ディナゲスト錠 1mg
ディナゲスト OD 錠 1mg

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

持田製薬株式会社

2.2 緒言

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、新規の 19-ノルテストステロン誘導体である（図 2.2-1）。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。したがって、子宮内膜症に対する治療効果を検討し、子宮内膜症治療剤ディナゲスト錠 1mg として 2008 年に国内で発売した。また、同適応で、ディナゲスト OD 錠 1mg として 2015 年に国内で発売した。

子宮腺筋症はエストロゲン依存性の疾患とされ [1)]、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。また、子宮腺筋症細胞においてもプロゲステロン受容体の発現が見られることから [2)]、前述と同様の薬理作用により、子宮腺筋症に対する MJR-35 の有効性が期待されている。しかしながら、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する薬剤はなく、子宮腺筋症に対する有効性を検証するための指標が明確になっていない。

安全性の面において、MJR-35 の最も発現頻度の高い副作用は不正子宮出血である。子宮内膜症患者を対象とした臨床試験成績を用いて、子宮筋腫または子宮腺筋症合併の有無別に副作用の発現率を検討したところ､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､不正子宮出血による貧血または関連する臨床検査値異常の発現頻度が高い傾向がみられた。さらに、市販後において、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。）」を設定した。その後の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、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、添付文書の「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」旨を追加記載した。

今回、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、全 3 回の治験相談を行い、その結果を踏まえ、子宮腺筋症に対する MJR-35 の開発を実施した。

その結果、子宮腺筋症患者における MJR-35 の十分な有効性および安全性が認められ、MJR-35 は子宮腺筋症の薬物治療における主要な選択肢になり得ると判断した。また、臨床試験における不正子宮出血および貧血のリスクに配慮した事項を使用上の注意に反映すべきと考えられた。

以上のことから、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

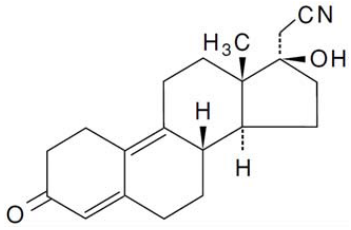


図 2.2-1　ジエノゲストの構造式

参考文献

1）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 5.4.4.1〉

2）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 5.4.4.2〉