

ディナゲスト錠 1mg、ディナゲスト錠 0.5mg、
ディナゲスト OD 錠 1mg に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は持田製薬株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

持田製薬株式会社

ディナゲスト錠 1mg、ディナゲスト錠 0.5mg、ディナゲスト OD 錠 1mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ディナゲスト錠1mg ディナゲスト錠0.5mg ディナゲスト OD 錠1mg	有効成分	ジェノゲスト
製造販売業者	持田製薬株式会社	薬効分類	872499
提出年月		令和3年3月	

1.1 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
不正出血、貧血	3	20歳未満の症例における骨密度への影響	5	該当なし	6
アナフィラキシー	4				
1.2 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					6頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	6
追加の医薬品安全性監視活動	
該当なし	6
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	6

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	7
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成、配布	7
患者向け資材 (患者指導箋、患者日記) の作成、配布	7

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年3月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都新宿区四谷1丁目7番地

氏 名 : 持田製薬株式会社

代表取締役社長 持田 直幸

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①2007年10月19日 ②2020年1月23日 ③2014年8月18日	薬効分類	872499
再審査期間	①③子宮腺筋症に伴う疼痛の改善(4年) ②月経困難症(「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の残余期間:2020年1月23日~2020年12月1日)	承認番号	①21900AMX01752000 ②30200AMX00032000 ③22600AMX01283000
国際誕生日	2007年10月31日		
販売名	①ディナゲスト錠1mg ②ディナゲスト錠0.5mg ③ディナゲストOD錠1mg		
有効成分	ジェノゲスト		
含量及び剤型	①1錠中、ジェノゲスト1mgを含有する白色・フィルムコーティング錠 ②1錠中、ジェノゲスト0.5mgを含有する白色・フィルムコーティング錠 ③1錠中、ジェノゲスト1mgを含有する白色・コーティング錠(口腔内崩壊錠)		
用法及び用量	①③ 子宮内膜症 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善 通常、成人にはジェノゲストとして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。 ② 月経困難症		

	通常、成人にはジェノゲストとして1日1mgを2回に分け、月経周期2～5日目より経口投与する。
効能又は効果	①③ 子宮内膜症 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善 ② 月経困難症
承認条件	①③ 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ② 月経困難症：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	子宮内膜症： 2015年10月18日に再審査期間が終了した。 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善： 2016年12月2日に効能追加で承認を取得した。 月経困難症： 2020年1月23日に製造販売承認を取得した。

変更の履歴	
前回提出日	令和2年12月2日
変更内容の概要：	① 1.1 安全性検討事項、1.2 有効性に関する検討事項、2. 医薬品安全性監視計画の概要、 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）に関する記載を削除。 ② 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧、5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧 使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）の実施状況を「終了」に変更。
変更理由：	①② 使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）終了のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
不正出血、貧血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・本剤投与により発現する不正出血は、本剤のプロゲステロン作用により偽脱落膜化した子宮内膜からの破綻出血と考えられている。・不正子宮出血の副作用発現割合は、子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（5 試験）の併合成績において 60.6%（320/528 例）、子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験（4 試験）の併合成績において 96.8%（306/316 例）、月経困難症患者を対象とした国内臨床試験（3 試験）の併合成績において 92.9%（312/336 例）といずれにおいても高頻度であった。・国内臨床試験では重篤な症例は認められなかったものの、製造販売後調査（適応症：子宮内膜症）および自発報告等において重度の貧血を伴う重篤な不正出血を発現した症例、大量出血を発現し輸血を要した症例が報告されている。 <p>以上、不正出血は高頻度に認められる事象であり、製造販売後において重篤例が報告されていること、本剤のプロゲステロン作用に起因する事象であると考えられることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>「適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」については、通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行うことにより本剤による不正出血および貧血の発現状況により詳細に把握し、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断した。</p> <p>「適応症：月経困難症」については、月経困難症患者を対象とした国内臨床試験において、不正出血および貧血の発現状況に他の効能・効果と特筆すべき違いがなかったことに加え、使用実態下においても既に子宮内膜症患者並びに子宮腺筋症患者を対象とする製造販売後調査を実施し、不正出血および貧血の発現状況について一定の情報が得られていることから、通常の医薬品安全性監視活動により、本剤による不正出血および貧血の発現状況等について国内外での知見の収集に努めることが適切と判断した。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意 合併症・既往歴等のある患者」「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに投与前、投与期間中の注意事項および当該事象発現時の症状や処置について記載して注意喚起する。● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善、月経困難症） 2. 患者向け資材（患者指導箋、患者日記）の作成、配布（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善、月経困難症） <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>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。</p>
<p>アナフィラキシー</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内臨床試験および製造販売後調査（適応症：子宮内膜症）ではアナフィラキシーの副作用は認められなかったものの、製造販売後の自発報告において重篤例が報告されている。 <p>以上、製造販売後において重篤例が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>「適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」については、通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行うことにより本剤によるアナフィラキシーの発現状況をより詳細に把握し、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断した。</p> <p>「適応症：月経困難症」については、他の効能・効果と同様に月経困難症患者を対象とした国内臨床試験においてアナフィラキシーの副作用が認められなかったことに加え、子宮内膜症患者並びに子宮腺筋症患者を対象とする製造販売後調査においても、現時点でアナフィラキシーの副作用は認められておらず、その発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により、本剤によるアナフィラキシーの発現状況等について国内外での知見の収集に努めることが適切と判断した。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに投与前、投与期間中の注意事項および当該事象発現時の症状や処置について記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善、月経困難症）

	<p>【選択理由】 医療従事者および患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>20歳未満の症例における骨密度への影響</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 子宮内膜症患者、子宮腺筋症患者および月経困難症患者の承認時迄の国内臨床試験において、20歳未満の症例は含まれておらず、骨密度への影響に関する成績はなかったが、海外において、青年期（12～18歳）の子宮内膜症患者における骨密度減少の報告があることから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>「適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」については、通常の医薬品安全性監視活動において、20歳未満の症例における骨塩量低下の副作用が報告された場合には、詳細な検討を行うことが適切と判断した。また、通常の医薬品安全性監視活動において、国内外の文献情報の収集により、20歳未満の症例における骨塩量低下の安全性情報を評価することが適切と判断した。</p> <p>「適応症：月経困難症」については、本剤の用量が1mg/日と、他の効能・効果と比較して低用量となっている。また、海外の青年期（12～18歳）の子宮内膜症患者にジェノゲスト2mg/日を投与したVISADO試験成績において、投与終了時103例の腰椎骨密度変化率（平均値 ± 標準偏差）は$-1.2 \pm 2.3\%$であったが、投与前に比し投与終了時に腰椎骨密度が低下した73例のうち60例の投与終了6ヵ月後の腰椎骨密度変化率は$-0.6 \pm 2.4\%$であり、腰椎骨密度の部分的な回復を示したと報告されており、海外における2mg/日投与の成績ではあるものの、20歳未満の症例における骨密度への影響については一定の情報が得られている。以上を踏まえ、本剤による20歳未満の症例における骨密度への影響については、通常の医薬品安全性監視活動を実施する。特に機能性月経困難症は、初経後3年以内に発症することが多く、その好発年齢は15～25歳と考えられる。したがって、若年層が中心の月経困難症患者における本剤の骨密度への影響については、十分な情報が蓄積されていないことから、月経困難症患者に本剤を投与した際の骨密度への影響については注視する必要があると考え、本剤による20歳未満の症例における骨密度への影響について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行うことが適切と判断した。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、最大骨塩量に達していない患者への投与に関する注意事項については、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意 合併症・既往歴等のある患者、小児等」の項および患者向医薬品ガイドに基づき注意喚起する。「骨塩量低下」の副作用については、添付文書の「その他の副作用」の項に基づき注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成、配布（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善、月経困難症） <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者および患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

1. 2 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	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>使用実態下での有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>該当なし</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>該当なし</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>自発報告による副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び定期的な評価（安全性定期報告時）。</p>	
追加 の医薬品安全性監視活動	
該当なし	

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成、配布（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善、月経困難症）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 <p>【目的】 医療従事者に対して国内外の臨床試験、製造販売後調査およ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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医療機関納入時等に適宜医薬情報担当者（MR）が配布、説明し、資材の活用を依頼する。 ● 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において、副作用の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>
患者向け資材（患者指導箋、患者日記）の作成、配布（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善、月経困難症）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 不正出血、貧血 <p>【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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医療機関納入時等に適宜医薬情報担当者（MR）が配布、説明し、資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において、副作用の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告による副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び定期的な評価（安全性定期報告時）。				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）	該当せず	効能・効果追加承認日から6ヵ月後	終了	作成済み（平成29年7月26日提出済み）
使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）	1,100例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	終了	作成済み（令和3年2月24日提出済み）

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）	1,100例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	終了	作成済み（令和3年2月24日提出済み）

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供。		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる 予定 of 時期	実施状況
市販直後調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）による情報提供	実施期間：効能・効果追加承認日から6ヵ月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了から2ヵ月以内	終了

<p>医療従事者向け資材の作成、配布（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ー 適正使用のお願いー ・ ディナゲスト錠 1mg・OD 錠 1mg をより安全にお使い頂くために 	<p>安全性定期報告提出時 再審査申請時</p>	<p>実施中</p>
<p>医療従事者向け資材の作成、配布（適応症：月経困難症）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ー 適正使用のお願いー ・ 月経困難症治療剤ディナゲスト錠 0.5mg をより安全にお使い頂くために 	<p>安全性定期報告提出時 再審査申請時</p>	<p>実施中</p>
<p>患者向け資材の作成、配布（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者指導箋「ディナゲスト錠 1mg を服用される患者さんへ よく分かる子宮腺筋症 - 病態と治療 -」 ・ 患者日記「My Diary」 	<p>安全性定期報告提出時 再審査申請時</p>	<p>実施中</p>
<p>患者向け資材の作成、配布（適応症：月経困難症）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 患者指導箋「ディナゲスト錠 0.5mg を服用される月経困難症患者さんへ」 ・ 患者日記「My Diary」 	<p>安全性定期報告提出時 再審査申請時</p>	<p>実施中</p>