

## 再審査報告書

令和4年4月12日

独立行政法人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 ディナゲスト錠 0.5 mg ③ 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. ①③ 子宮内膜症 2. ①③ 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善 3. ② 月経困難症
承認の 用法・用量	①③ 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。 ② 通常、成人にはジェノゲストとして1日1 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	1. ① 平成19年10月19日 1. ③ 平成26年8月18日（剤形追加） 2. ①③ 平成28年12月2日（効能・効果の追加） 3. ② 令和2年1月23日（剤形追加、効能・効果の追加）
再審査期間	1. 8年 2. 4年 3. 2.の残余期間（令和2年1月23日～12月1日）
承認条件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。*</u>
備 考	* 平成28年12月2日付けの承認事項一部変更承認時に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、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（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ディナゲスト錠 1 mg、同錠 0.5 mg 及び同 OD 錠 1 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>不正出血、貧血</li> <li>アナフィラキシー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>20 歳未満の症例における骨密度への影響</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に関する有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査（子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査（子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成、配布（子宮腺筋症に伴う疼痛の改善、月経困難症）</li> <li>患者向け資材（患者指導箋、患者日記）の作成・配布（子宮腺筋症に伴う疼痛の改善、月経困難症）</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査（子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）	
目的	本剤の子宮腺筋症患者における安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の内容について検出・確認を行う。 1) 使用実態下における副作用等の発生状況の把握 2) 安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> <ul style="list-style-type: none"> <li>不正出血、貧血</li> <li>アナフィラキシー</li> </ul> <重要な潜在的リスク> <ul style="list-style-type: none"> <li>20 歳未満の症例における骨密度への影響</li> </ul>
有効性に関する検討事項	使用実態下での子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に関する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	子宮腺筋症の患者のうち、本剤の投与が新たに開始された患者
実施期間	平成 29 年 1 月～令和 2 年 6 月
目標症例数	1,100 例（安全性解析対象）
観察期間	原則として、本剤投与開始日から 52 週間 投与 52 週までの間に投与を中止した場合は、その時点で調査終了とする。
実施施設数	290 施設
収集症例数	1,259 例
安全性解析対象症例数	1,185 例
有効性解析対象症例数	1,182 例

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成、配布（子宮腺筋症に伴う疼痛の改善、月経困難症）の概要

医療従事者向け資材の作成、配布（子宮腺筋症に伴う疼痛の改善、月経困難症）	
目的	医療従事者に対して国内外の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等の情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。
安全性検討事項	不正出血、貧血、アナフィラキシー、20 歳未満の症例における骨密度への影響
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療機関納入時等に適宜医薬情報担当者（以下、「MR」）が配布、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	平成 28 年 12 月～実施中（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善） 令和 2 年 1 月～実施中（適応症：月経困難症）

表 5 患者向け資材（患者指導箋、患者日記）の作成、配布（子宮腺筋症に伴う疼痛の改善、月経困難症）の概要

患者向け資材（患者指導箋、患者日記）の作成、配布（子宮腺筋症に伴う疼痛の改善、月経困難症）	
目的	本剤の服用患者に対し、不正出血、貧血に関する注意事項を確実に情報提供するとともに、異常が認められた場合に医療機関を受診するよう促すため。
安全性検討事項	不正出血、貧血
具体的な方法	医療機関納入時等に適宜 MR が配布、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 28 年 12 月～実施中（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善） 令和 2 年 1 月～実施中（適応症：月経困難症）

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 1,185 例のうち 739 例に 906 件の副作用が認められ、発現した副作用は、不正子宮出血 695 例、貧血 53 例、頭痛 19 例等であった。本調査における副作用発現割合は 62.4%（739/1,185 例）であり、承認時までの臨床試験（子宮腺筋症患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の 4 試験併合）における副作用発現割合 98.4%（311/316 例）に比べて高くなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の使用成績調査での発現状況は表 6 のとおりであり、承認時までの副作用発現状況と比べて、発現割合及び重篤度について临床上の懸念となる事項はなかった。

表 6 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1,185 例	
	重篤 発現症例数（発現割合）	非重篤 発現症例数（発現割合）
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
不正出血、貧血 <sup>*1</sup>	10 (0.8%)	694 (58.6%)
アナフィラキシー <sup>*2</sup>	0	0
重要な潜在的リスク		
20 歳未満の症例における骨密度への影響 <sup>*3</sup>	0	0

下記において、基本語を「PT」とする。

<sup>\*1</sup>: MedDRA PT 不正子宮出血、性器出血、子宮出血、膣出血、貧血、失血性貧血、鉄欠乏性貧血、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少に該当する事象

- ※2: MedDRA PT アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、血管浮腫、丘疹状蕁麻疹、小水疱性蕁麻疹、蕁麻疹、眼瞼発疹、発疹、丘疹性皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、薬疹、痒疹、アレルギー性皮膚炎、過敏症、薬物過敏症に該当する事象
- ※3: 20歳未満の患者(3例)で発現したMedDRA PT 骨密度減少に該当する事象を対象とし、発現割合は20歳未満の患者を母数に算出する。

## 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集したディナゲスト錠 1 mg 及び同 OD 錠 1 mg に関する副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 93 例 165 件、予測できない重篤な副作用は 101 例 128 件、予測できない非重篤な副作用は 221 例 271 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、ディナゲスト錠 1 mg 及び同 OD 錠 1 mg に関して、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 7 のとおりであった。また、ディナゲスト錠 0.5 mg については、総数 10 例 13 件(うち、重篤は静脈血栓症 1 例 1 件)で、主な副作用は食欲減退 2 例 2 件であった。いずれの副作用についても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな注意喚起は不要と判断した。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	318	399	101	128	221	271
良性、悪性および詳細不明の新生物 (膿疱およびポリープを含む)	41	41	36	36	5	5
子宮平滑筋腫	5	5	2	2	3	3
乳癌	19	19	19	19	0	0
代謝および栄養障害	11	11	1	1	10	10
食欲亢進	7	7	0	0	7	7
血管障害	26	26	17	17	9	9
高血圧	5	5	0	0	5	5
深部静脈血栓症	5	5	5	5	0	0
筋骨格系および結合組織障害	35	36	1	1	34	35
筋骨格硬直	9	9	0	0	9	9
骨粗鬆症	10	10	0	0	10	10
四肢痛	5	5	0	0	5	5
生殖系および乳房障害	44	45	11	11	33	34
子宮内膜症	5	5	3	3	2	2
消退出血	10	10	0	0	10	10
一般・全身障害および投与部位の状態	32	35	9	9	24	26
状態悪化	11	11	4	4	7	7
臨床検査	46	54	3	3	43	51
フィブリン D ダイマー増加	5	5	0	0	5	5
血圧上昇	7	7	0	0	7	7

MedDRA/J version 23.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

## 5.1. 使用成績調査

有効性解析対象 1,182 例のうち、投与開始前後の疼痛スコア<sup>1)</sup> が算出可能であった症例における観察期間中の疼痛スコアの変化量の推移は表 8 のとおりであった。

表 8 疼痛スコアの変化量の推移

評価時期	評価可能 症例数	変化量 平均値±標準偏差
4 週後	837	-1.4±1.7
8 週後	647	-1.8±1.8
16 週後	725	-1.9±1.9
24 週後	645	-2.0±2.0
36 週後	620	-2.2±2.0
52 週後	545	-2.3±2.0
最終評価時	1,097	-2.0±2.0

最終評価時（投与期間によらず、集計対象データのうち最も遅い評価日）の疼痛スコアの変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は $-2.0 \pm 2.0$ であり、承認時までの臨床試験（子宮腺筋症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験）での投与 16 週時の疼痛スコアの変化量（ $-3.8 \pm 1.9$ ）に比べて疼痛スコアの変化量による改善の度合いは小さかった。国内第Ⅲ相試験では疼痛スコアが 3 点以上の患者を対象としたのに対し、本調査では、本剤投与開始時の疼痛スコアが 2 点以下の患者が 647 例（有効性解析対象の 54.7%）含まれていたことが影響したと考える。なお、本剤投与開始時の疼痛スコアが 3 点以上だった 533 例のうち、投与開始前後の疼痛スコアが算出可能であった 499 例での最終評価時の疼痛スコアの変化量は $-3.5 \pm 1.7$ であり、国内第Ⅲ相試験成績と同程度の有効性が確認された。また、本剤投与開始時の疼痛スコアが 2 点以下の 647 例のうち、投与開始前後の疼痛スコアが算出可能であった 598 例での最終評価時の疼痛スコアの変化量は $-0.6 \pm 1.0$ で、疼痛スコアの減少は認められていることから、使用実態下での子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に関する有効性に特段の問題はないと考える。

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

<sup>1)</sup> 調査担当医師が問診により観察期間中で子宮腺筋症に起因すると考えられる最も重い疼痛（下腹痛・腰痛）の程度及びその疼痛時の鎮痛剤の使用状況を調査し、それぞれ下表に示す基準で評価したスコアを収集した。

子宮腺筋症による疼痛スコアの評価基準

項目	程度	内容	スコア
疼痛（下腹痛・腰痛）の程度	なし	・痛みなし	0
	軽度	・仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	・横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重度	・1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛剤の使用状況	なし	・なし	0
	軽度	・観察期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を1日使用した	1
	中等度	・観察期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を2日使用した	2
	重度	・観察期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を3日以上使用した	3

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は3件、研究報告は1件であった（表9）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点に対応中の事案はない。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① オーストラリア規制当局（TGA）が、エチニルエストラジオール及びプロゲステロンを含む配合ホルモン避妊薬を使用している女性における血栓塞栓性疾患のリスクに関するレビューを完了したとの報告（平成29年1月）</li><li>② 欧州医薬品庁（EMA）のファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）が、ホルモン避妊薬の欧州製品概要等に、ホルモン避妊薬の使用に関連する抑うつ気分及びうつ病の発現リスクについて追記し、情報提供することを指示（平成30年11月）</li><li>③ EMA及びドイツ連邦医薬品医療機器研究所（BfArM）との協議に基づき、ジェノゲストとエチニルエストラジオールを含有するホルモン配合避妊薬を使用している女性での静脈血栓塞栓症のリスクに関する緊急安全性情報がBfArMのホームページで提供されたとの報告（平成30年12月）</li></ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① 症候性腺筋症患者を対象に、医療記録から抽出したデータを用いて予測できない重篤な出血に対する本剤継続投与のリスク因子を検討した研究報告（令和2年2月）</li></ul>

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上