、恶心(1.4%)等であった。（ディナゲスト錠（普通錠）第 7 回安全性定期報告時）</p> <p>●子宮腺筋症に伴う疼痛の改善</p> <p>子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験（4 試験）において、総症例 316 例中、311 例(98.4%)に副作用が認められている。その主なものは不正出血(96.8%)、ほてり(6.3%)、頭痛(4.1%)、貧血(3.5%)、倦怠感(3.5%)等であった。（効能追加時）</p>	<p>1.8.4.1 ディナゲスト錠 1mg 4.副作用参照</p>
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 重篤な不正出血 (1%未満)、重度の貧血 (1%未満)</p> <p>本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、必要に応じて血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>1.8.4.1 ディナゲスト錠 1mg 4.(1)重大な副作用参照</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
2) アナフィラキシー（頻度不明 ^{注1)} アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫、尋麻疹、瘙痒感等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。			
(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			
	1%以上	1%未満	頻度不明 <small>注1)</small>
低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、めまい、抑うつ	動悸、不安、不眠、発汗	
子宮	不正出血		腹痛
乳房	乳房緊満感	乳房痛、乳汁分泌	
皮膚		痤瘡、外陰部かぶれ・かゆみ ^{注2)} 、皮膚乾燥、脱毛	
精神神経系		傾眠、いらいら感、しびれ感、片頭痛	
過敏症 ^{注3)}		発疹、瘙痒感等	
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP・ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常		
消化器	恶心、腹痛	嘔吐、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感、口内炎	
血液	貧血	白血球減少	
筋骨格系		背部痛、肩こり、骨塩量低下、関節痛	
その他	倦怠感	疲労、体重増加、浮腫、コ	

使用上の注意（案）	設定根拠
<p style="text-align: center;">レステロール上昇、発熱、血糖値上昇、耳鳴</p> <p><u>発現頻度は、承認時（子宮内膜症及び子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）までの臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。</u></p> <p><u>注 1) 製造販売後の自発報告等に基づく記載のため 頻度不明。</u></p> <p>注 2) 不正出血の持続により、このような症状があらわれることがある。</p> <p>注 3) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p>	
<p>5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット、ウサギ）において、受胎阻害、胚死亡率の増加及び流産等が認められている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。 〔動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが報告されている。〕</p>	添付文書（2014年8月作成、第1版）から変更なし
<p>6. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>(2) <u>最大骨塩量に達していない患者については、本剤投与による骨密度の減少の可能性や将来的な骨粗鬆症等の発症リスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること（12歳～18歳を対象とした海外臨床試験において、本剤 52 週間投与後の骨密度変化率は -1.2%であった）¹⁾。</u></p>	<p>1.8.4.1 ディナゲスト錠 1mg</p> <p>6 小児等への投与参照</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 薬剤交付時</p> <ol style="list-style-type: none">1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。2) 本剤は高湿度で硬度が低下するため、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。 <p>(2) 服用時</p> <ol style="list-style-type: none">1) 本剤を水なしで服用する場合には、舌上で唾液を浸潤させ、唾液とともに飲み込むこと。また、水で服用することもできる。2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。	添付文書（2014年8月作成、第1版）から変更なし