

## 再審査報告書

平成 30 年 2 月 19 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①ディナゲスト錠 1 mg ②ディナゲスト OD 錠 1 mg
有 効 成 分 名	ジェノゲスト
申 請 者 名	持田製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1.子宮内膜症 2.子宮腺筋症に伴う疼痛の改善
承 認 の 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。
承 認 年 月 日 承 認 事 項 一 部 変 更 承 認 年 月 日	1.①平成 19 年 10 月 19 日 1.②平成 26 年 8 月 18 日 2.①②平成 28 年 12 月 2 日
再 審 査 期 間	1.①8 年間 1.②1.①の残余期間（平成 26 年 8 月 18 日～平成 27 年 10 月 18 日） 2.①②4 年間

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

ディナゲスト錠 1 mg 及び同 OD 錠 1 mg（以下、「本剤」）について、以下の製造販売後調査が実施された。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

使用成績調査					
目的	使用実態下における副作用発生状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因等について検討する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 20 年 7 月～ 平成 25 年 6 月	観察期間	24 カ月（投与期間 12 カ月） <sup>a)</sup>
目標症例数	3,000 例	施設数	427 施設	収集例数	3,124 例
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目的	使用成績調査において 12 カ月を超えて本剤が継続投与された症例を対象とし、長期投与における安全性及び有効性に関する情報を収集する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 20 年 7 月～ 平成 27 年 6 月	観察期間	最長 60 カ月 <sup>b)</sup>
目標症例数	1,300 例	施設数	273 施設	収集例数	1,147 例
特定使用成績調査（長期使用例の骨塩量変動に関する調査）					
目的	12 カ月を超えて本剤が投与される症例を対象とし、本剤の長期投与下における骨塩量の推移、安全性及び有効性に関する情報を収集する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 21 年 10 月～ 平成 28 年 10 月	観察期間	最長 60 カ月 <sup>c)</sup>
目標症例数	150 例（24 カ月時点での評価 可能症例として 40 例以上）	施設数	25 施設	収集例数	161 例

a) 本剤の投与期間は原則 12 カ月間とし、症状消失又は軽快により本剤の投与を終了した症例については、その後 12 カ月間の経過観察を実施した。

b) 本剤の投与期間は原則 60 カ月までとし、症状消失又は軽快により本剤の投与を終了した症例については、その後 12 カ月間の経過観察を実施した。ただし、37 カ月以降に投与が終了となった症例についてはその後の経過観察は実施しなかった。

c) 本剤の投与期間は原則 60 カ月までとし、症状消失又は軽快により本剤の投与を終了した症例については、その後 12 カ月間の経過観察を実施した。ただし、25 カ月以降に投与が終了となった症例についてはその後の経過観察は実施しなかった。

## 2. 使用成績調査、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）及び特定使用成績調査（長期使用例の骨塩量変動に関する調査）の概要

### 2-1 安全性

#### 2-1-1 副作用発現状況

使用成績調査について、収集された3,124例のうち、「登録違反」5例、「初回以降来院せず」132例を除外した2,987例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は43.6%（1,303/2,987例）であった。また、安全性解析対象除外症例137例のうち登録違反5例中2例に副作用（不正子宮出血1例、寝汗、動悸及び耳鳴1例）が認められたが、いずれも軽度であった。動悸の転帰は不明で、その他の転帰は回復であった。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（以下、「特定使用成績調査（長期）」）について、収集された1,147例のうち、「登録違反」2例を除外した1,145例が安全性解析対象症例とされた。特定使用成績調査（長期）では、使用成績調査において12カ月を超えて本剤が継続投与された症例を対象としており、本剤投与開始12カ月を超えて発現が認められた副作用について集計された。安全性解析対象症例における副作用発現率は31.9%（365/1,145例）であり、安全性解析対象除外症例2例に副作用は認められなかった。

特定使用成績調査（長期使用例の骨塩量変動に関する調査）（以下、「特定使用成績調査（長期・骨塩量）」）について、収集された161例のうち、「初回以降来院せず」2例を除外した159例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における副作用発現率は39.0%（62/159例）であった。

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。上記3つの製造販売後調査の併合解析結果（以下、「3調査併合解析結果」）に基づき本剤の安全性について検討した<sup>1)</sup>。3調査併合解析結果における安全性解析対象症例3,146例（使用成績調査2,987例（特定使用成績調査（長期）1,145例を含む）、特定使用成績調査（長期・骨塩量）159例）のうち副作用は1,443例（45.9%）、重篤な副作用は33例（1.0%）で認められた。承認時までの臨床試験（臨床薬理試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相非劣性試験及び長期投与試験）の副作用発現率は77.5%（409/528例）、重篤な副作用発現率は0.4%（2/528例）であり、承認時と比較して副作用発現率は高くなく、重篤な副作用発現率も大きく異ならなかった。

転帰死亡の副作用は自殺既遂1例で、本剤投与約10日後に関節痛が発現し線維筋痛症と診断された症例であり、線維筋痛症の診断から数日後にうつ病と診断され、うつ病発症の約1カ月後に自殺した。線維筋痛症の症状として精神神経症状があり、線維筋痛症は自殺のリスク因子との報告があることから（Arthritis Rheum 2010; 62: 3101-8）、本剤とうつ病及び自殺既遂の因果関係は弱いものと考えた。2例以上で認められた重篤な副作用は、不正子宮出血16例、貧血9例、卵巣嚢胞破裂3例、卵巣癌、子宮平滑筋腫、鉄欠乏性貧血及び下腹部痛各2例であった。不正子宮出血及び貧血関連事象（貧血及び鉄欠乏性貧血）については、「2-1-3-1 不正子宮出血及び貧血関連事象」の項で後述する。卵巣嚢胞破裂3例の転帰はいずれも回復又は軽快、卵巣癌の転帰は軽快及び未回復各1例、子宮平滑筋腫の転帰は回復及び後遺症各1例であった。卵巣嚢胞破裂、卵巣癌、

<sup>1)</sup> 使用成績調査と特定使用成績調査（長期）で同一症例に同一の副作用が発現した場合、3調査併合解析結果においては1例1件として集計した。

子宮平滑筋腫については、いずれも自然経過の中で偶発的に発現した可能性が考えられ、本剤との因果関係を強く疑わせる症例の集積はなかった。下腹部痛の1例は原疾患である子宮内膜症の随伴症状の悪化の可能性が考えられ、他の1例は不正子宮出血に伴うものであり、転帰はそれぞれ軽快及び回復であった。なお、下腹部痛については、平成21年1月に添付文書の「その他の副作用」の「子宮」の項に「腹痛」を追加記載し注意喚起を行っている。

10例(0.3%)以上で認められた副作用は不正子宮出血36.4%(1,144/3,146例)、ほてり2.8%(87/3,146例)、頭痛2.4%(76/3,146例)、悪心1.7%(52/3,146例)、抑うつ症状1.1%(35/3,146例)、貧血1.0%(31/3,146例)、浮動性めまい0.8%(24/3,146例)、倦怠感0.7%(22/3,146例)、発疹0.6%(19/3,146例)、易刺激性及び体重増加各0.5%(16/3,146例)うつ病0.5%(15/3,146例)、骨密度減少及び筋骨格硬直各0.4%(12/3,146例)であった。いずれの事象も承認時までの臨床試験で認められた副作用であり、発現率も承認時までの臨床試験を大きく上回るものはなかった。

副作用による中止率は14.2%(446/3,146例)であり、承認時までの臨床試験における中止率4.7%(25/528例)と比較して高かった。中止に至った副作用の種類は不正子宮出血8.2%(258/3,146例)が最も多く、承認時までの臨床試験における不正子宮出血による中止率1.5%(8/528例)より高かったが、それ以外の事象による中止率はいずれも1%以下であり、承認時までの臨床試験における中止率と大きく異ならなかった。3調査併合解析結果において中止率0.5%(15/3,146例)以上の副作用のうち承認時までの臨床試験で中止例が認められなかった頭痛及び抑うつ症状について、3調査併合解析結果での中止率はそれぞれ0.8%(26/3,146例)、0.5%(15/3,146例)で、頭痛の重症度は軽度0.4%(12/3,146例)、中等度0.4%(14/3,146例)、重度0%(0/3,146例)、抑うつ症状の重症度は軽度0.2%(5/3,146例)、中等度0.3%(10/3,146例)、重度0%(0/3,146例)であり、製造販売後調査では副作用が軽度、中等度であっても本剤の投与を中止していた症例が多いことが中止率が高い理由の一つと考えた。不正子宮出血については、「2-1-3-1 不正子宮出血及び貧血関連事象」の項で後述する。

## 2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、子宮内膜症の初発・再燃(再発)、罹病期間、手術歴有無、体重、月経歴(周期性、周期日数、持続日数、経血量)、臨床症状の重症度、Beecham分類、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、併存症の有無、併用薬の有無及び併用療法の有無が検討された。その結果、年齢[20歳未満20.0%(2/10例)、20歳以上30歳未満42.3%(192/454例)、30歳以上40歳未満44.5%(551/1,239例)、40歳以上50歳未満48.4%(643/1,329例)、50歳以上48.2%(55/114例)]、子宮内膜症の初発・再燃(再発)[初発41.8%(856/2,049例)、再燃(再発)53.5%(587/1,097例)]、月経歴(周期日数)[24日以下61.4%(54/88例)、25日~26日55.2%(154/279例)、27~28日43.4%(585/1,347例)、29日以上45.7%(537/1,175例)]、月経歴(持続日数)[4日以下40.8%(100/245例)、5~6日44.7%(541/1,210例)、7~8日47.0%(602/1,282例)、9日以上55.5%(106/191例)]、月経歴(経血量)[少ない36.7%(44/120例)、普通43.4%(684/1,577例)、多い50.0%(670/1,340例)]、臨床症状の重症度[軽度38.9%(193/496例)、中等度46.3%(865/1,869例)、重度49.3%(385/781例)]、Beecham分類[I期42.7%(143/335例)、II期41.3%(457/1,106例)、III期49.4%(482/976例)、IV期46.7%(141/302例)]、アレルギー歴の有

無[無 44.4%(1,270/2,860 例)、有 60.5%(173/286 例)]、医薬品副作用歴の有無[無 44.8%(1,344/2,998 例)、有 66.9%(99/148 例)]、併存症の有無[無 37.6%(580/1,541 例)、有 53.8%(863/1,605 例)]及び併用薬の有無[無 41.0%(965/2,352 例)、有 60.2%(478/794 例)]において、副作用発現率に有意差が認められた。これらの因子の影響について、申請者は以下のように説明した。

子宮内膜症の初発・再燃(再発)、月経歴(周期日数、持続日数、経血量)及び臨床症状の重症度について、副作用発現率の高い群で子宮腺筋症又は子宮筋腫の合併率が高い傾向が認められた。「2-1-3-1 不正子宮出血及び貧血関連事象」で後述するとおり、子宮腺筋症又は子宮筋腫合併例で不正子宮出血の発現率が高いことから、子宮腺筋症又は子宮筋腫の合併率の差が副作用発現率に影響した可能性があると考えた。併存症の有無について、子宮腺筋症又は子宮筋腫合併例において不正子宮出血の発現率が高いことが一因と考えたが、それ以外の併存症で副作用発現率が高い理由は明らかとならなかった。併用薬の有無について、併用薬の薬効群によって、副作用発現率に大きな差異はなかった。他の背景因子について、副作用発現率が高かった理由は明らかとはなかったものの、各集団で発現した主な副作用は、いずれも不正子宮出血、低エストロゲン症状又は悪心であり、発現している副作用の種類は大きく異ならず、また、重度の副作用の発現率にも大きな差異はなかったことから、副作用発現率が高い集団への本剤の投与が临床上問題となる結果ではなく現時点で特段の対応は不要と判断したが、今後もこれらの背景因子における副作用発現状況を注視する。腎疾患及び肝疾患の併存症については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

### 2-1-3 重点調査事項

不正子宮出血、貧血、低エストロゲン症状(ほてり、頭痛、浮動性めまい、筋骨格硬直、動悸)、抑うつ症状(うつ病、抑うつ気分を含む)及び骨密度減少について、重点調査事項として検討された。申請者は、重点調査事項について以下のように説明した。低エストロゲン症状について、3調査併合解析結果における副作用発現率は承認時までの臨床試験と比較して高くなく、重篤な副作用は認められなかった。抑うつ症状については、3調査併合解析結果における副作用発現率及び重篤な副作用の発現率は承認時までの臨床試験と大きな差異はなかった。なお、不正子宮出血及び貧血、並びに骨密度減少については、それぞれ、「2-1-3-1 不正子宮出血及び貧血関連事象」並びに「2-1-3-2 骨密度減少」の項で後述する。

#### 2-1-3-1 不正子宮出血及び貧血関連事象

本剤投与時の不正子宮出血及び貧血関連事象について、申請者は以下のように説明した。3調査併合解析結果における不正子宮出血の副作用発現率は36.4%(1,144/3,146 例)、貧血関連事象(貧血、鉄欠乏性貧血、出血性貧血)の副作用発現率は1.1%(35/3,146 例)であり、承認時までの臨床試験における不正子宮出血の副作用発現率60.6%(320/528 例)及び貧血関連事象の副作用発現率1.1%(6/528 例)と比較して高くなかった。重篤な不正子宮出血は16例に、重篤な貧血関連事象は12例に認められ、重篤な貧血関連事象はいずれも重篤な不正子宮出血に伴って発現した。転帰は不正子宮出血の未回復1例、貧血関連事象の未回復1例、後遺症1例、記載なし2例を除きすべて軽快又は回復であった。

不正子宮出血に対する本剤の処置は、減量して継続が 0.5% (6/1,144 例)、一時休薬が 6.3% (72/1,144 例)、投与中止が 22.6% (258/1,144 例) であり、70.5% (807/1,144 例) の症例で継続投与された。本剤が継続投与された症例において、不正子宮出血に対する治療（重複あり）は、止血剤（エストロゲン製剤除く）投与 83 例、エストロゲン製剤投与 39 例、その他の処置 24 例、治療なし 684 例であった。治療薬剤毎の転帰は、止血剤（エストロゲン製剤除く）投与の 90.4% (75/83 例)、エストロゲン製剤投与の 92.3% (36/39 例)、その他の処置の 87.5% (21/24 例) で軽快又は回復であったが、治療なしの症例においても 85.1% (582/684 例) が軽快又は回復であり、不正子宮出血に対する治療薬剤の明確な効果を結論づけることはできなかった。

承認時までの臨床試験において重篤な不正子宮出血及び貧血関連事象は認められておらず、再審査期間中の副作用症例の集積から、平成 21 年 1 月に添付文書の「重大な副作用」の項に不正出血及び貧血を追加記載し、平成 25 年 5 月に「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「大量出血」の発現及び発現時の処置として「輸血」を追加記載し注意喚起を行っている。

また、承認時の 4 試験併合成績（臨床薬理試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相非劣性試験）において子宮筋腫又は子宮腺筋症のいずれかを合併した症例で不正子宮出血の発現率が高値（63.7%）であったことから、製造販売後調査においてもこれらの集団における不正子宮出血及び貧血関連事象の副作用発現率を検討した。3 調査併合解析結果において、子宮腺筋症又は子宮筋腫を合併している集団における不正子宮出血の副作用発現率 45.6% (597/1,308 例) 及び貧血関連事象の副作用発現率 1.9% (25/1,308 例) は、いずれも合併していない集団における不正子宮出血の副作用発現率 29.8% (547/1,838 例) 及び貧血関連事象の副作用発現率 0.5% (10/1,838 例) と比較して高かった。これらの症例集積により、子宮腺筋症、高度の子宮腫大あるいは重度の貧血が重篤な不正子宮出血のリスク因子であると考えたことから、平成 ■年 ■月より実施された子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験は「高度の子宮腫大を有する患者」及び「重度の貧血の合併を有する患者」を除外して実施した。その結果、国内臨床試験で重篤な不正子宮出血及び貧血関連事象の発現は認められていない。なお、当該試験結果等を踏まえ、平成 28 年 12 月の「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認時には「禁忌」に「高度の子宮腫大又は重度の貧血のある患者」を設定している。

### 2-1-3-2 骨密度減少

本剤投与時の骨密度減少について、申請者は以下のように説明した。特定使用成績調査（長期・骨塩量）における骨密度減少の副作用発現率は 2.5% (4/159 例)、3 調査併合解析結果における骨密度減少の副作用発現率は 0.4% (12/3,146 例) であり、重篤な骨密度減少は認められなかった。承認時までの臨床試験における骨密度減少の副作用発現率は 2.1% であり、重篤な骨密度減少は認められず、製造販売後調査の結果と大きな差異はなかった。

3 調査併合解析結果において骨密度減少が認められた 12 例に対する本剤の処置は、減量して継続 2 例、投与中止 4 例、継続投与 6 例であった。12 例中 4 例が本剤投与後の骨密度が若年成人骨密度平均値（以下、「YAM」）の 80% (0.809 g/cm<sup>2</sup>) より低値であったが、いずれも投与前値が未測定であり、骨密度減少の程度は評価できなかった。また、閉経前の女性の自然経過における骨密度減少率を上回って減少した症例は 12 例中 4 例であったが、これらの症例において本剤投与後

の骨密度が YAM の 80%より低値の症例はなく、本剤により臨床上問題となるような骨密度低下が認められた症例はないと考えた。なお、20 歳未満の若年患者（16～19 歳）10 例において骨密度測定が実施された症例はなかった。最大骨塩量に達していない患者については、「5. 重大な措置、海外からの情報」の項で後述するとおり、添付文書の「小児等への投与」の項に骨密度減少について追加記載し、注意喚起を行っている。

特定使用成績調査（長期・骨塩量）における骨密度（腰椎 DXA 法、測定部位：L2-L4）（中央値）は、投与開始前、投与 12 カ月後、投与 24 カ月後及び投与 36 カ月後でそれぞれ 1.041 g/cm<sup>2</sup>（65 例）、1.026 g/cm<sup>2</sup>（49 例）、1.031 g/cm<sup>2</sup>（31 例）及び 1.096 g/cm<sup>2</sup>（14 例）であった。骨密度の変化率（中央値）は投与 12 カ月後、投与 24 カ月後及び投与 36 カ月後でそれぞれ、-1.537%（49 例）、-3.083%（31 例）、-3.006%（14 例）であり、いずれも自然経過の範囲（年率-3%未満）で推移した。

#### 2-1-4 長期投与

3 調査併合解析結果における本剤の投与期間別の副作用発現率は、投与期間が 12 カ月以内の症例で 43.4%（788/1,816 例）、12 カ月超の症例で 49.2%（655/1,330 例）であり、12 カ月超で高かったが、発現した副作用 1,831 件のうち発現日が特定された 1,811 件について、本剤投与開始から初回発現までの期間が 6 カ月以内の副作用は 1,466 件（80.9%）であり、12 カ月を超えて初回発現が認められた副作用は 171 件（9.4%）と少なかった。12 カ月を超えて初回発現が認められた副作用で 5 例以上の事象は不正子宮出血 65 例、ほてり 17 例、骨密度減少 11 例、頭痛 7 例であった。不正子宮出血、ほてり、頭痛については、12 カ月以内に初回発現が認められた症例割合がそれぞれ 93.7%（1,072/1,144 例）、79.3%（69/87 例）、89.5%（68/76 例）であり、本剤投与開始 12 カ月超での初回発現は多くなかった。骨密度減少については 12 例中 11 例で 12 カ月超での初回発現が認められたが、「2-1-3-2 骨密度減少」の項で述べたとおり、本剤により臨床上問題となるような骨密度低下が認められた症例はなかった。12 カ月を超えて初回発現が認められた重篤な副作用は不正子宮出血 3 例、卵巣癌 2 例、不整脈、子宮ポリープ、ヘモグロビン減少及び子宮平滑筋腫各 1 例であり、卵巣癌は 12 カ月超の症例でのみ認められたが、いずれも卵巣チョコレート嚢胞と同一卵巣における発現であったことから、自然経過の中で悪性化した可能性があり、本剤との因果関係が明確な症例ではないと考えた。その他の重篤な副作用の発現状況は 12 カ月以内と 12 カ月超で大きく異ならなかった。

3 調査併合解析結果において、症状消失又は軽快により本剤の投与を終了した 748 例のうち観察期間中に来院があった 607 例中 513 例（84.5%）で再来月経が確認された。再来月経までの日数（中央値）は 43 日であり、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相非劣性試験 28.0 日、長期投与試験 27.5 日）と比較して長かったが、血中エストラジオール濃度の平均値（中央値）は、投与開始前 105.4（85.0）pg/mL、投与 6 カ月後 65.2（54.0）pg/mL、投与 12 カ月後 63.8（53.0）pg/mL、投与 24 カ月後 63.6（54.0）pg/mL、投与 36 カ月後 82.7（51.0）pg/mL であり、閉経期レベル（10～20 pg/mL）まで低下しておらず、本剤投与終了後の卵巣機能の回復に特段の問題は認められなかった。また、投与期間別の再来月経までの日数（中央値）は、12 カ月以内 45.0 日、12 カ月超 24 カ月以内 38.5 日、24 カ月超 36 カ月以内 43.0 日であり、本剤の投与期間による再来月経までの日数への影響は

認められなかった。

以上より、申請者は、本剤の安全性について特段の問題は認められず、新たな注意喚起の必要性はないと考えたと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

## 2-2 有効性

### 2-2-1 有効性評価

本剤の有効性について、安全性と同様に 3 調査併合解析結果に基づき検討された。3 調査併合解析結果における安全性解析対象症例 3,146 例の全例が有効性解析対象とされた。

月経時以外の自覚症状の 5 項目<sup>2)</sup>、他覚所見の 2 項目<sup>3)</sup>及び月経時の自覚症状の 5 項目<sup>4)</sup>の重症度（重度、中等度、軽度、ごく軽度、なし）の推移から、各項目の改善度について、「著明改善」（投与前に比べ 2 段階以上の改善又は消失）、「改善」（投与前に比べ 1 段階の改善）、「不変」（投与前に比べ不変）、「悪化」（投与前に比べ悪化）、「症状なし」（投与前・投与終了時ともなし）及び「評価不能」（投与前又は終了時のいずれかが欠落）の 4 段階 6 区分で判定された。更に、各項目について、著明改善（2 点）、改善（1 点）、不変（0 点）、悪化（-2 点）とし、自覚症状及び他覚所見における各合計点数を各々の改善度が判定された項目数で除した平均値から、「著明改善」（平均スコア 1.5 以上）、「改善」（平均スコア 0.5 以上 1.5 未満）、「不変」（平均スコア 0 以上 0.5 未満）、「悪化」（平均スコア 0 未満）及び「評価不能」の 4 段階 5 区分で概括改善度が判定された。また、「月経時以外の自覚症状の概括改善度」及び「他覚所見の概括改善度」より、表 1 の基準に従い「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」及び「評価不能」の 5 段階 6 区分で全般改善度が判定された。

表 1. 全般改善度の判定基準

		月経時以外の自覚症状の概括改善度			
		著明改善	改善	不変	悪化
他覚所見の概括改善度	著明改善	著明改善	改善	改善	やや改善
	改善	改善	改善	やや改善	不変
	不変	改善	やや改善	不変	悪化
	悪化	やや改善	不変	悪化	悪化

最終評価時における「月経時以外の自覚症状の概括改善度」、「他覚所見の概括改善度」及び両者を総合した「全般改善度」が「改善」以上の症例割合（以下、それぞれ「月経時以外の自覚症状の改善率」、「他覚所見の改善率」、「全般改善度の改善率」）はそれぞれ 82.0%（1,973/2,405 例）、69.2%（978/1,413 例）、75.8%（970/1,279 例）であった。

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。3 調査併合解析結果における最終評価時の全般改善度の改善率（75.8%）は承認時までの臨床試験（長期投与試験）の投与終了時の全般

2) 下腹痛、腰痛、排便痛、性交痛、内診時疼痛  
3) ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限  
4) 下腹痛、腰痛、排便痛、頭痛、悪心

改善度の改善率 89.6% (121/135 例) と比較して低かったが、投与 6 カ月 (24 週) 及び投与 12 カ月 (52 週) 時点での全般改善度の改善率は、3 調査併合解析結果でそれぞれ 75.5% (599/793 例) 及び 86.8% (499/575 例)、長期投与試験でそれぞれ 72.5% (95/131 例) 及び 90.6% (106/117 例) であり、大きな差異はなかった。3 調査併合解析結果において、最終評価時までの投与期間毎の全般改善度の改善率は 6 カ月以内 53.8% (212/394 例)、6 カ月超 12 カ月以内 81.0% (269/332 例)、12 カ月超 88.4% (489/553 例) であり、6 カ月以内に中止した症例で低かった。最終評価時 (投与終了時) までの投与期間が 6 カ月 (24 週) 以内であった症例割合は、3 調査併合解析結果で 30.8% (394/1,279 例)、長期投与試験で 3.0% (4/135 例) であったことから、最終評価時 (投与終了時) の全般改善度の改善率の差異は、改善率が低い投与期間の短い症例の割合の違いが影響したと考えた。3 調査併合解析結果において投与期間が 6 カ月以内であった症例の主な中止理由は、患者の希望 (有害事象を除く) 25.4% (273/1,073 例)、有害事象 25.1% (269/1,073 例)、来院せず 18.4% (197/1,073 例) であり、効果無しによる中止は 8.5% (91/1,073 例) と多くなかったことから、本剤の有効性について臨床上問題となるものではないと考えた。

## 2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性 (全般改善度の改善率) に影響を及ぼす背景因子として、安全性の検討と同一の背景因子が検討された。その結果、子宮内膜症の初発・再燃 (再発) [初発 78.6% (617/785 例)、再燃 (再発) 71.5% (353/494 例)]、体重 [50 kg 未満 80.1% (258/322 例)、50 kg 以上 60 kg 未満 76.8% (345/449 例)、60 kg 以上 70.6% (139/197 例)]、月経歴 (周期性) [順 77.2% (828/1,072 例)、不順 68.1% (130/191 例)]、月経歴 (持続日数) [4 日以下 69.9% (58/83 例)、5~6 日 79.0% (409/518 例)、7~8 日 75.5% (425/563 例)、9 日以上 65.0% (52/80 例)]、併存症の有無 [無 79.3% (457/576 例)、有 73.0% (513/703 例)] 及び併用薬の有無 [無 77.3% (734/949 例)、有 71.5% (236/330 例)] において、全般改善度の改善率に有意差が認められた。これらの因子の影響について、申請者は以下のように説明した。

子宮内膜症の初発・再燃 (再発) について、子宮内膜症は進行性の疾患であることから、再発 (再燃) の病変は初発より病態が進行した状態である可能性があること、寛解期間中に新たな病巣が発生する可能性もあること (Fertil Steril 1993; 60: 461-4) から、薬剤の効果が初発に比し低かった可能性が考えられた。月経歴 (周期性) について、不順で有害事象による中止率が高く、本剤の平均投与日数が短かったことが原因と考えた。月経歴 (持続日数) について、CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) 検定で有意差はなく、持続日数と全般改善度の改善率に関連は認められなかった。併存症の有無について、併存症の種類によって全般改善度の改善率に大きな差はなかった。また、併用薬の有無について、併用薬の薬効群によって、全般改善度の改善率に大きな差はなかった。全般改善度の改善率に有意差が認められた他の背景因子について、改善率が低かった理由は明らかとはならなかったが、全体での全般改善度の改善率 (75.8%) と大きく異なるものではなく、臨床上特段の問題はないものと考えた。

## 2-2-3 長期投与

3 調査併合解析結果における投与期間別の全般改善度、月経時以外の自覚症状及び他覚所見の



改善率は表 2 のとおりであり、投与 12 カ月後と投与 24 カ月後以降で大きな差異はなかった。

表 2. 投与期間別の全般改善度・月経時以外の自覚症状・他覚所見の改善率

	投与 6 カ月後	投与 12 カ月後	投与 24 カ月後	投与 36 カ月後	投与 60 カ月後
全般改善度の 改善率	75.5% (599/793 例)	86.8% (499/575 例)	88.7% (258/291 例)	87.6% (155/177 例)	80.0% (12/15 例)
月経時以外の 自覚症状の改善率	85.2% (1,217/1,429 例)	92.1% (933/1,013 例)	91.0% (485/533 例)	89.6% (300/335 例)	86.4% (19/22 例)
他覚所見の 改善率	65.8% (570/866 例)	78.4% (494/630 例)	83.5% (273/327 例)	87.4% (173/198 例)	87.5% (14/16 例)

本剤の長期投与における有効性について、申請者は以下のように説明した。症状消失又は軽快により本剤の投与を終了した症例 748 例のうち、調査票が回収できた 727 例において、投与終了 12 カ月後までに再燃<sup>5)</sup>が認められなかった症例は 62.6% (455/727 例)、再燃が認められた症例は 18.4% (134/727 例)、不明の症例は 19.0% (138/727 例) であった。投与期間別の再燃率は 12 カ月以内 16.6% (62/373 例)、12 カ月超 24 カ月以内 22.4% (57/255 例)、24 カ月超 36 カ月以内 16.0% (15/94 例) であり、本剤の投与期間と再燃率の関係に一定の傾向はなかった。症状消失又は軽快により本剤の投与を終了した 748 例のうち、再来月経の有無を確認できた 463 例について、本剤投与終了後の初回再来月経時の自覚症状の概括改善度を評価したところ、「月経時の自覚症状の概括改善度」が「改善」以上の症例割合（以下、「月経時の自覚症状の改善率」）は 86.8% (402/463 例) であり、承認時までの臨床試験（長期投与試験）での投与終了後の初回再来月経時における月経時の自覚症状の改善率 65.9% (89/135 例) より低くなかった。月経時以外の自覚症状及び他覚所見の重症度の推移について、投与終了時と投与終了 12 カ月後で重症度「(症状) なし」又は「ごく軽度」の症例割合は表 3 のとおりであり、投与終了時と投与終了 12 カ月後で、大きな差異はなかった。

表 3 症状消失又は軽快により投与終了した症例の月経時以外の自覚症状及び他覚所見の重症度の推移

		「(症状) なし」		「(症状) なし」又は「ごく軽度」	
		投与終了時	投与終了 12 カ月後	投与終了時	投与終了 12 カ月後
月 経 時 以 外 の 自 覚 症 状	下腹痛	80.8% (472/584 例)	82.4% (210/255 例)	96.4% (563/584 例)	92.9% (237/255 例)
	腰痛	89.7% (524/584 例)	87.4% (222/254 例)	97.4% (569/584 例)	96.5% (245/254 例)
	排便痛	95.0% (553/582 例)	88.2% (224/254 例)	98.8% (575/582 例)	97.6% (248/254 例)
	性交痛	94.1% (480/510 例)	84.9% (186/219 例)	98.0% (500/510 例)	95.4% (209/219 例)
	内診時疼痛	88.7% (477/538 例)	83.3% (199/239 例)	96.8% (521/538 例)	95.8% (229/239 例)
他 覚 所 見	ダグラス窩の硬結	79.0% (437/553 例)	74.8% (187/250 例)	94.6% (523/553 例)	94.0% (235/250 例)
	子宮可動性の制限	78.7% (432/549 例)	77.6% (191/246 例)	92.7% (509/549 例)	92.3% (227/246 例)

<sup>5)</sup> 本剤投与によって臨床症状が消失又は軽快した患者のうち、投与終了後、再び子宮内膜症の臨床症状発現を調査担当医師が確認した場合。

以上より、申請者は、本剤の有効性について現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断したと説明し、機構はこれを了承した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児・若年者、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、製造販売後調査で収集した症例より抽出され、それぞれの患者における本剤の安全性及び有効性について、申請者は以下のように説明した。

**小児（15歳未満）・若年者（20歳未満）：**製造販売後調査において、小児の使用例は収集されなかった。20歳未満の若年患者（16～19歳）は10例収集され、副作用発現率は20.0%（2/10例）であった。副作用の内訳は軽度の不正子宮出血、軽度の頭痛の各1例であり、いずれも無処置で投与継続し、転帰は回復であった。若年患者における副作用発現率は3調査併合解析結果における安全性解析対象症例全体の副作用発現率（45.9%）と比較して高くなく、また、若年患者で特徴的な副作用は認められなかった。最終評価時の全般改善度が評価された5例において、全般改善度の改善率は100%（5/5例）であったが、症例数が少なく、本剤の有効性については評価が困難であった。なお、最大骨塩量に達していない患者については、「5. 重大な措置、海外からの情報」の項で後述するとおり、添付文書の「小児等への投与」の項に骨密度減少について追加記載し、注意喚起を行っている。

**高齢者（65歳以上）：**製造販売後調査において、高齢者の使用例は収集されなかった。

**妊産婦：**製造販売後調査において23例に妊娠が認められ、そのうち妊娠時の本剤曝露は1例であった。また、自発報告において、妊娠時の本剤曝露が28例収集されたことから、計29例について検討を行った。妊娠時の本剤曝露症例29例中12例が出産し、2例において児に異常（左腎水腎症、軽度胎児仮死各1例）が認められたが、いずれも報告医は本剤との因果関係なしと判断した。中絶は6例、転帰不明が11例であり、中絶6例中、子宮外妊娠による中絶が1例報告された。本症例は本剤投与開始3週間前に既に妊娠しており、本剤と子宮外妊娠との関連を示唆する情報はなく、本剤との因果関係はないと考えた。残りの5例については、挙児希望なし4例、奇形の異常は認められていなかったが患者が催奇形を懸念しての中絶1例であった。

本剤は「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」への投与は禁忌であり、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項には「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。」との記載がある。妊娠中に本剤に曝露した症例29例における、本剤曝露に至る経緯は、「月経周期2～5日目より投与を開始」不遵守（疑い含む）12例、本剤投与中に妊娠（非ホルモン性避妊の実施状況は不明）7例、ジドロゲステロン（デュファストン錠）との取違え5例、前治療薬であるGnRH製剤投与中に妊娠し、妊娠に気付かず本剤に切り替えた疑い2例、不明3例であった。

**腎機能障害を有する患者：**腎機能障害を有する患者における副作用発現率は63.6%（14/22例）で、内訳は、不正子宮出血11件、ほてり2件、悪心、発熱、浮腫、背部痛及び口腔ヘルペス各1件であり、重篤な副作用は認められなかった。腎機能障害を有する患者における副作用発現率は

3 調査併合解析結果における安全性解析対象症例全体の副作用発現率 45.9%と比較して高かったが、複数件認められた副作用（不正子宮出血及びほてり）は安全性解析対象症例全体においても主な副作用であり、重篤な副作用は認められず、重症度別の副作用発現率は軽度 85.7% (12/14 例)、中等度 7.1% (1/14 例)、重度 7.1% (1/14 例) で、多くが軽度の副作用であったことから、特に問題となるような副作用の発現はないと考えた。最終評価時の全般改善度が評価された 9 例において、全般改善度の改善率は 77.8% (7/9 例) であったが、症例数が少なく、本剤の有効性については評価が困難であった。

**肝機能障害を有する患者：**肝機能障害を有する患者における副作用発現率は 61.9% (13/21 例) で、内訳は、不正子宮出血 10 件、 $\gamma$ -GTP 上昇、発熱、ほてり、倦怠感、肝機能異常 各 1 件であり、重篤な副作用は認められなかった。肝機能障害を有する患者における副作用発現率は 3 調査併合解析結果における安全性解析対象症例全体の副作用発現率 45.9%と比較して高かったが、複数件認められた副作用（不正子宮出血）は安全性解析対象症例全体においても主な副作用であり、重篤な副作用は認められず、重症度別の副作用発現率は軽度 69.2% (9/13 例)、中等度 30.8% (4/13 例)、重度 0% (0/13 例) で、多くが軽度の副作用であったことから、特に問題となるような副作用の発現はないと考えた。最終評価時の全般改善度が評価された 6 例において、全般改善度の改善率は 50.0% (3/6 例) であったが、症例数が少なく、本剤の有効性については評価が困難であった。

以上より、申請者は、妊産婦における本剤曝露の経緯を踏まえ、「用法・用量に関連する使用上の注意」記載事項及び「デュファストン錠」との取違えに関する「適正使用情報」を配布し注意喚起を行う必要があるが、他の特別な背景を有する患者については、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと説明し、機構はこれを了承した。

### 3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は 168 例 282 件（製造販売後調査 33 例 57 件、自発報告 135 例 225 件）であり、申請者は以下のように説明した。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 101 例 173 件であり、転帰の内訳は、回復 93 件、軽快 61 件、未回復 9 件、不明 10 件で、多くが回復又は軽快であった。主な副作用は不正子宮出血 69 例、貧血関連事象 57 例（貧血 51 例、出血性貧血 4 例、鉄欠乏性貧血及びヘモグロビン減少各 1 例）、腹痛関連事象 6 例（下腹部痛 5 例、腹痛 1 例）、うつ関連事象 5 例（うつ病及び抑うつ症状各 2 例、希死念慮を有するうつ病 1 例）であった。不正子宮出血が発現した 69 例全例が子宮腺筋症又は子宮筋腫を有する症例であり（子宮腺筋症 82.6% (57/69 例)、子宮筋腫 40.6% (28/69 例)、69 例中 59 例が重篤な貧血関連事象を併発していた。69 例の転帰は、回復又は軽快 64 例、未回復 3 例、転帰不明 2 例で死亡例はなかった。なお、不正子宮出血及び貧血関連事象については、「2-1-3-1 不正子宮出血及び貧血関連事象」の項で述べたとおり、添付文書の「重大な副作用」の項に「不正出血、貧血」について追記し、「禁忌」に「高度の子宮腫大又は重度の貧血のある患者」を設定している。腹痛関連事象 6 例中 4 例は本剤投与前より子宮内膜症又は子宮腺筋症に伴う腹痛又は月経痛を有し、本剤投与中に腹痛、月経痛が悪化した症例であり、1 例は重篤な下痢に

伴う腹痛であった。他の1例は詳細な経過が不明であった。6例の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。なお、腹痛については、「2-1-1 副作用発現状況」の項で述べたとおり、添付文書の「その他の副作用」の「子宮」の項に追記している。うつ関連事象5例については、いずれも入院治療を必要とせず、本剤中止後に症状が軽快又は回復した。以上より、使用上の注意から予測できる重篤な副作用について、現時点で更なる注意喚起は不要と考える。なお、うつ関連事象は添付文書の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項で注意喚起している。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は77例109件収集され、転帰の内訳は、回復43件、軽快39件、死亡3件、後遺症4件、未回復14件、不明6件であり、多くは回復又は軽快であった。転帰が死亡の副作用は、自殺既遂、子宮肉腫及び肺高血圧症各1件であった。自殺既遂は「2-1-1 副作用発現状況」の項で述べたとおり、本剤とうつ病及び自殺既遂の因果関係は弱いと考えた。子宮肉腫は本剤投与開始前の超音波にて10cm大の筋腫像が認められており、本剤投与前に既に子宮肉腫が存在していた可能性があると考えた。肺高血圧症は当該肺高血圧症の原因となった深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の発現時期が明確ではなく、本剤以外の要因が死亡に関与した可能性があると考えた。主な副作用は血栓関連事象15例21件（深部静脈血栓症7件、肺塞栓症6件、脳梗塞2件等）、卵巣嚢胞破裂10例10件、うつ関連事象5例5件（うつ病3件、抑うつ症状2件）<sup>6)</sup>及び自殺関連事象5例5件（自殺企図2件等）であった。血栓関連事象15例の転帰は回復又は軽快11例、未回復2例、回復したが後遺症あり及び死亡各1例であった。15例中14例が年齢、肥満、喫煙歴、ピル服用歴等の血栓症のリスク因子を有しており、また、他の1例を含む5例が子宮腺筋症又は子宮筋腫を合併し、高度の子宮腫大（10cm以上又は新生児頭大）を有していたことから、高度の子宮腫大が要因の可能性もあると考え、本剤との関連性が強く疑われる症例はないと判断した。卵巣嚢胞破裂10例の転帰はいずれも回復又は軽快であり、そのうち5例は本剤の投与を継続又は休薬後再投与したが、副作用の再発はみられなかった。10例中本剤投与前の卵巣嚢胞の大きさに関する情報のある9例については、いずれも本剤投与開始時点で嚢胞径が40mm以上であったことから、原疾患の自然経過の中で偶発的に発現した可能性があると考えた。自殺関連事象を伴ったうつ関連事象が認められた5例の転帰は、自殺既遂の1例が死亡、自殺企図の2例が後遺症（右坐骨神経障害）（併発したうつ病（増悪）の転帰は不明）及び回復、故意の自傷行為の1例が回復（併発した抑うつ症状の転帰は不明）、自殺念慮の1例が回復（併発した抑うつ症状の転帰は不明）であった。いずれも自殺関連事象と本剤との因果関係が明確でない症例又は詳細不明の症例であった。その他の使用上の注意から予測できない重篤な副作用については、いずれも発現件数が少なかった。以上より、使用上の注意から予測できない重篤な副作用について、現時点では新たな注意喚起は不要と判断した。

再審査期間中に収集された副作用のうち、使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は279例354件で、このうち、医療関係者からの報告が198例258件、一般使用者からの報告が81例96件であった。主な副作用は、血圧上昇・高血圧（悪化含む）関連事象13件、食欲亢進及び食欲減退各8件、糖鎖抗原125増加、無力症、膣分泌物及び四肢痛各6件、筋骨格硬直、血小板減少関連事象、体重減少及び振戦各5件であったが、情報不足により評価が困難な症例が多く、本剤との関連が疑われる症例は少なかったことから、現時点で新たな注意喚起は必要ないと判断した。

<sup>6)</sup> 自殺既遂、自殺企図、故意の自傷行為、殺人念慮を伴ったことにより、使用上の注意から予測できない副作用とされた。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 4. 相互作用

再審査期間中に、本剤との薬物相互作用として6例（医療関係者からの報告4例、一般使用者からの報告2例）が報告され、申請者は以下のように説明した。一般使用者からの報告2例は、いずれもクラリスロマイシンの併用後に不正子宮出血を発現し、薬物相互作用が疑われる症例と考えた。添付文書の「相互作用」の項に、クラリスロマイシンは「併用注意」として記載されており、現時点で更なる対応は不要と考えた。医療関係者からの報告4例のうち1例は、ミコフェノール酸モフェチル及びタクロリムス水和物が投与されていた ABO 不適合生体腎移植の患者に本剤を併用したところ無顆粒球症が発現した。本剤投与前の白血球数及び好中球実数は正常範囲内であった。本剤投与13日目にタクロリムス水和物のトラフ値がやや高めとなり、タクロリムス水和物の投与量を減量した。本剤投与63日目（移植後7カ月目）に無顆粒球症が発現したため本剤を中止し、翌日入院したが本剤中止10日後に退院した。本剤及びタクロリムス水和物の主要代謝酵素はCYP3A4であることから、本剤とタクロリムス水和物との薬物相互作用があった可能性は否定できないが、ミコフェノール酸モフェチルとの相互作用の機序は不明である。他の3例は、ロスバスタチンとの併用による本剤の作用減弱、不正子宮出血及び月経痛、ミノサイクリンとの併用による高プロラクチン血症、並びにワルファリンとの併用による INR 上昇各1例であった。いずれも本剤との薬物相互作用の機序を裏付ける根拠はなく、1例のみの報告であることから、現時点で特段の措置は必要ないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成26年12月現在、子宮内膜症の適応で、本邦を含む98カ国で承認され、45カ国で販売されている。国内外において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置の実施はなかった。

再審査期間中に機構に報告された海外での措置報告は1件であり、申請者は以下のように説明した。ジェノゲスト製剤である Visanne の企業中核データシートが改訂され、12～18歳の患者における「骨密度減少」に関連する事項が追記されたとの報告であり、平成28年12月の「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認時に、添付文書の「小児等への投与」の項に当該措置報告に係る海外臨床試験の結果を記載し、最大骨塩量に達していない患者について注意喚起を行った。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は10件であり、申請者は以下のように説明した。10件のうち9件は、ジェノゲスト以外のプロゲステロン製剤をホルモン補充療法に用いた報告であった。ジェノゲストに関する1件は、プロゲステロン受容体膜成分1 (PGRMC1) を過剰発現するヒ

ト乳癌細胞 (MCF-7) において、ジェノゲストが単独添加時及び低濃度エストラジオール (以下、「E2」) との併用時のいずれにおいても細胞増殖を増加させたとの報告であった。本研究では、 $10^{-6}$  及び  $10^{-5}$  M のジェノゲストが添加されたが、健康成人女性に本剤 1 mg を 1 日 2 回反復経口投与した場合の定常状態における  $C_{max}$  から換算した血中ジェノゲスト未変化体濃度は  $10^{-7}$  M であったこと、及び本剤をヒトに投与した場合の血中 E2 濃度と考えられる  $10^{-10}$  M の E2 とジェノゲスト併用時には細胞増殖は認められなかったことを踏まえると、本報告は直ちに臨床における乳癌リスク増加を示唆するものではないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した。

以上