＃ 2021年3月改訂（第3版）
2020年6月改訂

日本標準商品分類番号
872499

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

＃

子宮内膜症治療剤・子宮腺筋症に伴う疼痛改善治療剤

ジエノゲスト

ジエノゲスト錠1mg「モチダ」

Dienogest Tablets 1mg MOCHIDA

ジエノゲストOD錠1mg「モチダ」

Dienogest OD Tablets 1mg MOCHIDA

剤形	ジエノゲスト錠1mg「モチダ」　：フィルムコーティング錠 ジエノゲストOD錠1mg「モチダ」：口腔内崩壊錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ジエノゲスト錠1mg「モチダ」　：1錠中　ジエノゲスト1mg　含有 ジエノゲストOD錠1mg「モチダ」：1錠中　ジエノゲスト1mg　含有
一般名	和名：ジエノゲスト（JAN） 洋名：Dienogest（JAN）、dienogest（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年2月15日 薬価基準収載年月日：2017年6月16日 販売開始年月日：2017年6月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：持田製薬販売株式会社 販売提携：持田製薬株式会社
医療情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬販売株式会社　くすり相談窓口 TEL　0120-189-566 受付時間 9:00 ～ 17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.mochida-sales.co.jp/dis/index.html

本IFは2021年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

（2018年10月改訂）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMPの概要 3

Ⅱ．名称に関する項目 4
1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目 6
1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 7

Ⅳ．製剤に関する項目 8
1. 剤形 8
2. 製剤の組成 9
3. 添付溶解液の組成及び容量 9
4. 力価 9
5. 混入する可能性のある夾雑物 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 11
9. 溶出性 11
10. 容器・包装 11
11. 別途提供される資材類 12
12. その他 12

Ⅴ．治療に関する項目 13
1. 効能又は効果 13
2. 効能又は効果に関連する注意 13
3. 用法及び用量 13
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 14

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 62
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 62
2. 薬理作用 62

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 77
1. 血中濃度の推移 77
2. 薬物速度論的パラメータ 82
3. 母集団（ポピュレーション）解析 83
4. 吸収 83
5. 分布 84
6. 代謝 86
7. 排泄 88
8. トランスポーターに関する情報 89
9. 透析等による除去率 89
10. 特定の背景を有する患者 89
11. その他 89

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 90
1. 警告内容とその理由 90
2. 禁忌内容とその理由 90
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 91
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 91
5. 重要な基本的注意とその理由 92
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 95
7. 相互作用 98
8. 副作用 99
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 110
10. 過量投与 110
11. 適用上の注意 111
12. その他の注意 111

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 112
1. 薬理試験 112
2. 毒性試験 113

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 116
1. 規制区分 116
2. 有効期間 116
3. 包装状態での貯法 116
4. 取扱い上の注意 116
5. 患者向け資材 117
6. 同一成分・同効薬 117
7. 国際誕生年月日 117
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 117

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 117
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 118
11. 再審査期間 118
12. 投薬期間制限に関する情報 118
13. 各種コード 118
14. 保険給付上の注意 118

ⅩⅠ. 文献 119
1. 引用文献 119
2. その他の参考文献 122

ⅩⅡ. 参考資料 123
1. 主な外国での発売状況 123
2. 海外における臨床支援情報 124

ⅩⅢ. 備考 125
その他の関連資料 125

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジエノゲストは、イエナファーム社（現 Bayer Pharma AG 社のグループ会社）にて合成された新規の 19-ノルテストステロン誘導体で、選択的プロゲステロン受容体アゴニスト活性に基づいて卵巣機能抑制作用及び子宮内膜細胞の増殖抑制作用を示すプロゲスチンである。

本邦においては、持田製薬株式会社がディナゲスト錠 1mg として、2007 年 10 月に「子宮内膜症」、2016 年 12 月に「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」に対する効能・効果で製造販売承認を取得した。

ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」及びジエノゲスト OD 錠 1mg「モチダ」は、表示や錠剤印字は異なるが、持田製薬株式会社が製造販売しているディナゲスト錠 1mg 及びディナゲスト OD 錠 1mg と原薬、添加物及び製造方法・製造工場がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリック（AG）であり、持田製薬販売株式会社が後発医薬品として、薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請を行い、2017 年 2 月に「子宮内膜症」で承認を取得した。また、2021 年 3 月に「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能・効果が追加された

2. 製品の治療学的特性

1）選択性の高いプロゲスチン経口剤である。
（「Ⅵ．2.（2）1）プロゲステロン受容体に対する選択性およびプロゲステロン作用」参照）

2）先発医薬品の子宮内膜症患者を対象とした第Ⅲ相試験において、全般改善度の改善率は 78.1%であった。（「Ⅴ．5. 臨床成績＜子宮内膜症＞（4）1）第Ⅲ相二重盲検比較試験」参照）

3）先発医薬品の子宮内膜症患者を対象とした長期投与試験（52 週間）において、全般改善度の改善率は投与 24 週で 72.5%、投与 52 週で 90.6%であった。
（「Ⅴ．5. 臨床成績＜子宮内膜症＞（4）2）第Ⅲ相長期投与試験」参照）

4）先発医薬品の子宮腺筋症患者を対象とした第Ⅲ相試験において、疼痛スコアの変化量は－3.8 であり、優れた疼痛の改善を示した（16 週間）。
（「Ⅴ．5. 臨床成績＜子宮腺筋症に伴う疼痛＞（4）1）第Ⅲ相二重盲検比較試験」参照）

5）先発医薬品の子宮腺筋症患者を対象とした長期投与試験において、疼痛スコアの変化量は投与 24 週で－3.4、投与 52 週で－3.8 であった。
（「Ⅴ．5. 臨床成績＜子宮腺筋症に伴う疼痛＞（4）2）第Ⅲ相長期投与試験」参照）

6）卵巣機能抑制作用を示す。（「Ⅵ．2.（2）2）卵巣機能抑制作用」参照）

7）子宮内膜細胞に対して直接増殖抑制作用を示す。（*in vitro*）
（「Ⅵ．2.（2）3）子宮内膜細胞増殖抑制作用」参照）

8）先発医薬品の子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（5 試験）、製造販売後調査および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、主な副作用として、不正出血、ほてり、頭痛、悪心、貧血、倦怠感　等が報告されている。また、重大な副作用として重篤な不正出血、重度の貧血、アナフィラキシーが報告されている。（「Ⅷ．8. 副作用」参照）

3. 製品の製剤学的特性

OD 錠は水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠である。
（「Ⅳ．9. 溶出性」、「Ⅶ．1.（2）3）生物学的同等性試験」参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ．6. RMP」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材： ・－適正使用のお願い－ジエノゲスト錠 1mg・OD 錠 1mg をより安全にお使い頂くために （「XIII. 備考」の項参照） 患者向け資材： ・患者指導箋「ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」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」 （「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

〈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）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
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	なし
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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査 （適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）
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）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
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 患者向け資材（患者指導箋、患者日記）の作成、配布

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

ジエノゲスト錠1mg「モチダ」
ジエノゲストOD錠1mg「モチダ」

（2）洋名

Dienogest Tablets 1mg MOCHIDA
Dienogest OD Tablets 1mg MOCHIDA

（3）名称の由来

一般名による
（一般名+剤形+含量+「社名」）

2．一般名

（1）和名（命名法）

ジエノゲスト（JAN）

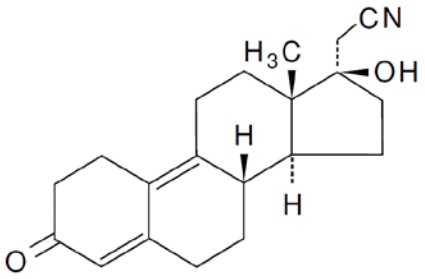
（2）洋名（命名法）

Dienogest（JAN）
dienogest（INN）

（3）ステム（Stem）

黄体ホルモン（プロゲスチン）類：gest

3．構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{20}H_{25}NO_2$

分子量：311.42

5. 化学名（命名法）又は本質

17-Hydroxy-3-oxo-19-nor-17α-pregna-4,9-diene-21-nitrile（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

（1）外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末

（2）溶解性

1）各種溶媒における溶解性

表Ⅲ－1　ジエノゲストの種々の溶媒への溶解性（25℃）

溶　媒	溶解性
ジメチルスルホキシド	溶けやすい
アセトン	やや溶けにくい
メタノール	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	溶けにくい
酢酸エチル	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

2）各種 pH 溶媒に対する溶解性

37℃において pH1.0（0.1mol/L 塩酸溶液）、pH4.5（酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液）及び pH6.8（リン酸塩緩衝液）にほとんど溶けない。

（3）吸湿性

25℃／80～85%RH 又は 25℃／60%RH、17 日間の保存条件で、吸湿性は認められない。

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：210～218℃

（5）酸塩基解離定数

pH2～12 で解離しない。

（6）分配係数

2.15～2.17（ジエノゲストのオクタノール／水の 2 相系における分配係数）

（7）その他の主な示性値

比旋光度：－338°～－358°（メタノール）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－2　ジエノゲスト原薬の安定性試験における条件および安定性

安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結　果
長期保存試験	25℃、60%RH	48 ヵ月	アルミラミネート／ポリエチレン袋	規格に適合
加速試験	40℃、75%RH	6 ヵ月	アルミラミネート／ポリエチレン袋	規格に適合
苛酷試験：温度	50℃	3 ヵ月	褐色ガラス製の気密容器	ほとんど変化なし
	60℃	3 ヵ月	褐色ガラス製の気密容器	性状（微黄白色）と類縁物質（増加）に変化が認められた。
苛酷試験：湿度	25℃、90%RH	3 ヵ月	褐色ガラス製の容器（開栓）	規格に適合
苛酷試験：光	25℃ D65 蛍光ランプ 5000 ルクス	10 日	曝光	性状（わずかに褐色を帯びた淡黄白色）、溶状（濁り等）、類縁物質（増加）および定量（低下）に変化が認められた。
			遮光	規格に適合

試験項目：性状、確認試験、旋光度、純度試験、水分、定量、粒子径

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（参照スペクトル又は標準品との比較による）
　　液体クロマトグラフィー（標準溶液との比較による）
定　量　法：液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

（1）剤形の区別

ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」：白色のフィルムコーティング錠

ジエノゲスト OD 錠 1mg「モチダ」：白色のコーティング錠（口腔内崩壊錠）

（2）製剤の外観及び性状

表Ⅳ－1　ジエノゲスト製剤の外観及び性状

販売名	ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」	ジエノゲスト OD 錠 1mg「モチダ」
性状	白色のフィルムコーティング錠	白色のコーティング錠（口腔内崩壊錠）
外形（mm）		
重量（mg）	106	103

（3）識別コード

ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」　　：なし

ジエノゲスト OD 錠 1mg「モチダ」：なし

（4）製剤の物性

ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」

日本薬局方一般試験法 崩壊試験法により試験を行うとき、2～4 分以内に崩壊する。

ジエノゲスト OD 錠 1mg「モチダ」

日本薬局方一般試験法 崩壊試験法により試験を行うとき、21～56 秒以内に崩壊する。

（5）その他

該当しない

2. 製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表Ⅳ－2　ジエノゲスト製剤の含量及び添加剤

販売名	ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」	ジエノゲスト OD 錠 1mg「モチダ」
有効成分	1 錠中　ジエノゲスト　1mg	1 錠中　ジエノゲスト　1mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、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	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、トレハロース水和物、酸化チタン

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」

長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、36 ヵ月）、加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヵ月）および苛酷試験（温度、湿度、光）の結果から、ジエノゲスト錠 **1mg**「モチダ」の貯法は遮光、室温保存とし、市場流通下において 3 年間安定であった。[1)]

表Ⅳ－3　ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」の安定性試験における条件及び安定性

安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結　果
長期保存試験	25℃、60%RH	36 ヵ月	PTP 包装	規格に適合
加速試験	40℃、75%RH	6 ヵ月	PTP 包装	規格に適合
苛酷試験：温度	50℃	3 ヵ月	PTP 包装	規格に適合
	60℃	3 ヵ月	PTP 包装	1 ヵ月まで規格に適合 3 ヵ月では類縁物質の総量が規格外（増加）
苛酷試験：湿度	25℃、90%RH	3 ヵ月	無包装	規格に適合
			PTP 包装	規格に適合
苛酷試験：光	25℃ D65 蛍光ランプ 5000 ルクス	10 日	無包装	5 日まで規格に適合 10 日では類縁物質の総量が規格外（増加）
			PTP 包装	規格に適合
			PTP 包装：遮光	規格に適合

試験項目：性状、類縁物質、崩壊試験、定量、水分、溶出試験

ジエノゲスト OD 錠 1mg「モチダ」

安定性試験は、加速試験（40℃/75%RH、6 ヵ月）、苛酷試験（熱、湿度、光）及び長期保存試験（25℃/60%RH、36 ヵ月）の評価を実施し、ジエノゲスト OD 錠 **1mg**「モチダ」は通常の流通下において、3 年間安定であった。[2)]

表Ⅳ－4　ジエノゲスト OD 錠 1mg「モチダ」の安定性試験における条件及び安定性

安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結　果
長期保存試験	25℃、60%RH	36 ヵ月	PTP＋ アルミピロー包装	規格に適合
加速試験	40℃、75%RH	6 ヵ月	PTP＋ アルミピロー包装	規格に適合
苛酷試験：温度	60℃	3 ヵ月	PTP＋ アルミピロー包装	規格に適合
			無包装	1 ヵ月まで規格に適合 3 ヵ月では類縁物質の総量が規格外（増量）
苛酷試験：湿度	25℃、75%RH	3 ヵ月	PTP＋ アルミピロー包装	規格に適合
			無包装	規格に適合
苛酷試験：光	25℃ D65 蛍光ランプ 5000 ルクス	10 日	PTP＋ アルミピロー包装	規格に適合
			無包装	規格に適合
			無包装：遮光	規格に適合

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、製剤均一性、崩壊試験、定量、水分、溶出試験

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

＜参考＞

ディナゲスト錠 1mg 及びディナゲスト OD 錠 1mg

方法：日局「溶出試験法（パドル法）」

条件：回転数　50rpm

　　試験液　900mL

結果：本品中の有効成分は生理学的 pH 範囲において、速やかな溶出性を示した。また、ディナゲスト OD 錠 1mg 及びディナゲスト錠 1mg について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）」に従って溶出試験（パドル法 50rpm）を実施した結果、全ての試験条件においてディナゲスト OD 錠 1mg、ディナゲスト錠 1mg とも 15 分で 85%以上溶出したことから、両製剤の溶出挙動は類似していると判定された[3]。

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」　：（PTP）100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)

ジエノゲスト OD 錠 1mg「モチダ」：（PTP）100 錠(10 錠×10)、140 錠(14 錠×10)

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」

PTP 包装　：ポリプロピレン（半透明だいだい色）、アルミニウム箔

ピロー包装：ポリプロピレン

ジエノゲスト OD 錠 1mg「モチダ」

PTP 包装　：ポリプロピレン（半透明だいだい色）、アルミニウム箔

ピロー包装：アルミラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○子宮内膜症
○子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ⅴ. 5.臨床成績＜子宮内膜症＞（3）用量反応探索試験」、「Ⅴ. 5.臨床成績＜子宮腺筋症に伴う疼痛の改善＞（3）用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
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。[2.2、9.5 参照]

[解説]

妊婦または妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌であることから、設定した。本剤投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認するとともに、必ず月経周期 2～5 日目より投与開始すること。また、経口避妊薬等のホルモン性の避妊薬では、本剤の効果が減弱する可能性があることから、非ホルモン性の避妊を行うことと設定した。

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2、「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項 (5) および「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

5. 臨床成績

＜子宮内膜症＞

本剤での臨床試験は実施していない。先発医薬品（ディナゲスト錠 1mg 及びディナゲスト OD 錠 1mg）の臨床試験成績より引用した。

(1) 臨床データパッケージ

表Ⅴ－1　臨床データパッケージ

ディナゲスト錠 1mg

Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅰ相	日本人健康成人女性 24 例	－	◎	◎	単回投与時の臨床薬理試験
第Ⅰ相	日本人健康成人女性 18 例	－	◎	◎	反復投与時の臨床薬理試験
第Ⅰ相	日本人健康成人女性 9 例	－	◎	◎	反復投与時の臨床薬理試験(追加)
第Ⅰ相	日本人健康成人女性 16 例	－	◎	－	内分泌動態に及ぼす影響を検討した臨床薬理試験
第Ⅰ相	日本人健康成人女性 20 例	－	－	◎	単回投与時の生物学的同等性試験
第Ⅰ相	日本人健康成人女性 12 例	－	◎	◎	CYP3A4 阻害剤との相互作用を検討した臨床薬物動態試験
第Ⅱ相	日本人子宮内膜症患者 9 例	－	◎	－	不正出血の発現機序を検討した臨床薬理試験（探索的試験）
第Ⅱ相	日本人子宮内膜症患者 72 例	◎	◎	－	前期第Ⅱ相試験（探索的試験）
第Ⅱ相	外国人子宮内膜症患者 68 例	○	○	－	用量反応試験（探索的試験）
第Ⅱ相	日本人子宮内膜症患者 183 例	◎	◎	－	後期第Ⅱ相試験（検証的試験）
第Ⅲ相	日本人子宮内膜症患者 255 例	◎	◎	－	ブセレリン酢酸塩点鼻液を対照とした有効性の非劣性試験（検証的試験）
第Ⅲ相	日本人子宮内膜症患者 135 例	◎	◎	－	有効性と安全性を検討した長期投与試験

ディナゲスト OD 錠 1mg

Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅰ相	日本人健康成人女性 24 例	－	◎	◎	単回投与時の生物学的同等性試験
第Ⅰ相	日本人健康成人女性 72 例	－	◎	◎	単回投与時の生物学的同等性試験（追加）

◎：評価資料　　○：参考資料

（2）臨床薬理試験

忍容性試験

1）単回経口投与試験 [4)]

表Ⅴ－2　単回経口投与試験の概要

試験デザイン	非盲検、プラセボ対照、並行群間比較
対　象	健康成人女性 24 例
主な登録基準	年齢 20～45 歳の検査において健康と判断された女性
主な除外基準	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人など
試験方法	ジエノゲスト 0.5mg、1mg、2mg 又はプラセボを各群 6 例の健康成人女性に絶食下単回経口投与
評価項目	忍容性、薬物動態

結果

①有害事象

プラセボ群では認められなかった。ジエノゲスト投与群における有害事象は、0.5mg 群の 6 例中 1 例（16.6%）に 1 件、1mg 群の 6 例中 1 例（16.7%）に 2 件、および 2mg 群の 6 例中 3 例（50.0%）に 6 件認められた。1mg 群の頭痛 1 件、悪心 1 件が中等度と判定されたが、その他は全て軽度であった。

②副作用

ジエノゲスト 2mg 群の 6 例中 1 例（16.7%）に軽度の頭痛が 1 件認められたが、無処置で消失した。

表Ⅴ－3　有害事象一覧（単回経口投与試験）

投与量	被験者番号	内容（ジエノゲストとの因果関係 [a)]）
0.5mg	Ⅰ－3	失神（なし）
1mg	Ⅱ－7	頭痛（なし）、悪心（なし）
2mg	Ⅲ－5	筋痙縮（なし）、顔面痛（なし）、頭痛（なし）
	Ⅲ－6	頭痛（疑わしい）、頭痛（なし）
	Ⅲ－7	異常感（なし）

a：有害事象の因果関係の判断は、「なし」、「疑わしい」、「あり」、「不明」の 4 段階で行われ、「疑わしい」、「あり」を副作用（因果関係が否定できない有害事象）とした。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

2）反復経口投与試験

○反復経口投与試験（投与量：0、1、2mg/日）[5)]

表Ⅴ－4　反復経口投与試験の概要

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較
対　象	健康成人女性 18 例
主な登録基準	年齢 20～45 歳の検査において健康と判断された女性
主な除外基準	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人など
試験方法	ジエノゲスト 1mg/日、2mg/日又はプラセボを 1 日 2 回に分け、各群 6 例の健康成人女性に 11 回（6 日間）反復経口投与した。
評価項目	忍容性、薬物動態

結果

①有害事象

有害事象は、プラセボ群の 6 例中 3 例（50.0%）に 6 件、ジエノゲスト 1mg/日群の 6 例中 2 例（33.3%）に 3 件、2mg/日群の 6 例中 3 例（50.0%）に 5 件認められた。プラセボ群およびジエノゲスト 1mg/日群の有害事象は、全て軽度であった。ジエノゲスト 2mg/日群の便秘 2 例 2 件および腹部膨満 1 例 1 件は中等度と判定され、その他は全て軽度であった。

②副作用

プラセボ群の 6 例中 2 例（33.3%）に 2 件、ジエノゲスト 1mg/日群の 6 例中 2 例（33.3%）に 3 件、ジエノゲスト 2mg/日群の 6 例中 1 例（16.7%）に 1 件認められたが、全て軽度で、いずれも無処置で消失した。

表Ⅴ－5　有害事象一覧（反復経口投与試験）

投与量	被験者番号	内容（ジエノゲストとの因果関係 a)）
プラセボ	Ⅰ－5	浮動性めまい（なし）、不正子宮出血（疑わしい）、便秘（なし）、腹部膨満（なし）
	Ⅰ－8	不正子宮出血（疑わしい）
	Ⅱ－7	便秘（なし）
1mg/日	Ⅰ－3	頭痛（疑わしい）
	Ⅰ－4	背部痛（疑わしい）、不正子宮出血（疑わしい）
2mg/日	Ⅱ－4	便秘（なし）、腹部膨満（なし）
	Ⅱ－8	便秘（なし）
	Ⅱ－9	咽喉頭疼痛（なし）、乳房痛（疑わしい）

a：有害事象の因果関係の判断は、「なし」、「疑わしい」、「あり」、「不明」の 4 段階で行われ、「疑わしい」、「あり」を副作用（因果関係が否定できない有害事象）とした。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

○反復経口投与・追加試験（投与量：0、4mg/日）[6)]

表Ⅴ－6　反復経口投与・追加試験の概要

試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較
対　象	健康成人女性 9 例
主な登録基準	年齢 20～45 歳の検査において健康と判断された女性
主な除外基準	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、授乳中の婦人など
試験方法	ジエノゲスト 4mg/日又はプラセボを 1 日 2 回に分け、健康成人女性（それぞれ 6 例又は 3 例）に 11 回（6 日間）反復経口投与した。
評価項目	忍容性、薬物動態

結果

①有害事象

プラセボ群では 3 例中 3 例（100.0%）に 10 件、ジエノゲスト 4mg/日群では 6 例中 5 例（83.3%）に 19 件認められた。ジエノゲスト 4mg/日の頭痛（1 例 1 件）、胃腸障害（1 例 3 件）は中等度と判定され、その他は全て軽度であった。

②副作用

プラセボ群では 3 例中 2 例（66.7%）に 3 件認められたが、全て軽度で、いずれも無処置で消失した。

ジエノゲスト 4mg/日群では 6 例中 3 例（50.0%）に 3 件認められたが、このうち性器分泌物 1 例 1 件は無処置で消失し、血中コルチゾール減少 2 例 2 件も無処置で「ほぼ正常」あるいは「正常」に復した。

表Ⅴ－7　有害事象一覧（反復経口投与・追加試験）

投与量	被験者番号	内容（ジエノゲストとの因果関係 a)）
プラセボ	Ⅲ－2	咳嗽（なし）
	Ⅲ－4	咽喉頭疼痛（なし）、咳嗽（なし）、嘔吐（なし）、性器分泌物（疑わしい）
	Ⅲ－6	頭痛（なし）、頭痛（疑わしい）、悪心（疑わしい）、静脈穿刺部位疼痛（なし）、プラスミン増加（なし）
4mg/日	Ⅲ－1	咽喉頭疼痛（なし）、鼻閉（なし）、トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加（なし）
	Ⅲ－5	頭痛（なし）、背部痛（なし）、発熱（なし）、血中コルチゾール減少（疑わしい）
	Ⅲ－7	頭痛（なし）
	Ⅲ－8	頭痛（なし）、咽喉頭疼痛（なし）、発熱（なし）、血中コルチゾール減少（疑わしい）
	Ⅲ－9	頭痛（なし）、咽喉頭疼痛（なし）、背部痛（なし）、便秘（なし）、腹部膨満（なし）、腹痛（なし）、性器分泌物（疑わしい）

a：有害事象の因果関係の判断は、「なし」、「疑わしい」、「あり」、「不明」の 4 段階で行われ、「疑わしい」、「あり」を副作用（因果関係が否定できない有害事象）とした。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

（3）用量反応探索試験

前期第Ⅱ相試験 [7)]

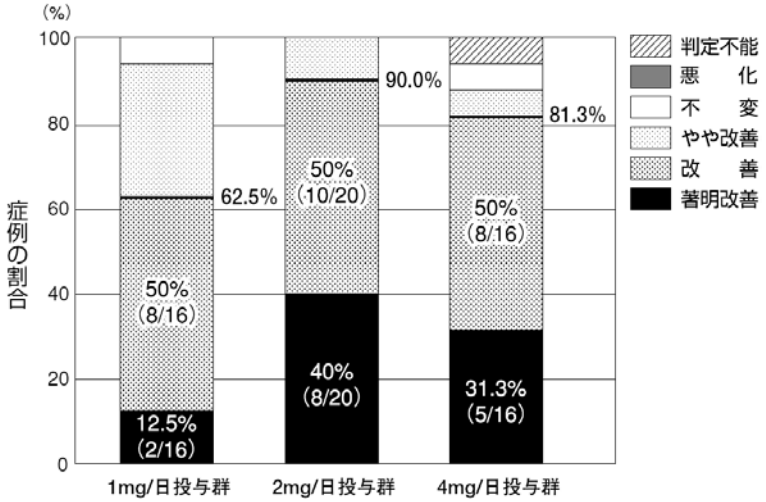
表Ⅴ－8　前期第Ⅱ相試験の概要

試験デザイン	非ランダム化、非盲検
対　象	子宮内膜症患者 72 例
主な登録基準	原則としてラパロスコピー又は開腹により子宮内膜症と診断された患者、あるいは画像診断（超音波断層法、MRI（磁気共鳴画像法）、CT（コンピュータ断層撮影））にて子宮内膜症性嚢胞が確認されたことにより子宮内膜症と診断された患者
主な除外基準	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳期の患者など
試験方法	ジエノゲスト 1mg/日、2mg/日又は 4mg/日を 1 日 2 回に分け 24 週間連日経口投与した。
主要評価項目	有効性：投与終了時（24 週又は中止時）に月経時以外の自覚症状（下腹痛、腰痛、排便痛、性交痛、内診時疼痛）の概括改善度および他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）の改善度を総合して、著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の 5 段階および評価不能で総合評価した。
副次評価項目	安全性：副作用発現率
解析計画	有効性：全般改善度について評価対象症例数に対する「著明改善」および「改善」の症例数の割合を改善率とし、3 群間で比較した。 安全性：安全度については 3 群間で比較し、副作用は集計のみとした。

結果

①全般改善度の改善率（投与終了時）：主要評価項目

投与終了時（24 週又は中止時）の「全般改善度」の「改善」以上の改善率は、1mg/日群、2mg/日群、4mg/日群でそれぞれ 62.5%（10/16）、90.0%（18/20）、81.3%（13/16）であり、1mg/日群の改善率に比較し、2mg/日群および 4mg/日群のそれは高かった。



図Ⅴ－1　全般改善度の改善率（投与終了時）

図中の数値は改善率（著明改善又は改善の例数/評価対象例数）で示す。

全般改善度：自覚症状の概括改善度（月経時の自覚症状、月経時以外の自覚症状）および他覚所見の改善度（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、付属器腫瘤（内膜症性嚢胞）、子宮腫大）別改善度を総合して著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の 5 段階および判定不能で評価した。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

②副作用発現率：副次評価項目

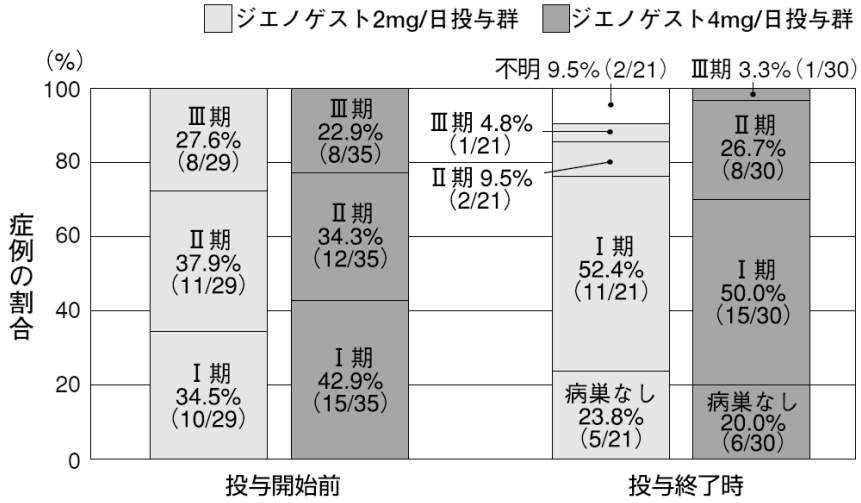
副作用の発現は 1mg/日群では 21 例中 13 例（61.9%）、2mg/日群 25 例中 17 例（68%）、4mg/日群 26 例中 13 例（50%）に認められ、用量による大きな違いは認められなかった。主な副作用（3 群の合計）は、不正子宮出血（25.0%）、悪心（11.1%）、倦怠感（6.9%）、頭痛、ほてり（各 5.6%）、傾眠（4.2%）であった。

本試験において、死亡例を含む重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用が 2mg/日群では 5 例（不正性器出血 2 例、傾眠及び体重増加、浮腫及び悪心及び倦怠感及び不正子宮出血、悪心が各 1 例）、4mg/日群では、3 例（浮動性めまい及び悪心、不正子宮出血、うつ病及び動悸及び不眠症及び不安及び食欲減退及び多汗症）認められ、1mg/日群では認められなかった。

【参考】海外データ

海外第Ⅱ相試験：子宮内膜症に対する用量反応試験 [8)]

第Ⅰ期、第Ⅱ期又は第Ⅲ期の子宮内膜症と診断された患者を対象に、ジエノゲスト 1mg、2mg 又は 4mg を 1 日 1 回、24 週間経口投与し、その有効性を検討した。なお、1mg/日群は、自覚症状および腹腔鏡所見のいずれにおいても改善が認められず、加えて多量の不正出血が認められたため、本用量での検討を 4 例で中止した。投与開始前は 2mg/日群、4mg/日群の全例がラパロスコピーにて子宮内膜症病変が確認されたが、投与終了時には 2mg/日群では 23.8%（5/21）、4mg/日群では 20.0%（6/35）の症例に子宮内膜症病変が確認されなかった。また、2mg/日群、4mg/日群の r-AFS 分類（Revised American Fertility Society classification：米国不妊学会による子宮内膜症の修正分類）第Ⅱ期および第Ⅲ期の症例の割合は、投与開始前はそれぞれ 65.5%（19/29）、57.1%（20/35）、投与終了時はそれぞれ 14.3%（3/21）、30.0%（9/30）で、いずれの投与群においても第Ⅱ期及および第Ⅲ期の症例の割合は投与終了時に減少した。

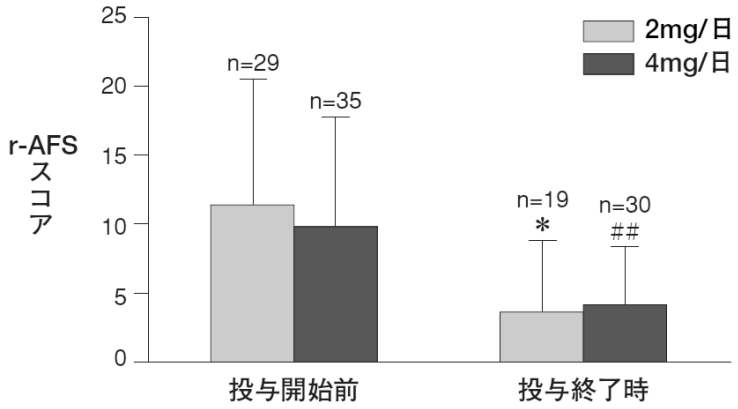


図Ⅴ－2　r-AFS 分類による子宮内膜症の進行度（海外データ）

図中の数値は症例割合（r-AFS 分類各期の例数/評価対象例数）を示す。
r-AFS 分類：米国不妊学会による子宮内膜症の修正分類

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

ジエノゲスト 2mg/日群および 4mg/日群の r-AFS スコアの平均値は、両群ともに投与開始前（11.4 および 9.7）に比較し、投与終了時（3.6 および 3.9）に有意に減少した（2mg/日群；p＜0.001、4mg/日群；p＜0.0001、Wilcoxon Sign Rank Test）。なお、1mg/日群は例数が少なく、評価不能であった。



図Ⅴ－3　r-AFS スコアの推移

図中の各カラムは平均値±標準偏差を示す。
＊：p＜0.001vs.投与開始前の 2mg/日群（Wilcoxon Sign Rank Test）
＃＃：p＜0.0001vs.投与開始前の 4mg/日群（Wilcoxon Sign Rank Test）

重篤な有害事象は 5 例に認められた。うち、4 例は因果関係に関して、可能性ありと判断され、その内訳は、高血圧、浮動性めまい、甲状腺機能亢進症が 1 例、右繊維嚢胞性乳腺疾患、乳房圧痛が 1 例、痙攣性腹痛、機能性卵巣嚢胞が 1 例、頭痛、頻脈、呼吸困難が 1 例であった。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

後期第Ⅱ相試験 [9, 10]

表Ⅴ－9　後期第Ⅱ相試験の概要

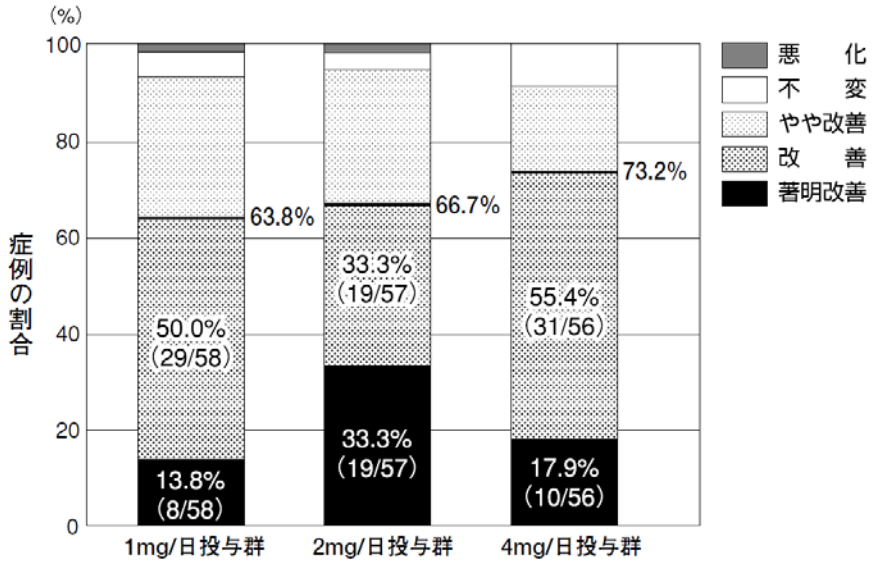
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、並行群間比較
対　象	子宮内膜症患者 183 例
主な登録基準	ラパロスコピー又は開腹により子宮内膜症と診断された患者、あるいは画像診断（超音波断層法、MRI、CT）にて子宮内膜症性嚢胞が確認されたことにより子宮内膜症と診断された患者
主な除外基準	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳期の患者など
試験方法	ジエノゲスト 1mg/日、2mg/日又は 4mg/日を 1 日 2 回に分け 24 週間連日経口投与した。
主要評価項目	有効性：投与終了時（24 週又は中止時）に月経時以外の自覚症状（下腹痛、腰痛、排便痛、性交痛、内診時疼痛）の概括改善度および他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）の改善度を総合して、著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の 5 段階および評価不能で総合評価した。
副次評価項目	安全性：副作用発現率
解析計画	有効性：全般改善度について評価対象症例数に対する「著明改善」および「改善」の症例数の割合を改善率とした。また、用量反応関係について Mantel-Haenszel の χ^2 検定により両側 5%の有意水準で検定した。 安全性：有害事象および副作用発現率を算出した。 臨床検査成績は投与前、投与後 8、16、24 週および投与終了 4 週後に測定、評価した。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

結果

①全般改善度の改善率（投与終了時）：主要評価項目

「全般改善度」に統計学的な用量反応関係は認められなかった（p＝0.366、Mantel-Haenszel の χ^2 検定）が、用量の増加に伴う「改善」以上の改善率の上昇傾向が認められた。著明改善率は、2mg/日群が最も高かった。



図Ⅴ－4　全般改善度の改善率（投与終了時）［PPS（Per Protocol Set）解析対象］

図中の数値は改善率（著明改善又は改善の例数/評価対象例数）で示す。

全般改善度：月経時以外の自覚症状の概括改善度（下腹痛、腰痛、排便痛、性交痛、内診時疼痛）および他覚所見の概括改善度（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）を総合して著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の 5 段階および評価不能[注)]で評価した。

注）評価不能症例はなかった。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

②全般改善度の構成要素（投与終了時）：副次評価項目

「月経時以外の自覚症状の概括改善度」の「中等度改善」以上の改善率に統計学的に有意な用量反応関係は認められなかった（p＝0.180、Mantel-Haenszel の χ^2 検定）が、1mg/日群の改善率に比較し 2mg/日群、4mg/日群の改善率は約 10%高く、用量の増加に伴う改善率の上昇傾向が認められた。また、著明改善率は、2mg/日群が最も高かった。

「ダグラス窩の硬結の改善度」および「子宮可動性の制限の改善度」の「中等度改善」以上の改善率は、各用量群で同程度であった。また、著明改善率は、いずれにおいても 2mg/日群が最も高かった。

表Ⅴ－10　月経時以外の自覚症状の概括改善度、ダグラス窩の硬結の改善度および子宮可動性の制限の改善度（投与終了時）

項目	投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	評価不能	合計	p 値 [a]
月経時以外の自覚症状の概括改善度	1mg/日群	13 (22.4)	22 (60.3)	15 —	8 —	0 —	0 —	58 —	0.180
	2mg/日群	24 (42.1)	16 (70.2)	12 —	3 —	2 —	0 —	57 —	
	4mg/日群	16 (28.6)	25 (73.2)	11 —	3 —	1 —	0 —	56 —	
ダグラス窩の硬結の改善度	1mg/日群	10 (17.5)	15 (43.9)	23 —	8 —	1 —	0 —	57 —	0.721
	2mg/日群	14 (25.5)	15 (52.7)	17 —	9 —	0 —	0 —	55 —	
	4mg/日群	11 (20.0)	16 (49.1)	11 —	14 —	3 —	0 —	55 —	
子宮可動性の制限の改善度	1mg/日群	7 (12.3)	18 (43.9)	24 —	6 —	2 —	0 —	57 —	0.801
	2mg/日群	16 (28.6)	11 (48.2)	17 —	11 —	1 —	0 —	56 —	
	4mg/日群	8 (14.6)	15 (41.8)	22 —	7 —	3 —	0 —	55 —	

表中の数値は例数（改善率の累積%）を示す。

月経時以外の自覚症状の概括改善度：

月経時以外の自覚症状の概括重症度（下腹痛、腰痛、排便痛、性交痛、内診時疼痛）を投与開始前と比較して著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階および評価不能で評価した。

他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）の改善度：

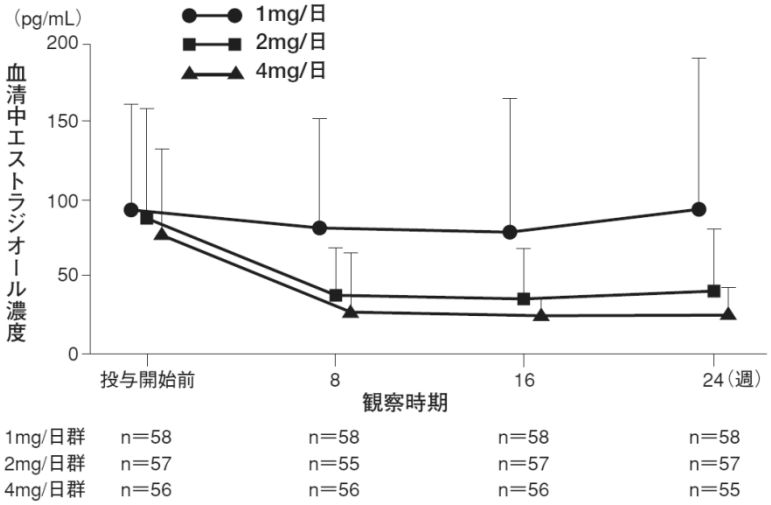
他覚所見の重症度を投与開始前と比較して著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階および評価不能で評価した。

a：Mantel-Haenszel の χ^2 検定

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

③血清中エストラジオール濃度

血清中エストラジオール濃度（投与 8 週～投与終了時）の平均値は、1mg/日群、2mg/日群、4mg/日群でそれぞれ 84.5pg/mL、37.4pg/mL、26.2pg/mL であり、用量反応関係が認められた（p＜0.001、繰返し測定データの分散分析；用量群に対する主効果の検定）。



図Ⅴ－5　血清中エストラジオール濃度の推移

図中の各点は平均値±標準偏差を示す。

④副作用発現率：副次評価項目

副作用の発現は 1mg/日群では 61 例中 37 例（60.7%）、2mg/日群 60 例中 35 例（58.3%）、4mg/日群 62 例中 40 例（64.5%）に認められ、用量による大きな違いは認められなかった。主な副作用（3 群の合計）は、不正子宮出血（43.2%）、頭痛（6.0%）、悪心、乳房不快感（各 3.8%）、浮動性めまい、ほてり、ヘモグロビン減少、体重増加（各 3.3%）であった。

本試験において、死亡例は認められなかった。重篤な副作用が 4mg/日群で 1 例（子宮内膜増殖症）認められた。投与中止に至った副作用が 2mg/日群では 1 例（不正子宮出血及び接触性皮膚炎）、4mg/日群では 3 例（白血球数減少、悪心及び浮動性めまい、不正子宮出血）認められ、1mg/日群では認められなかった。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

第Ⅲ相二重盲検比較試験 [11, 12]

表Ⅴ－11　ブセレリン酢酸塩点鼻液を対照とした非劣性試験の概要

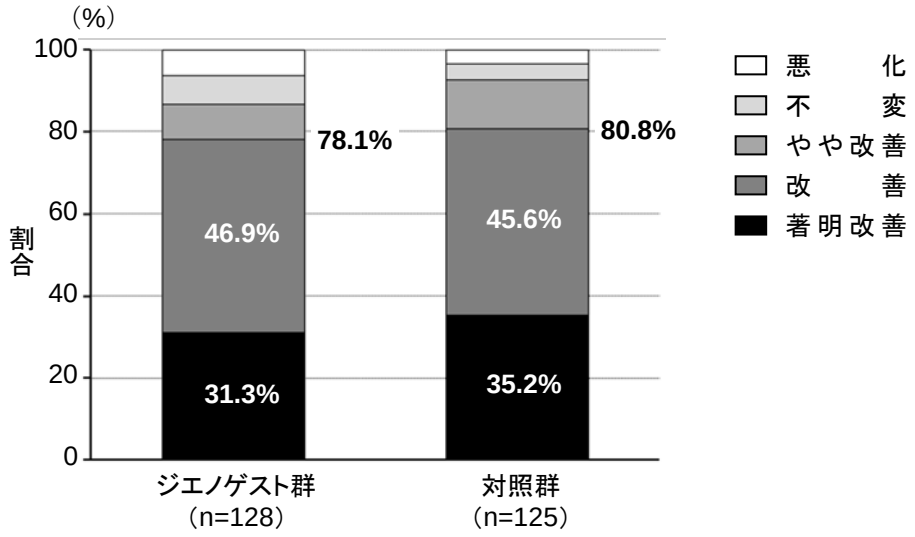
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較（プラセボを用いたダブルダミー法）
対　象	子宮内膜症患者 255 例
主な登録基準	ラパロスコピー又は開腹により子宮内膜症と診断された患者、あるいは画像診断（超音波断層法と MRI）により卵巣チョコレート嚢胞が確認されたことにより子宮内膜症と診断された患者
主な除外基準	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳期の患者など
試験方法	月経周期 2 日目より 24 週間投与 ・被験薬投与群：ジエノゲスト 2mg/日（分 2）＋ブセレリン酢酸塩点鼻液のプラセボ ・対照薬投与群：ブセレリン酢酸塩点鼻液 900μg/日（分 3）＋ジエノゲストのプラセボ
主要評価項目	有効性：月経時以外の自覚症状の概括改善度および他覚所見の概括改善度より全般改善度を決定する評価基準を設定した。 全般改善度の構成要素およびその概括改善度を求める手順 ①月経時以外の自覚症状の概括改善度（下腹痛、腰痛、排便痛、性交痛、内診時疼痛の各改善度を概括した改善度） ②他覚所見の概括改善度（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限の各改善度を概括した改善度） 各項目について 5 段階（0：なし～4：重度又は高度）重症度分類を作成し、投与前後の重症度の差からあらかじめ設定した評価基準に従い、月経時以外の自覚症状又は他覚所見の概括改善度を決定した。 安全性：副作用発現率
副次評価項目	有効性：卵巣チョコレート嚢胞の縮小度は、計算で求めた体積より、5 段階（著明縮小：50%以上、縮小：25～50%未満縮小、やや縮小：10～25%未満縮小、不変：10%未満の変動、増大：10%以上の増大）で評価した。 安全性：骨密度の変化量
解析計画	有効性：投与終了時の全般改善度について、評価対象症例数に対する「著明改善」および「改善」の症例数の割合を改善率とした。ジエノゲスト群と対照群の間の改善率の差の 95%信頼区間の下限値－20%を非劣性限界値（⊿＝20%）と設定して、両群間の改善率の差および 95%信頼区間を算出し、非劣性について評価した。 安全性：有害事象および副作用発現率を算出した。

結果

①全般改善度の改善率（投与終了時）：主要評価項目

主要エンドポイントである全般改善度を指標とした改善率（投与終了時）において、ジエノゲストの対照薬（ブセレリン酢酸塩点鼻液）に対する非劣性が検証された。

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。



「改善」以上の改善率の差

ジエノゲスト群－対照群	差の95%信頼区間
－2.7%	－12.6%～7.3%

非劣性の限界値：⊿＝20%

図Ⅴ－6　投与終了時の全般改善度［FAS（Full Analysis Set）解析対象］

②副作用発現率：主要評価項目

副作用の発現はジエノゲストで 129 例中 129 例（100%）に認められた。主な副作用は不正子宮出血（94.6%）、ほてり（49.6%）、頭痛（24.8%）、背部痛（9.3%）、下腹部痛（7.0%）、CA125 増加（6.2%）、痤瘡、乳房不快感、ヘモグロビン減少（各 5.4%）などであった。

対照群の副作用は 126 例中 117 例（92.9%）に認められ、主な副作用は不正子宮出血、ほてり（各 67.5%）、頭痛（34.1%）、尿中 N-テロペプチド増加、骨密度減少（各 9.5%）、筋骨格硬直（8.7%）、下腹部痛、悪心、浮動性めまい、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、動悸、デオキシピリジノリン／クレアチニン比（各 6.3%）、上腹部痛（5.6%）などであった。

本試験において、死亡例は認められなかった。重篤な副作用がジエノゲスト群で 1 例（腹膜炎）、対照群で 1 例（出血性卵巣嚢胞）認められ、ジエノゲスト群 1 例については投与中止した。その他の投与中止に至った副作用はジエノゲスト群で 5 例（脱毛症、狭心症、亜急性甲状腺炎、異常感及びほてり、蕁麻疹）、対照群で 5 例（動悸及び胸部不快感、ほてり、嘔吐及びほてり、面皰、円形脱毛症）認められた。

表Ⅴ－12　発現率 5%以上の副作用［安全性解析対象］

投与群	ジエノゲスト群	対照群
評価対象例数	129	126
副作用発現例数	129	117
副作用発現率(%)	100.0	92.9

副作用	発現例数（発現率%）	発現例数（発現率%）
不正子宮出血	122(94.6)	85(67.5)
ほてり	64(49.6)	85(67.5)
頭痛	32(24.8)	43(34.1)
背部痛	12(9.3)	6(4.8)
下腹部痛	9(7.0)	8(6.3)
CA125 増加	8(6.2)	2(1.6)
痤瘡	7(5.4)	4(3.2)
乳房不快感	7(5.4)	3(2.4)
ヘモグロビン減少	7(5.4)	0(0.0)
悪心	6(4.7)	8(6.3)
上腹部痛	6(4.7)	7(5.6)
尿中 N-テロペプチド増加	5(3.9)	12(9.5)
浮動性めまい	5(3.9)	8(6.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	5(3.9)	8(6.3)
筋骨格硬直	4(3.1)	11(8.7)
骨密度減少	3(2.3)	12(9.5)
動悸	3(2.3)	8(6.3)
デオキシピリジノリン／クレアチニン比	1(0.8)	8(6.3)

2）安全性試験

第Ⅲ相長期投与試験[13)]

表Ⅴ－13　有効性と安全性を検討した長期投与試験の概要

試験デザイン	非ランダム化、単一用量、長期投与
対　象	子宮内膜症患者 135 例
主な登録基準	開腹又はラパロスコピーにより、子宮内膜症と診断された患者、あるいは画像診断（超音波断層法と MRI）にて卵巣チョコレート嚢胞が確認されたことにより子宮内膜症と診断された患者
主な除外基準	妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳期の患者など
試験方法	月経周期第 2～5 日目よりジエノゲスト 2mg を 1 日 2 回に分け、52 週間連日経口投与した（症状に応じて適宜増減可）。
主要評価項目	安全性：副作用発現率
副次評価項目	有効性：月経時以外の自覚症状（下腹痛、腰痛、排便痛、性交痛、内診時疼痛）の概括改善度および他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）の概括改善度より全般改善度を決定する評価基準を設定した。全般改善度は 5 段階（著明改善、改善、やや改善、不変、悪化）で評価した。 安全性：体重の推移、月経の持続日数（再来月経）、性器出血、骨密度など
解析計画	有効性：・全般改善度は評価対象症例数に対する「著明改善」および「改善」の症例数の割合を改善率として、投与 24 週、52 週（または投与中止時）における改善率および両側 95%信頼区間を算出した。 ・卵巣チョコレート嚢胞の縮小度は「縮小」以上（25%以上の縮小）の症例の割合および両側 95%信頼区間を算出した。 安全性：・投与終了後 4 週時までの有害事象および副作用発現率を算出した。 ・体重の推移は異常変動の集計を行うとともに、観察期間ごとに要約統計量を算出した。 ・月経の持続日数は、投与終了時から再来月経開始日までの日数を算出し、要約統計量を算出した。 ・性器出血は、観察期間ごとの出血日数データの要約統計量を算出し、性器出血の程度を集計するとともに、性器出血発現例の割合を算出した。 ・骨密度は DXA（Dual-energy X-ray Absorptiometry）法測定医療機関登録の被験者を対象として、投与 24 週、52 週（または投与中止時）の DXA 法による骨密度（g/cm^2）の変化量を算出し、観察期間ごとの変化率の要約統計量を算出した。

8. 重要な基本的注意（一部抜粋）

8.5 本剤を長期投与する場合には以下の点に注意すること。

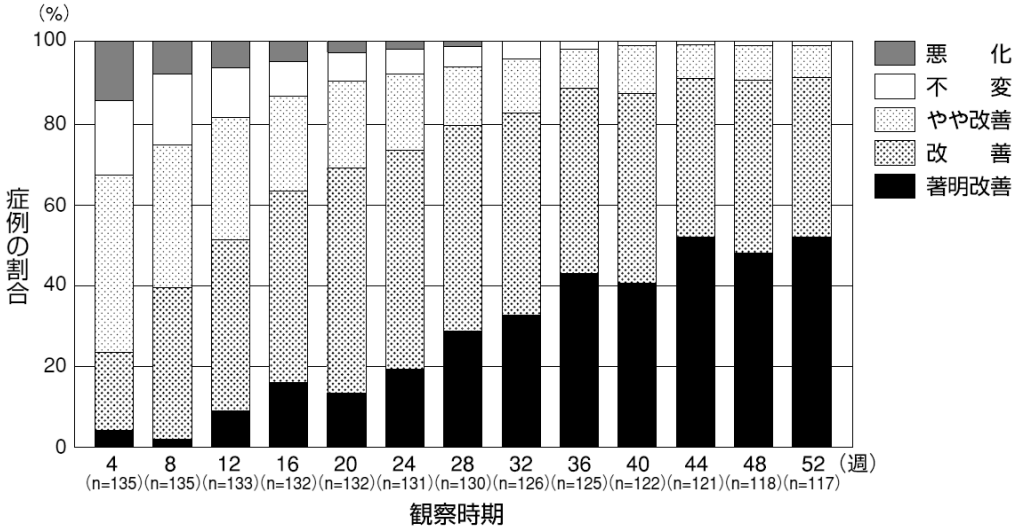
・不正出血が持続的に認められている患者は、類似疾患（悪性腫瘍等）に起因する出血との鑑別に留意し、定期的に画像診断等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。また、必要に応じ細胞診等の病理学的検査の実施を考慮すること。

・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。

結果

①全般改善度：副次評価項目

全般改善度の「改善」以上の改善率は、投与 24 週で 72.5%（95/131）、投与 52 週で 90.6%（106/117）であった。また、著明改善率は、投与 24 週で 19.1%（25/131）、投与 52 週で 51.3%（60/117）であった。



図Ⅴ－7　「全般改善度」の推移［FAS 解析対象］

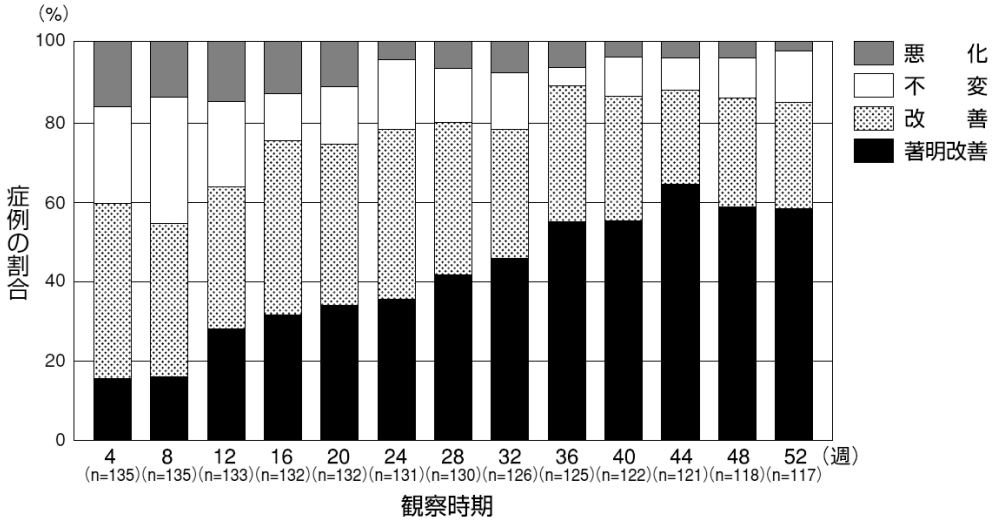
全般改善度：月経時以外の自覚症状の概括改善度（下腹痛、腰痛、排便痛、性交痛、内診時疼痛）および他覚所見の概括改善度（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）を総合して著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の 5 段階および評価不能[注)] で評価した。

注）評価不能症例はなかった。

②全般改善度の構成要素

◆月経時以外の自覚症状の概括改善度

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 週で 77.9%（102/131）、投与 52 週で 84.6%（99/117）であった。また、著明改善率は、投与 24 週で 35.9%（47/131）、投与 52 週で 58.1%（68/117）であった。



図Ⅴ－8　「月経時以外の自覚症状の概括改善度」の推移［FAS 解析対象］

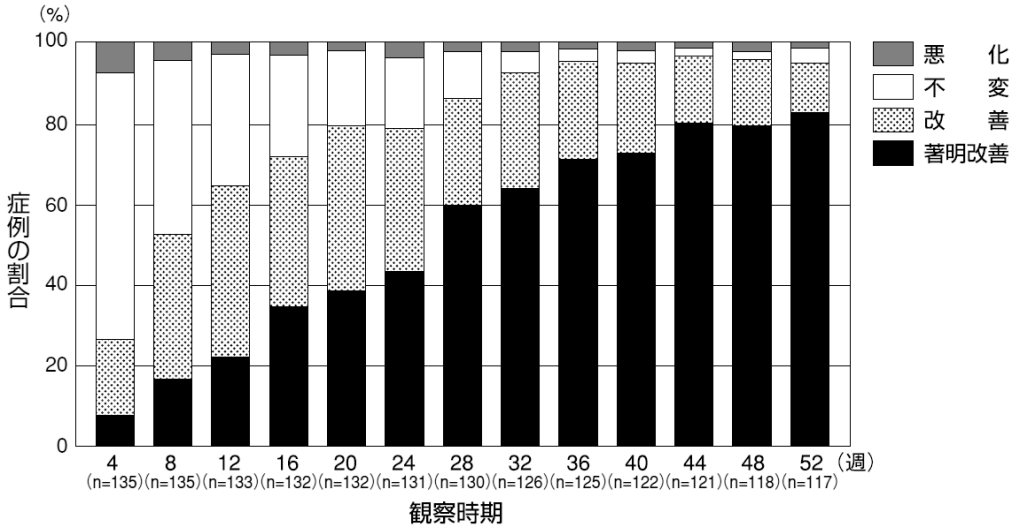
月経時以外の自覚症状の概括改善度：

月経時以外の自覚症状の改善度（下腹痛、腰痛、排便痛、性交痛、内診時疼痛）を総合して著明改善、改善、不変、悪化の 4 段階および評価不能[注)]で評価した。

注）評価不能症例はなかった。

◆他覚所見の概括改善度

他覚所見の概括改善度の「改善」以上の改善率は、投与 24 週で 78.6%（103/131）、投与 52 週で 94.9%（111/117）であった。また、著明改善率は、投与 24 週で 43.5%（57/131）、投与 52 週で 82.9%（97/117）であった。



図Ⅴ－9　「他覚所見の概括改善度」の推移［FAS 解析対象］

他覚所見の概括改善度：

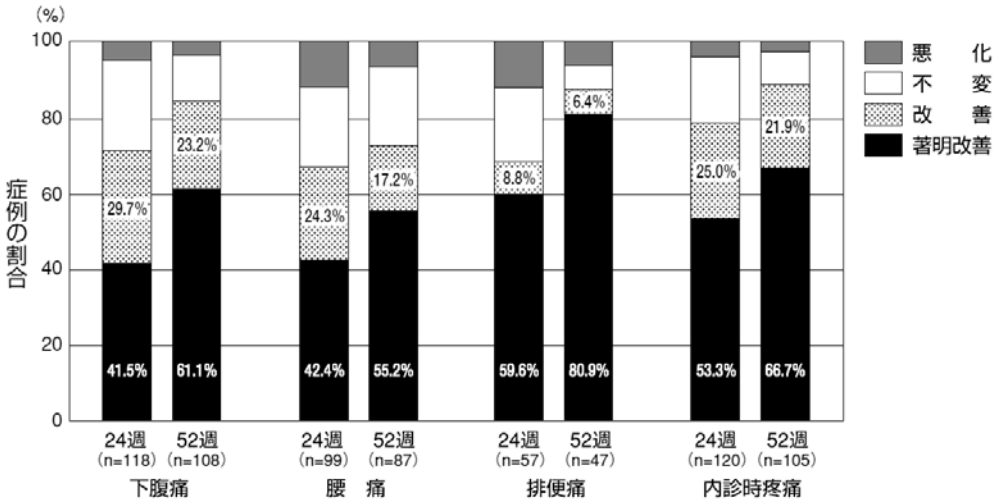
他覚所見の改善度（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）を総合して著明改善、改善、不変、悪化の 4 段階および評価不能[注)] で評価した。

注）評価不能症例はなかった。

③月経時以外の自覚症状の改善度

月経時以外の自覚症状 4 項目の「改善」以上の改善率は、投与 24 週、投与 52 週で「下腹痛」ではそれぞれ 71.2%（84/118）、84.3%（91/108）、「腰痛」ではそれぞれ 66.7%（66/99）、72.4%（63/87）、「排便痛」ではそれぞれ 68.4%（39/57）、87.2%（41/47）、「内診時疼痛」ではそれぞれ 78.3%（94/120）、88.6%（93/105）であった。

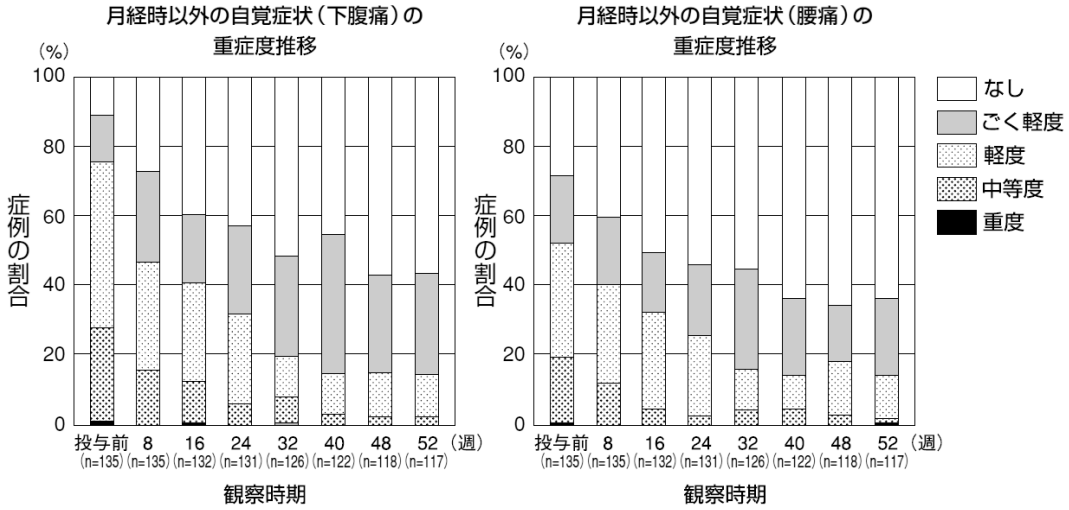
また、月経時以外の自覚症状のうち高頻度にみられる「下腹痛」および「腰痛」は、いずれも投与期間の延長に伴い、「軽度」、「中等度」に該当する症例の割合の減少と「なし」、「ごく軽度」に該当する症例の割合の増加が観察された。



図Ⅴ－10　「月経時以外の自覚症状の改善度」の改善率

月経時以外の自覚症状（下腹痛、腰痛、排便痛、内診時疼痛）の改善度：
月経時以外の自覚症状の重症度を投与開始前と比較して著明改善、改善、不変、悪化の 4 段階および評価不能[注)] で評価した。

注）評価不能症例はなかった。



図Ⅴ－11　自覚症状の重症度の推移

月経時以外の自覚症状（下腹痛、腰痛）の重症度：
月経時以外の自覚症状の重症度を重度、中等度、軽度、ごく軽度、なしの 5 段階で評価した。

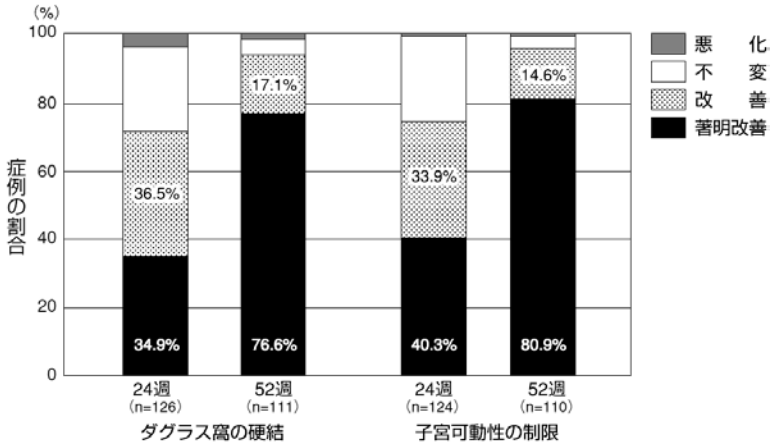
④月経時の自覚症状の概括改善度

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 例)であった。

⑤他覚所見の改善度

他覚所見 2 項目の「改善」以上の改善率は、投与 24 週、投与 52 週で「ダグラス窩の硬結」ではそれぞれ 71.4%（90/126)、93.7%（104/111)、「子宮可動性の制限」ではそれぞれ 74.2%（92/124)、95.5%（105/110）であった。

また、「ダグラス窩の硬結」および「子宮可動性の制限」は、いずれも投与期間の延長に伴い、「軽度」、「中等度」に該当する症例の割合の減少と「なし」、「ごく軽度」に該当する症例の割合の増加が観察された。

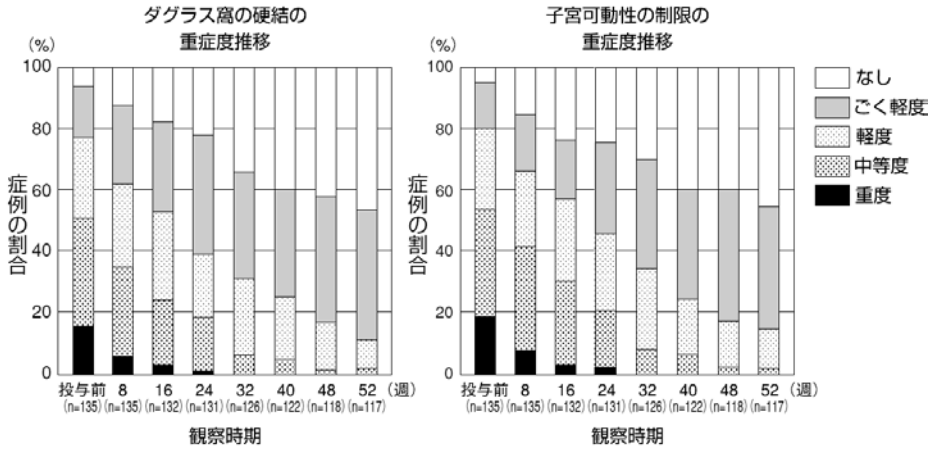


図Ⅴ－12　「他覚所見の改善度」の改善率

他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）の改善度：

他覚所見の重症度を投与開始前と比較して著明改善、改善、不変、悪化の 4 段階および評価不能[注)] で評価した。

注）評価不能症例はなかった。



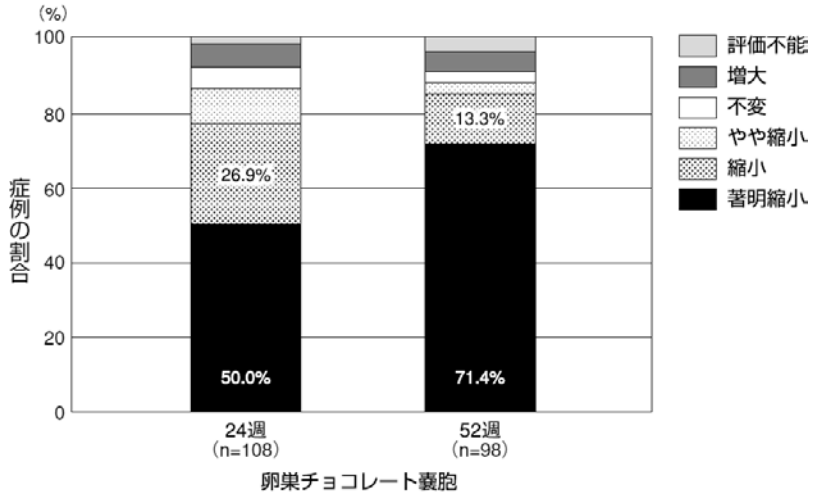
図Ⅴ－13　他覚所見の重症度の推移

他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）の重症度：

他覚所見の重症度を重度、中等度、軽度、ごく軽度、なしの 5 段階で評価した。

⑥卵巣チョコレート嚢胞の縮小度

卵巣チョコレート嚢胞の縮小度の「縮小」以上の縮小率は投与 24 週、投与 52 週でそれぞれ 76.9%（83/108）、84.7%（83/98）であった。



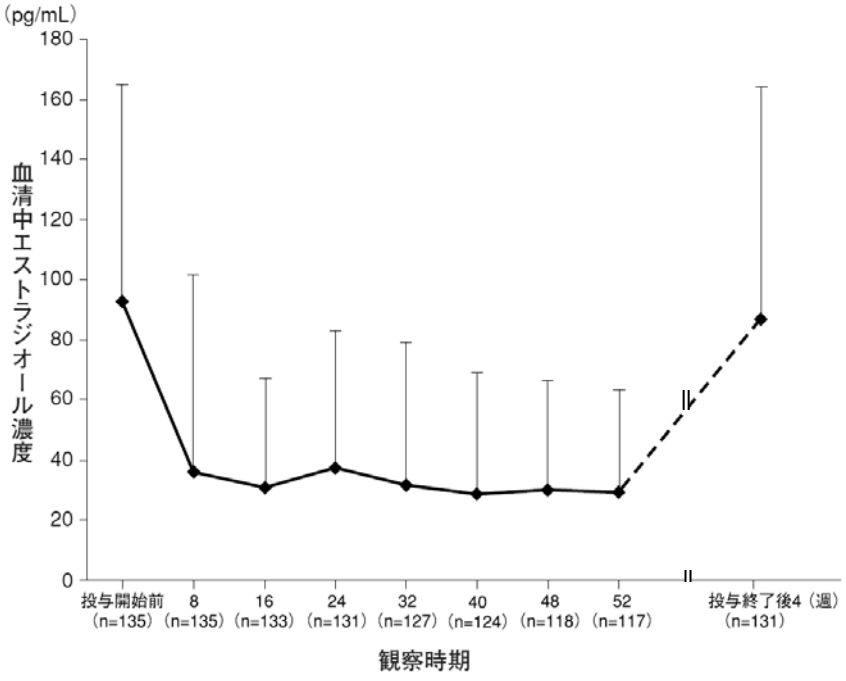
図Ⅴ－14　卵巣チョコレート嚢胞の縮小度（投与終了時）

卵巣チョコレート嚢胞の縮小度：

嚢胞の体積の縮小度を投与開始前と比較して著明縮小、縮小、やや縮小、不変、増大の 5 段階および評価不能で評価した。

⑦血清中エストラジオール濃度

投与期間中の血清中エストラジオール濃度の平均値は 28.8pg/mL～37.2pg/mL で、わずかに変動しているものの、低下の程度は投与期間を通じて同程度であると考えられた。

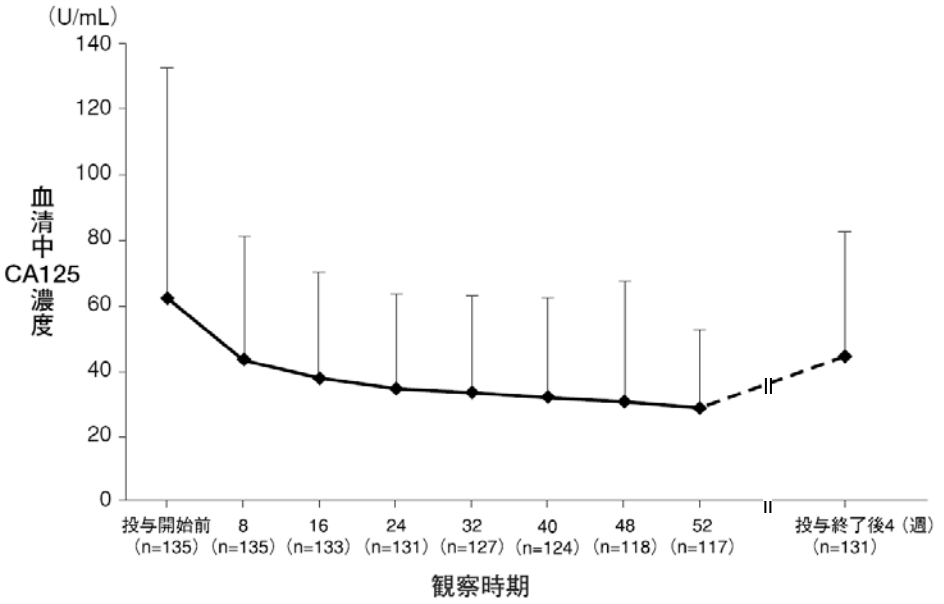


図Ⅴ－15　血清中エストラジオール濃度の推移［FAS 解析対象］

図中の各点は平均値±標準偏差を示す。

⑧血清中 CA125 濃度

血清中 CA125 濃度の平均値は投与 24 週で 34.7U/mL、投与 52 週で 29.1U/mL で、投与開始時の 62.3U/mL に比較して、低値で推移した。



図Ⅴ－16　血清中 CA125 濃度の推移［FAS 解析対象］

図中の各点は平均値±標準偏差を示す。

⑨副作用：主要評価項目

副作用は 135 例中 120 例（88.9%）に認められた。主な副作用は、不正子宮出血（71.9%）、頭痛（18.5%）、便秘（10.4%）、悪心（9.6%）、ほてり、月経過多（各 8.9%）などであった。本試験において、死亡例を含む重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用が 7 例（不正子宮出血 2 例、背部痛及び四肢痛、骨密度減少、便秘及び乳房不快感、糖鎖抗原 125 増加及び背部痛、耳鳴が各 1 例）認められた。

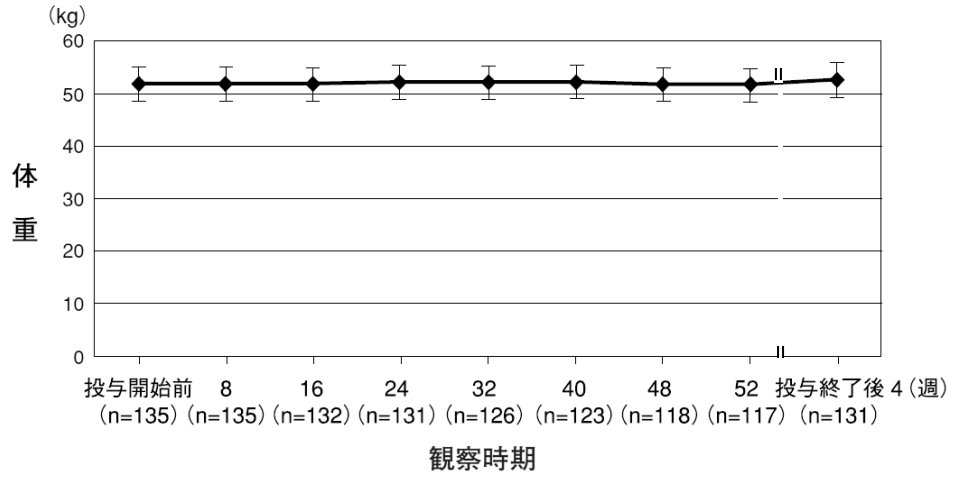
表Ⅴ－14　発現率 5%以上の副作用

安全性評価例数	135		
副作用	発現例数	発現率（%）	発現件数
不正子宮出血	97	71.9	102
頭痛	25	18.5	29
便秘	14	10.4	14
悪心	13	9.6	14
ほてり	12	8.9	13
月経過多	12	8.9	16
体重増加	11	8.1	11
浮動性めまい	8	5.9	8
乳房不快感	8	5.9	8
倦怠感	8	5.9	8
骨密度減少	8	5.9	8
動悸	7	5.2	7
接触性皮膚炎	7	5.2	7

⑩体重の推移：副次評価項目

体重の平均値の推移に変動は認められなかった。

体重の変化に関する副作用は、体重増加が 11 例 11 件、体重減少が 3 例 3 件であった。体重増加を発現した 11 例（体重変化量；＋2.9～＋6.0kg）の重症度は全て軽度で、そのうち 2 例が投与中に、1 例が追跡調査終了時に回復し、未回復の 8 例も臨床的に問題ないと判断された。体重減少を発現した 3 例（体重変化量；－4.5～－4.8kg）の重症度は 2 例が中等度、1 例が軽度で、そのうち 1 例が投与中に回復し、未回復の 2 例も臨床的に問題は見られないと判断された。



図Ⅴ－17　体重の推移

図中の各点は平均値±標準偏差を示す。

⑪再来月経：副次評価項目

投与終了日（または中止日）から再来月経開始日までの日数の平均値および中央値は、それぞれ 29.9 日および 27.5 日であった。

表Ⅴ－15　投与終了日（又は中止日）から再来月経開始日までの日数

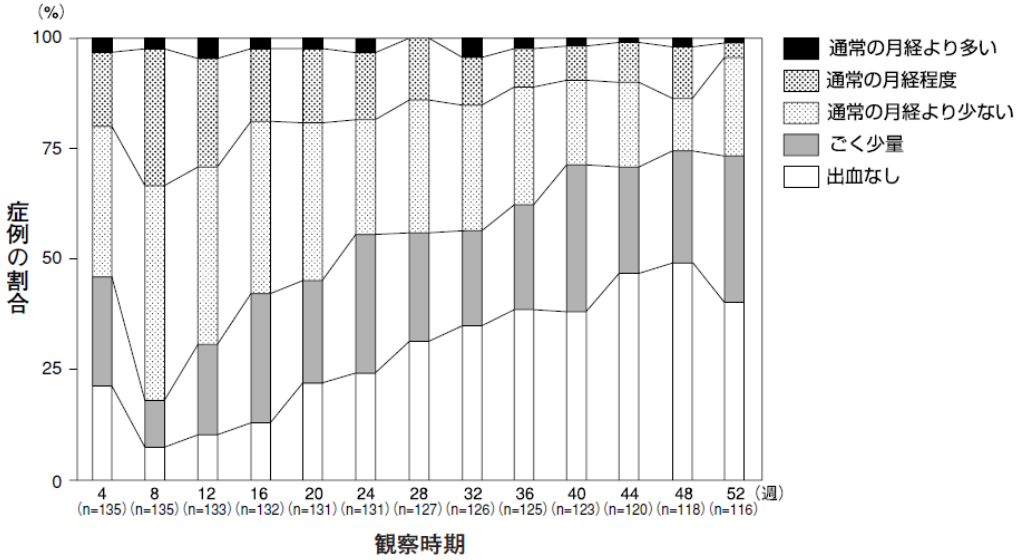
投与量／日	n	再来月経開始日までの日数 a	
		平均値±標準偏差	中央値（最小値～最大値）
2mg	132	29.9±11.8	27.5（16～122）

a：再来月経観察中止の 1 例を除外した。

⑫性器出血の程度および発現日数：副次評価項目

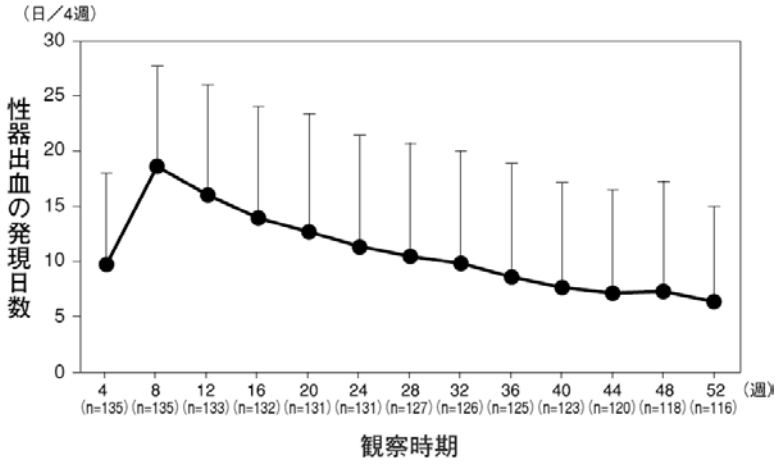
「通常の月経程度」以上の性器出血が認められた症例の割合は、投与 8 週に 33.3%（45/135）と最も高く、以降、投与 24 週には 18.3%（24/131）、投与 52 週には 4.3%（5/116）まで漸減した。

また、性器出血の日数（平均値）についても、投与 8 週に 18.7 日と最も長く、以降、投与 24 週には 11.3 日、投与 52 週には 6.4 日まで漸減した。



図Ⅴ－18　性器出血の程度別症例割合の推移

投与開始日から投与 52 週までの期間を 28 日（4 週）ごとに区切り、各期間内で観察された最も重い性器出血の程度を集計した。投与の終了あるいは中止により調査日数が 28 日に満たない場合は、該当する期間における投与終了日あるいは中止日までの性器出血の程度を集計した。



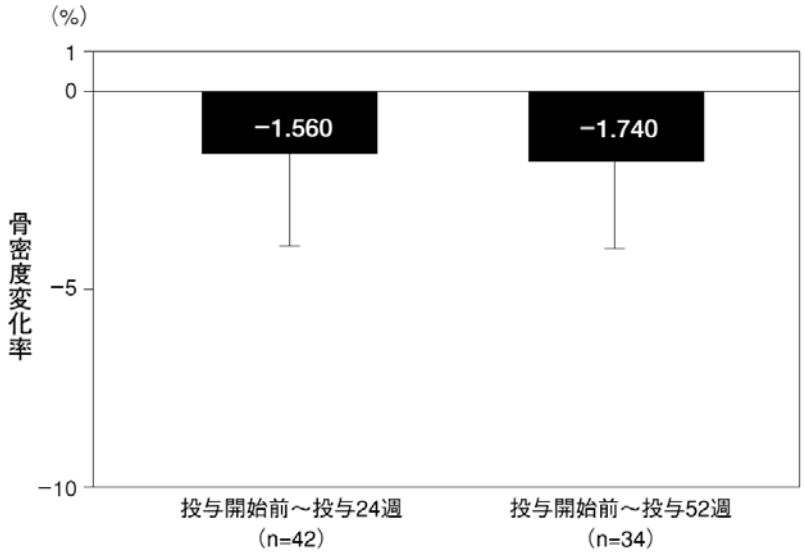
図Ⅴ－19　性器出血の発現日数の推移

図中の各点は平均値±標準偏差を示す。

投与開始日から投与 52 週までの期間を 28 日（4 週）ごとに区切り、集計した。
投与の終了あるいは中止により調査日数が 28 日に満たない場合は、該当する期間における投与終了日あるいは中止日までの出血日数を集計した。

⑬骨密度の変化量（DXA 法、投与終了時）：副次評価項目［サブグループ解析］

投与前に対する投与 24 週および投与 52 週の腰椎骨密度の変化率（平均値±標準偏差）は、それぞれ－1.560±2.408%（p＝0.0001、t-検定）および－1.740±2.238%（p＜0.0001、t-検定）と、有意な減少が認められた。しかし、投与 24 週に対する投与 52 週の変化率は－0.178±1.904%（p＝0.5895、t-検定）で、投与期間の延長による累積的な減少は認められなかった。



図Ⅴ－20　骨密度変化率

図中の各カラムは平均値±標準偏差を示す。

⑭被験者の印象：参考情報

「今後ともぜひ使いたい」および「使いたい」の割合は、投与 24 週で 99.2%（130/131）、投与 52 週で 97.4%（111/114）、投与終了時で 91.7%（121/132）であった。

「二度と使いたくない」であった 1 例は、投与 57 日目に不正子宮出血を理由に中止した症例で、理由は「性器出血が続き調子が悪い」であった。

表Ⅴ－16　被験者の印象

観察時期	被験者の印象					合計
	今後ともぜひ使いたい	使いたい	使いたくない	二度と使いたくない	調査不能	
投与 24 週	53 (40.5)	77 (99.2)	1 —	0 —	0 —	131 —
投与 52 週	49 (43.0)	62 (97.4)	3 —	0 —	0 —	114 —
投与終了時	51 (38.6)	70 (91.7)	8 —	1 —	2 —	132 —

表中の数値は例数（「使いたい」以上の累積%）を示す。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

（参考）（先発医薬品ディナゲスト錠 1mg の情報）

＜製造販売後調査、特定使用成績調査（長期）、特定使用成績調査（長期・骨塩量）の 3 つの試験の併合解析結果＞

●安全性

3 調査併合解析結果における安全性解析対象症例 3,146 例中のうち、1,443 例（45.9%）に副作用が認められた。その主なものは不正出血（36.4%）、ほてり（2.8%）、頭痛（2.4%）、悪心（1.7%）等であった。重篤な副作用は 33 例（1.0%）で認められた。

●重点調査事項

・不正子宮出血及び貧血関連事象

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）であった。重篤な不正子宮出血は 16 例、重篤な貧血関連事象は 12 例に認められ、いずれも重篤な不正子宮出血に伴って発現した。承認時までの臨床試験において重篤な不正子宮出血およ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」および「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た。

・骨密度減少

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。

・長期投与

3 調査併合解析結果において、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 か月以内の副作用は 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。

●有効性

3 調査併合解析結果において、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。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

＜子宮腺筋症に伴う疼痛の改善＞

本剤での臨床試験は実施していない。先発医薬品（ディナゲスト錠 1mg 及びディナゲスト OD 錠 1mg）の臨床試験成績より引用した。

（1）臨床データパッケージ

表Ⅴ－17　臨床データパッケージ

ディナゲスト錠 1mg、ディナゲスト OD 錠 1mg

Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第Ⅱ相	日本人子宮腺筋症患者 47 例	◎	◎	－	前期第Ⅱ相試験（探索的試験）
第Ⅱ相	日本人子宮腺筋症患者 158 例	◎	◎	－	後期第Ⅱ相試験（検証的試験）
第Ⅲ相	日本人子宮腺筋症患者 67 例	◎	◎	－	プラセボを対照とした比較試験（検証的試験）
第Ⅲ相	日本人子宮腺筋症患者 130 例	◎	◎	－	安全性と有効性を検討した長期投与試験

◎：評価資料

（2）臨床薬理試験

該当資料なし

【参考】

ジエノゲストは、選択的プロゲステロン受容体アゴニストであり、卵巣機能抑制作用（排卵および月経を抑制する作用並びに血清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（症）細胞の増殖抑制作用を示す。ジエノゲストは、これらの薬理作用により、子宮内膜症と同様に子宮腺筋症に対する治療効果が期待されることから、新たな薬理試験の評価は不要と判断し、追加試験は実施しなかった。

（3）用量反応探索試験

前期第Ⅱ相試験[14)]

表Ⅴ－18　前期第Ⅱ相試験の概要

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対　象</td><td>子宮腺筋症患者 47 例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・経腟超音波断層法検査および MRI により子宮腺筋症と診断された患者
・直近の月経を含む、割付登録日前 4 週間において、子宮腺筋症に起因すると考えられる疼痛（下腹痛または腰痛）が、疼痛スコアで 3 点以上の患者

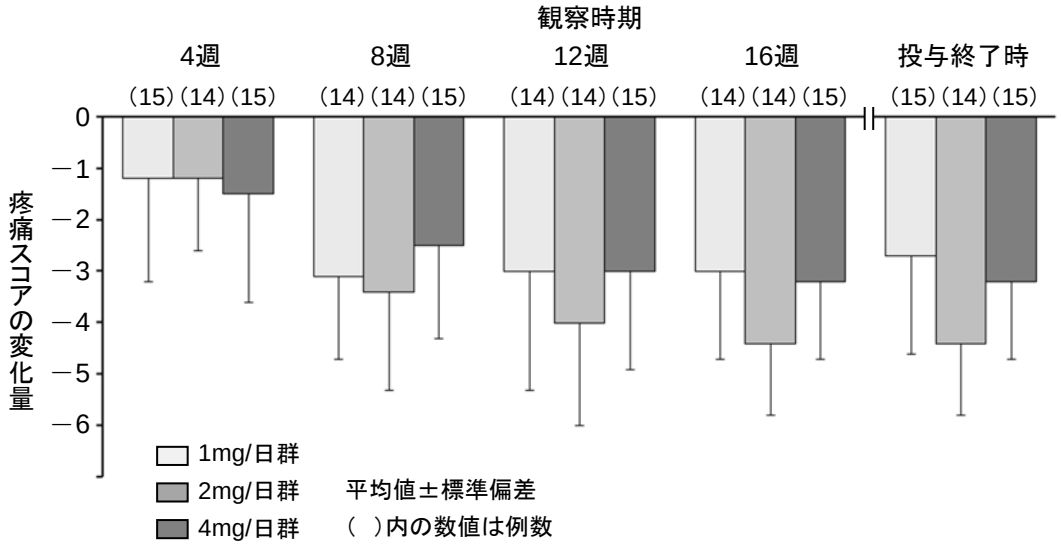
疼痛スコア
<table><tr><th>項目</th><th>程度</th><th>内容</th><th>スコア</th></tr><tr><td rowspan="4">疼痛の程度</td><td>なし</td><td>痛みなし</td><td>0</td></tr><tr><td>軽度</td><td>仕事（学業・家事）に若干の支障あり</td><td>1</td></tr><tr><td>中等度</td><td>横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす</td><td>2</td></tr><tr><td>重度</td><td>1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない</td><td>3</td></tr><tr><td rowspan="4">鎮痛剤の使用状況</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr><tr><td>軽度</td><td>調査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</td><td>1</td></tr><tr><td>中等度</td><td>調査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</td><td>2</td></tr><tr><td>重度</td><td>調査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</td><td>3</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者
・子宮内膜症もしくは子宮筋腫を合併すると診断された患者
・子宮腺筋症による重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満）の既往又は合併を有する患者</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>月経周期第 2～5 日目よりジエノゲスト 1、2 および 4mg/日を 1 日 2 回に分け、16 週間連日経口投与した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>有効性：疼痛スコア
安全性：有害事象発現率</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>有効性：疼痛の程度のスコアおよび鎮痛剤の使用状況のスコア、VAS（下腹痛・腰痛）、子宮サイズ、子宮筋層最大厚、子宮腺筋症病巣サイズ、血清 CA125 濃度
安全性：投与開始日以降の副作用</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>有効性：疼痛スコアおよび変化量を投与前、投与 4、8、12 および 16 週、投与終了時、再来月経終了時に評価し、平均値および両側 95%信頼区間を算出した。
安全性：投与開始日以降の有害事象および副作用の発現率を算出した。</td></tr>
</table>

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

結果

①疼痛スコア変化量（各評価時期）：主要評価項目

投与群全体の疼痛スコア変化量の平均値±標準偏差は、投与 4、8、12、16 週および投与終了時にそれぞれ－1.3±1.8（44 例）、－3.0±1.8（43 例）、－3.3±2.1（43 例）、－3.5±1.6（43 例）および－3.4±1.7（44 例）であった。



図Ⅴ－21　疼痛スコア変化量の推移［PPS 解析対象、OC（Observed Cases）］

②安全性

・有害事象発現率：主要評価項目

有害事象の発現率は、各投与群で 100%であった。

2 例以上に発現した有害事象は、1mg/日群で不正子宮出血（100%）、鼻咽頭炎（25%）、細菌性膣炎（12.5%）、2mg/日群で不正子宮出血（100%）、鼻咽頭炎（18.8%）、下痢、倦怠感（各 12.5%）、4mg/日群で不正子宮出血（100%）、鼻咽頭炎（20.0%）、頭痛、下痢、上腹部痛（各 13.3%）であった。

・副作用発現率：副次評価項目

副作用発現率は、各投与群で 100%であった。

2 例以上に発現した副作用は、各群とも不正子宮出血（100%）、4mg/日群で頭痛（13.3%）であった。副作用の種類および発現率に投与群による大きな違いは認められず、死亡例を含む重篤な副作用は認められなかった。

表Ⅴ－19　各群における発現率 10%以上の副作用［安全性解析対象］

副作用	1mg/日群 （n=16）	2mg/日群 （n=16）	4mg/日群 （n=15）
不正子宮出血	16 例（100%）	16 例（100%）	15 例（100%）
頭痛	0 例（0%）	0 例（0%）	2 例（13.3%）

表中の数値：例数（%）

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

後期第Ⅱ相試験 [15, 16]

表Ⅴ－20　後期第Ⅱ相試験の概要

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対　象</td><td>子宮腺筋症患者 158 例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・月経周期日数が 38 日以内の患者
・同意取得日から Visit 2[a] までの月経周期において、子宮腺筋症に起因すると考えられる疼痛（下腹痛又は腰痛）が、疼痛スコアで 3 点以上の患者
・同意取得日から Visit 2 までの月経周期において、経腟超音波断層法検査および MRI により子宮腺筋症と診断された患者
疼痛スコア
<table>
<tr><th>項目</th><th>程度</th><th>内容</th><th>スコア</th></tr>
<tr><td rowspan="4">疼痛の程度</td><td>なし</td><td>痛みなし</td><td>0</td></tr>
<tr><td>軽度</td><td>仕事（学業・家事）に若干の支障あり</td><td>1</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>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</td><td>2</td></tr>
<tr><td>重度</td><td>1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="4">鎮痛剤の使用状況</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr>
<tr><td>軽度</td><td>調査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</td><td>1</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>調査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</td><td>2</td></tr>
<tr><td>重度</td><td>調査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</td><td>3</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者
・経腟超音波断層法検査および MRI により、子宮内膜症もしくは子宮筋腫を合併すると診断された患者
・子宮腺筋症による重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満）の既往又は合併を有する患者
・重度ではない貧血（ヘモグロビン値 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満）に対する治療によってもヘモグロビン値が 11.0g/dL 以上に復さない患者
・経腟超音波断層法検査の結果、著しい子宮腫大（新生児頭大（子宮体部の最大径 100.0mm）以上あるいは子宮筋層最大厚 40.0mm 以上）を有する患者など</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>月経周期第 2～5 日目よりプラセボ、ジエノゲスト 1 および 2mg/日を 1 日 2 回に分け、16 週間連日経口投与した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>有効性：投与 16 週時の疼痛スコア変化量
安全性：有害事象発現率</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>有効性：投与期最終 2 周期の疼痛スコア変化量、疼痛スコア変化量（各評価時期）、疼痛スコア改善率、1 日当たりの疼痛スコア、VAS（下腹痛・腰痛）変化量、子宮サイズの縮小率と縮小度、子宮筋層最大厚の減少率と減少度、子宮腺筋症病巣サイズの縮小率と縮小度
安全性：投与開始日以降の副作用</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>有効性：疼痛スコア変化量に関し、重回帰分析により用量反応関係を検証した。用量反応関係が検証された場合に限り、共分散分析により投与群間の対比較を行った。2mg/日群のプラセボ群に対する優越性（$p<0.05$）が検証された場合に限り、1mg/日群のプラセボ群に対する比較を行った。
安全性：投与開始日以降の有害事象および副作用の発現率を算出した。</td></tr>
</table>

a：試験開始時－2 週を目安とした来院日

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

結果

①疼痛スコア変化量（投与 16 週時）：主要評価項目

疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、ジエノゲスト 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、ジエノゲスト 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た（$p<0.001$、重回帰分析）。疼痛スコア変化量のプラセボ群に対するジエノゲスト 1mg/日群および 2mg/日群の対比較では、いずれの群についても優越性が検証された（それぞれ $p<0.001$、投与前の疼痛スコアを共変量とした共分散分析）。

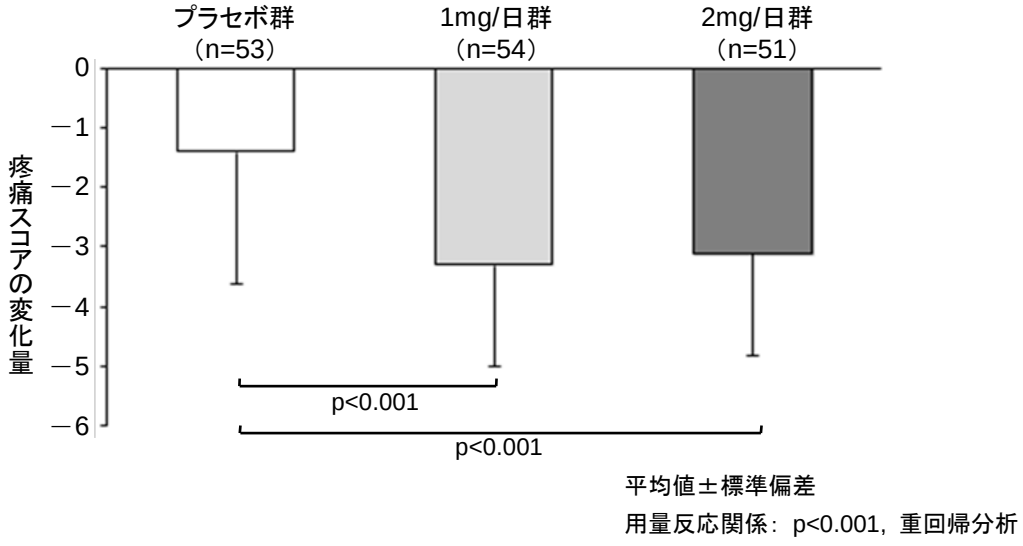
表Ⅴ－21　投与 16 週時の疼痛スコアおよび変化量
［FAS 解析対象、LOCF（Last Observation　al Carried Forward）］

投与群	例数	疼痛スコア [a]		疼痛スコア変化量		
		投与前	16 週時	16 週時［95%信頼区間］	用量反応関係の検討 [b]	プラセボ群との対比較 [c]
プラセボ群	53	4.7±1.1	3.3±2.0	－1.4［－2.0～－0.8］	$p<0.001$	－
1mg/日群	54	4.7±1.0	1.4±1.7	－3.3［－3.7～－2.8］		$p<0.001$
2mg/日群	51	4.6±1.0	1.5±1.8	－3.1［－3.6～－2.6］		$p<0.001$

a：平均値±標準偏差

b：プラセボ群、1mg/日投与群、2mg/日投与群の投与量をそれぞれ 0、1、2 と置いて、疼痛スコア変化量＝β_0×［切片］＋β_1×［投与前の疼痛スコア］＋β_2×［投与量］＋誤差を統計モデルとした重回帰分析

c：投与前の疼痛スコアを共変量とした共分散分析



図Ⅴ－22　投与16週時の疼痛スコア変化量［FAS解析対象、LOCF］

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

②疼痛スコア変化量（各評価時期）、VAS 変化量、疼痛スコア改善率、疼痛スコア完全消失率（FAS 解析対象、LOCF）：副次評価項目

疼痛スコア変化量、VAS 変化量、疼痛スコア改善率（疼痛スコアが投与前のスコアから－2以上改善した患者の割合）、疼痛スコア完全消失率（疼痛スコアが 0 となった被験者の割合）を示す。

表Ⅴ－22　疼痛スコア改善率の推移および VAS 変化量の推移

評価項目	投与群	投与前値	変化量			
			投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時
疼痛スコア	1mg/日群	4.7±1.0 (54)	－2.8±2.0 (54)	－2.1±1.9 (54)	－3.2±1.8 (54)	－3.3±1.7 (54)
	2mg/日群	4.6±1.0 (51)	－2.7±1.8 (51)	－2.2±1.8 (51)	－2.9±1.7 (51)	－3.1±1.7 (51)
	プラセボ群	4.7±1.1 (53)	－2.2±2.2 (53)	－1.1±1.8 (53)	－0.9±1.9 (53)	－1.4±2.2 (53)
VAS（mm）	1mg/日群	66.9±18.8 (54)	－37.5±30.8 (53)	－39.7±30.0 (54)	－47.4±28.1 (54)	－54.8±22.1 (54)
	2mg/日群	62.7±18.7 (51)	－39.1±23.7 (50)	－39.9±27.5 (51)	－46.3±22.0 (51)	－48.2±24.4 (51)
	プラセボ群	68.4±18.4 (53)	－23.4±33.2 (52)	－20.0±28.5 (53)	－16.0±31.9 (53)	－23.0±32.1 (53)

mean±SD（例数）

表Ⅴ－23　疼痛スコア改善率の推移および疼痛スコア完全消失率（16 週時）

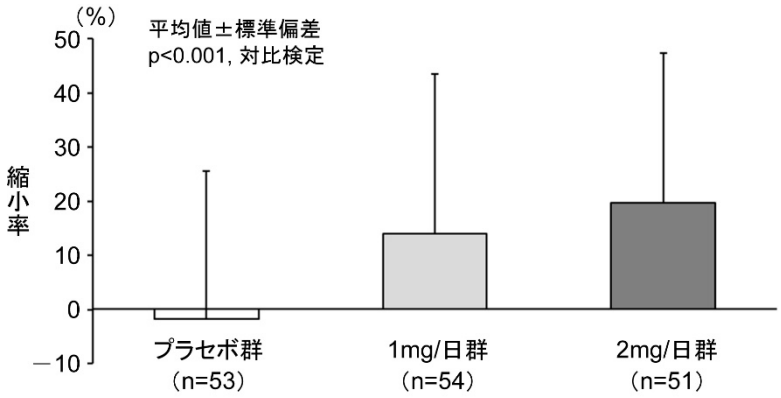
評価項目	投与群	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時
疼痛スコア改善率	1mg/日群	77.8 (42/54)	59.3 (32/54)	79.6 (43/54)	81.5 (44/54)
	2mg/日群	72.5 (37/51)	64.7 (33/51)	82.4 (42/51)	80.4 (41/51)
	プラセボ群	52.8 (28/53)	32.1 (17/53)	30.2 (16/53)	41.5 (22/53)
疼痛スコア完全消失率	1mg/日群	－	－	－	40.7 (22/54)
	2mg/日群	－	－	－	43.1 (22/51)
	プラセボ群	－	－	－	13.2 (7/53)

%（例数）

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

③子宮サイズ縮小率（投与終了時）：副次評価項目、参考情報

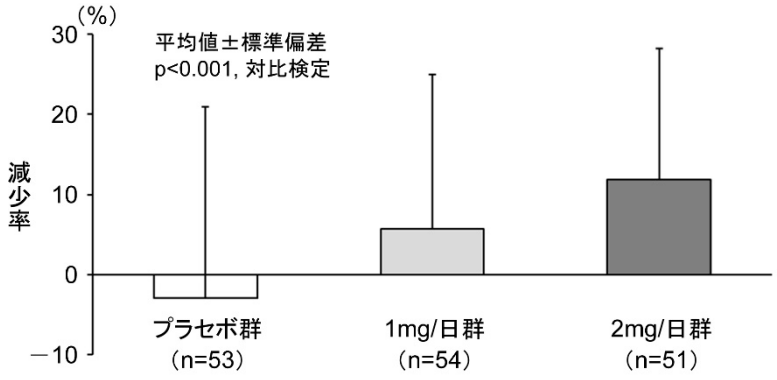
投与終了時の子宮サイズ縮小率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、ジエノゲスト 1mg/日群および 2mg/日群でそれぞれ－1.78±27.38%、13.97±29.52%および 19.72±27.63%であり、プラセボ群、ジエノゲスト 1mg/日群および 2mg/日群の間で、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p＜0.001、重回帰分析）。また、プラセボ群に対するジエノゲスト 2mg/日群および 1mg/日群の有意差が認められた（それぞれ p＜0.001、p＝0.005、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。用量反応パターンの当てはまりを検討した結果、対比係数（1、0、－1）に対応する直線的なパターンの当てはまりが良かった（p<0.001、対比検定）。



図Ⅴ－23　投与終了時の子宮サイズ縮小率［FAS 解析対象］

④子宮筋層最大厚減少率（投与終了時）：副次評価項目、参考情報

投与終了時の子宮筋層最大厚減少率（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、ジエノゲスト 1mg/日群および 2mg/日群でそれぞれ－2.98±23.91%、5.64±19.32%および 11.87±16.29%であり、プラセボ群、ジエノゲスト 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認められた（p＜0.001、重回帰分析）。また、プラセボ群に対するジエノゲスト 2mg/日群の有意差は認められたが、プラセボ群に対するジエノゲスト 1mg/日群の有意差は認められなかった（2mg:p＜0.001、1mg:p＝0.103、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。用量反応パターンの当てはまりを検討した結果、対比係数（1、1、－2）のジエノゲスト 2 mg/日群で効果が立ち上がる用量反応パターンの当てはまりが良かった（p=0.001、対比検定）。

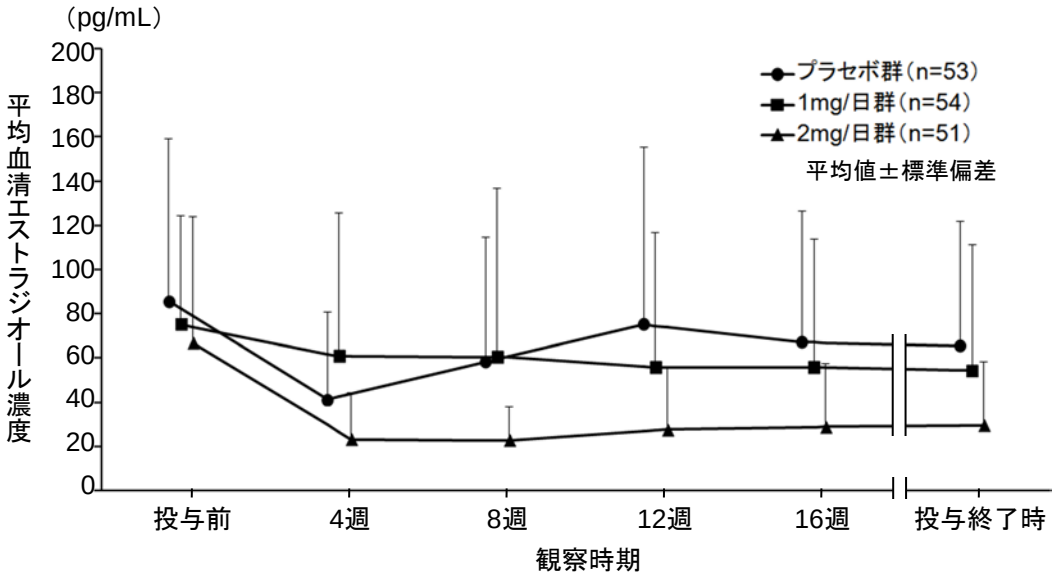


図Ⅴ－24　投与終了時の子宮筋層最大厚減少率［FAS解析対象］

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

⑤血清エストラジオール濃度（投与終了時）

投与 4 週、8 週、12 週、16 週時および投与終了時データとして採用された投与期のすべての血清エストラジオール濃度の平均値を患者ごとに算出した平均血清エストラジオール濃度（平均値±標準偏差、pg/mL）は、プラセボ群、ジエノゲスト 1mg/日群および 2mg/日群で、それぞれ 59.2±39.2、57.7±43.0 および 26.4±16.8 であった。平均血清エストラジオール濃度の経時測定分散分析の結果、投与群と測定時点の交互作用は認められなかったが（p＝0.089）、投与群および測定時点においては統計学的な有意差が認められた（それぞれ p＜0.001、p＝0.039）。対比係数（1、1、－2）のジエノゲスト 2 mg/日群で効果が立ち上がる用量反応パターンの当てはまりが良かった（p＜0.001、対比検定）。



図Ⅴ－25　血清エストラジオール濃度の推移［FAS 解析対象］

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

⑥安全性

・有害事象発現率：主要評価項目

有害事象の発現率は、1mg/日群、2mg/日群およびプラセボ群で、それぞれ100%（54/54例）、100%（51/51例）および69.8%（37/53例）であった。主な有害事象は1mg/日群で不正子宮出血（94.4%）、鼻咽頭炎（20.4%）、貧血（7.4%）など、2mg/日群で不正子宮出血（96.1%）、鼻咽頭炎（23.5%）、頭痛（9.8%）、ほてり（7.8%）など、プラセボ群で不正子宮出血（26.4%）、鼻咽頭炎（18.9%）、頭痛（11.3%）などであった。

・副作用発現率：副次評価項目

副作用発現率は、1mg/日群、2mg/日群及びプラセボ群で、それぞれ98.1%（53/54例）、98.0%（50/51例）及び34.0%（18/53例）であった。主な副作用は1mg/日群で不正子宮出血（94.4%）、貧血（7.4%）、ほてり、倦怠感（各5.6%）など、2mg/日群で不正子宮出血（96.1%）、頭痛（7.8%）、ほてり、浮腫、血中ビリルビン増加（各5.9%）など、プラセボ群で不正子宮出血（24.5%）、頭痛（7.5%）、悪心（5.7%）などであった。順位スコアに基づくCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定（相関統計量）の結果、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p＜0.001）。本試験において、死亡例を含む重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用が、1mg/日群で2例（そう痒症及び脱毛症、頭痛）、2mg/日群で1例（抑うつ症状）認められ、プラセボ群では認められなかった。

表Ⅴ－24　副作用発現率

投与群	例数	発現例数	発現率［95%信頼区間］	用量反応関係の検討 a
プラセボ群	53	18	34.0% ［21.5～48.3］	p＜0.001
1mg/日群	54	53	98.1%［90.1～100.0］	
2mg/日群	51	50	98.1%［89.6～100.0］	

a：順位スコアに基づく CMH 検定（相関統計量）

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

第Ⅲ相二重盲検比較試験 [17, 18]

表Ⅴ－25　プラセボを対照とした比較試験の概要

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対　象</td><td>子宮腺筋症患者 67 例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・月経周期日数が 38 日以内の患者
・同意取得日から Visit 2[a] までの月経周期において、子宮腺筋症に起因すると考えられる疼痛（下腹痛又は腰痛）が、疼痛スコアで 3 点以上の患者
・同意取得日から Visit 2 までの月経周期において、経腟超音波断層法検査および MRI により子宮腺筋症と診断された患者

疼痛スコア
<table><tr><th>項目</th><th>程度</th><th>内容</th><th>スコア</th></tr><tr><td rowspan="4">疼痛の程度</td><td>なし</td><td>痛みなし</td><td>0</td></tr><tr><td>軽度</td><td>仕事（学業・家事）に若干の支障あり</td><td>1</td></tr><tr><td>中等度</td><td>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</td><td>2</td></tr><tr><td>重度</td><td>1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない</td><td>3</td></tr><tr><td rowspan="4">鎮痛剤の使用状況</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr><tr><td>軽度</td><td>調査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</td><td>1</td></tr><tr><td>中等度</td><td>調査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</td><td>2</td></tr><tr><td>重度</td><td>調査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</td><td>3</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者
・経腟超音波断層法検査および MRI により、子宮内膜症もしくは子宮筋腫を合併すると診断された患者
・子宮腺筋症による重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満）の既往又は合併を有する患者
・重度ではない貧血（ヘモグロビン値 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満）に対する治療によってもヘモグロビン値が 11.0g/dL 以上に復さない患者
・経腟超音波断層法検査の結果、著しい子宮腫大（新生児頭大（子宮体部の最大径 100.0mm）以上あるいは子宮筋層最大厚 40.0mm 以上）を有する患者など</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>月経周期第 2～5 日目よりプラセボ、ジエノゲスト 2mg/日を 1 日 2 回に分け、16 週間連日経口投与した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>有効性：投与 16 週時の疼痛スコア変化量
安全性：有害事象発現率</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>有効性：各投与時期の疼痛スコア変化量、投与 16 週又は投与中止時の疼痛スコア改善の有無、疼痛スコア完全消失の有無、VAS（下腹痛・腰痛）変化量
安全性：投与開始日以降の副作用</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>有効性：疼痛スコア変化量に関し、投与前の疼痛スコアを共変量とした共分散分析によりプラセボ群と 2mg/日群の比較を行った。また、確認のため投与前の疼痛スコアで層別したランクスコアに基づく CMH 検定を行った。
安全性：投与開始日以降の有害事象および副作用の発現率を算出した。</td></tr>
</table>

a：試験開始時－2 週を目安とした来院日

結果

①疼痛スコア変化量（投与 16 週時）：主要評価項目

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－1.4±1.8 に比し、ジエノゲスト 2mg/日群で－3.8±1.9 であり、プラセボ群に対するジエノゲスト 2mg/日群の優越性が検証された（p＜0.001、共分散分析）。

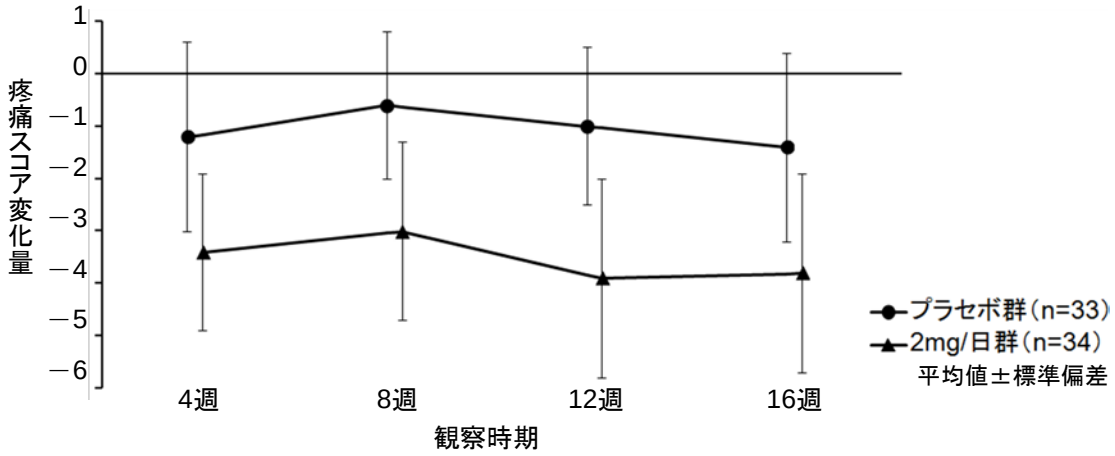
表Ⅴ－26　投与 16 週時の疼痛スコアおよび変化量［FAS 解析対象、LOCF］

投与群	例数	疼痛スコア[a]		疼痛スコア変化量	
		投与前	16 週時	16 週時［95%信頼区間］	優越性の検討[a]
プラセボ群	33	4.8±1.0	3.5±1.9	－1.4［－2.0～－0.7］	p＜0.001
2mg/日群	34	4.6±1.1	0.7±1.4	－3.8［－4.5～－3.2］	

a：投与前の疼痛スコアを共変量とした共分散分析

②疼痛スコア変化量（4～16 週の各時点）：副次評価項目

プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の疼痛スコア変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ－1.2±1.8、－0.6±1.4、－1.0±1.5 および－1.4±1.8 であった。ジエノゲスト 2mg 群では、それぞれ－3.4±1.5、－3.0±1.7、－3.9±1.9 および－3.8±1.9 であった。

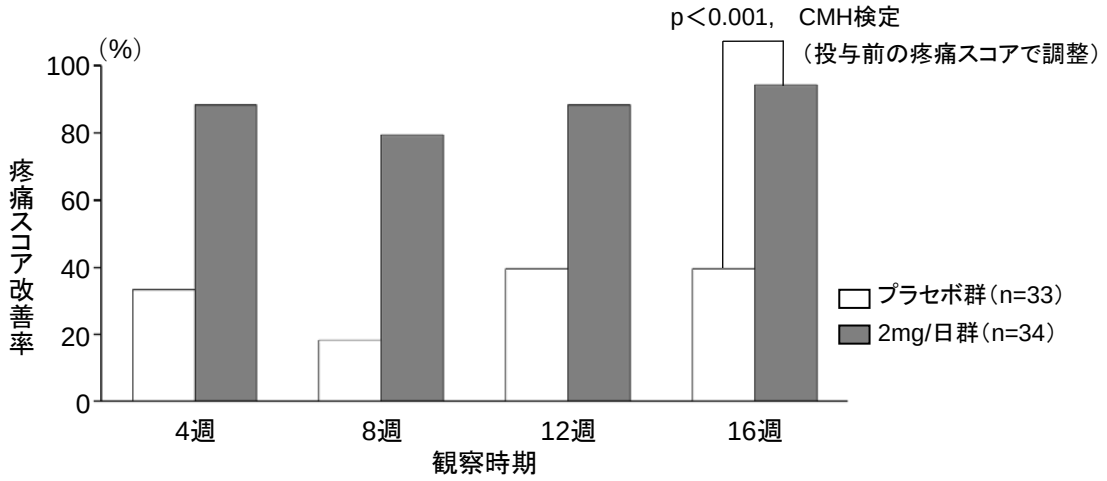


図Ⅴ－26　疼痛スコア変化量の推移［FAS 解析対象、LOCF］

③疼痛スコア改善率（投与 16 週時）：副次評価項目

投与 16 週時の疼痛スコア改善率（疼痛スコアが投与前から－2 以上改善した患者の割合）は、プラセボ群およびジエノゲスト 2mg/日群で、それぞれ 39.4%（13/33 例）および 94.1%（32/34 例）であり、順位スコアに基づく CMH 検定（投与前の疼痛スコアで調整）の結果、プラセボ群に対するジエノゲスト 2mg/日群の有意差が認められた（p＜0.001）。

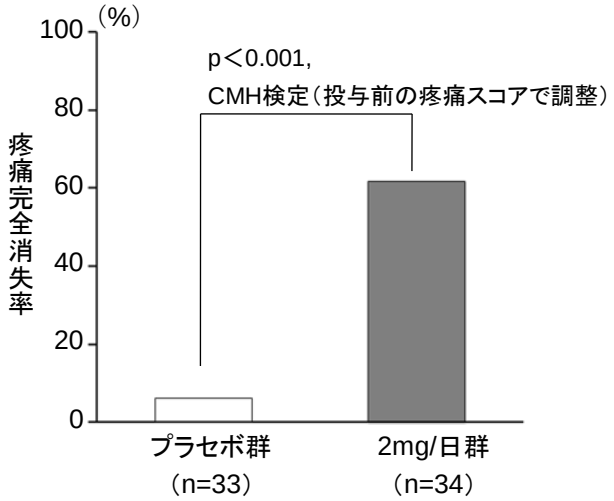
プラセボ群の投与 4 週、8 週、12 週および 16 週時の改善率は、それぞれ 33.3%（11/33 例）、18.2%（6/33 例）、39.4%（13/33 例）および 39.4%（13/33 例）であった。ジエノゲスト 2mg/日群では、それぞれ 88.2%（30/34 例）、79.4%（27/34 例）、88.2%（30/34 例）および 94.1%（32/34 例）であった。



図Ⅴ－27　疼痛スコア改善率の推移［FAS 解析対象、LOCF］

④疼痛スコア完全消失率（投与 16 週時）：副次評価項目

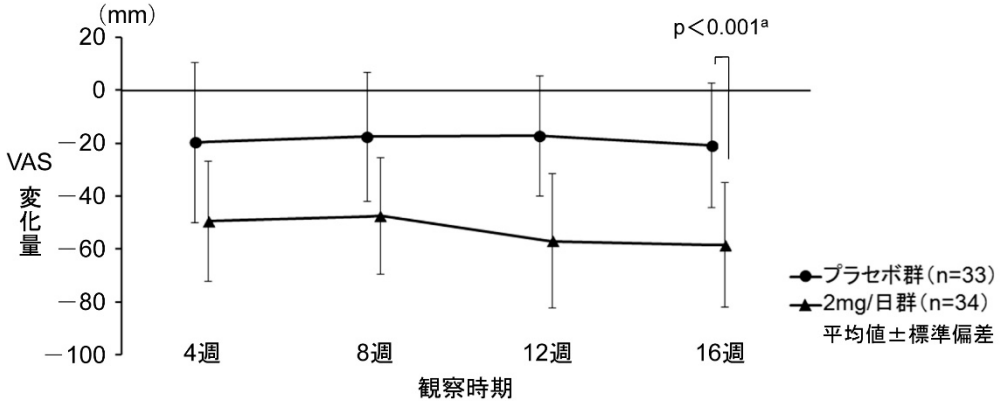
疼痛スコアの完全消失率（疼痛スコアが投与 16 週時に 0 となった患者の割合）は、プラセボ群およびジエノゲスト 2mg/日群で、それぞれ 6.1%（2/33 例）および 61.8%（21/34 例）であり、プラセボ群に対するジエノゲスト 2mg/日群の有意差が認められた（p＜0.001）。



図Ⅴ－28　投与 16 週時の疼痛スコア完全消失率［FAS 解析対象、LOCF］

⑤VAS 変化量（4～16 週の各時点）：副次評価項目

投与 16 週時の VAS 変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群およびジエノゲスト 2mg/日群でそれぞれ－20.63±23.63mm および－58.38±23.63mm であった。共分散分析の結果、プラセボ群に対するジエノゲスト 2mg/日群の有意差が認められた（p<0.001）。



a：投与前のスコアを共変量とした共分散分析

図Ⅴ－29　VAS 変化量の推移［FAS 解析対象、LOCF］

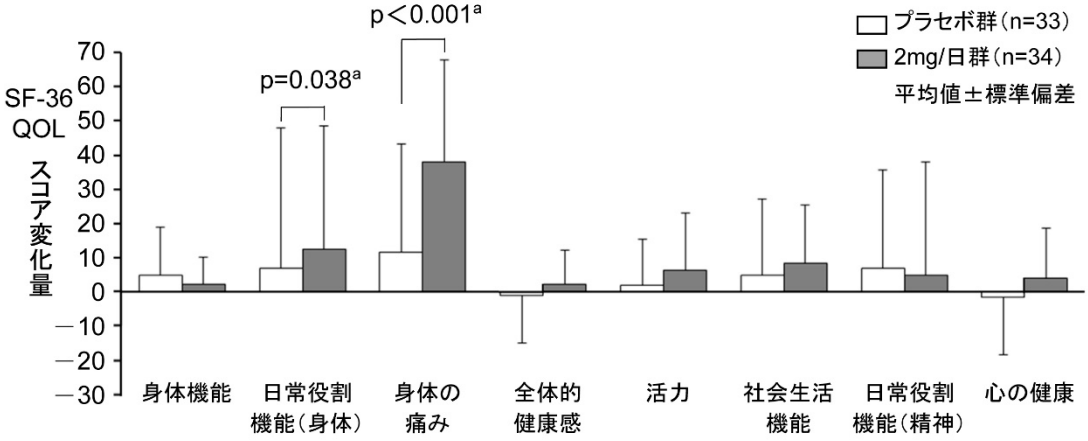
⑥SF-36 QOL スコア変化量：参考情報

SF-36 QOL の 8 つの下位尺度のそれぞれのスコア変化量について共分散分析を行った。

その結果、「日常役割機能（身体）」スコア変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群およびジエノゲスト 2mg/日群で、それぞれ 6.82±41.11 および 12.50±36.02 であり、プラセボ群に比し、ジエノゲスト 2mg/日群では有意に大きかった（p＝0.038、共分散分析）。

「身体の痛み」スコア変化量は、プラセボ群およびジエノゲスト 2mg/日群で、それぞれ 11.70±31.57 および 38.12±26.69 であり、プラセボ群に比し、ジエノゲスト 2mg/日群の統計学的に有意な増加が認められた（p＜0.001、共分散分析）。

その他の下位尺度（身体機能、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）および心の健康）の投与前および投与終了時の間のスコア変化量の平均値は、プラセボ群－1.45～7.07 およびジエノゲスト 2mg/日群 2.26～8.46 であった。



a：投与前のスコアを共変量とした共分散分析

図Ⅴ－30　投与終了時のSF-36QOLスコア変化量［FAS解析対象］

⑦安全性

・有害事象発現率：主要評価項目

有害事象の発現率は、ジエノゲスト群で100%（34/34例）、プラセボ群で75.8%（25/33例）であった。主な有害事象はジエノゲスト群で不正子宮出血（97.1%）、鼻咽頭炎（32.4%）、インフルエンザ（8.8%）など、プラセボ群で鼻咽頭炎（42.4%）、不正子宮出血（39.4%）、背部痛（9.1%）などであった。

・副作用発現率：副次評価項目

副作用の発現率は、ジエノゲスト群で100%（34/34例）、プラセボ群で45.5%（15/33例）であった。副作用はジエノゲスト群で不正子宮出血（97.1%）、ほてり（5.9%）、貧血、頭痛、閉経期症状、不規則月経、卵巣嚢胞、血中ビリルビン増加（各2.9%）、プラセボ群で不正子宮出血（39.4%）、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各3.0%）であった。本試験において、死亡例を含む重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用が、ジエノゲスト群で1例（ほてり、閉経期症状）、プラセボ群で1例（不正子宮出血）みられた。

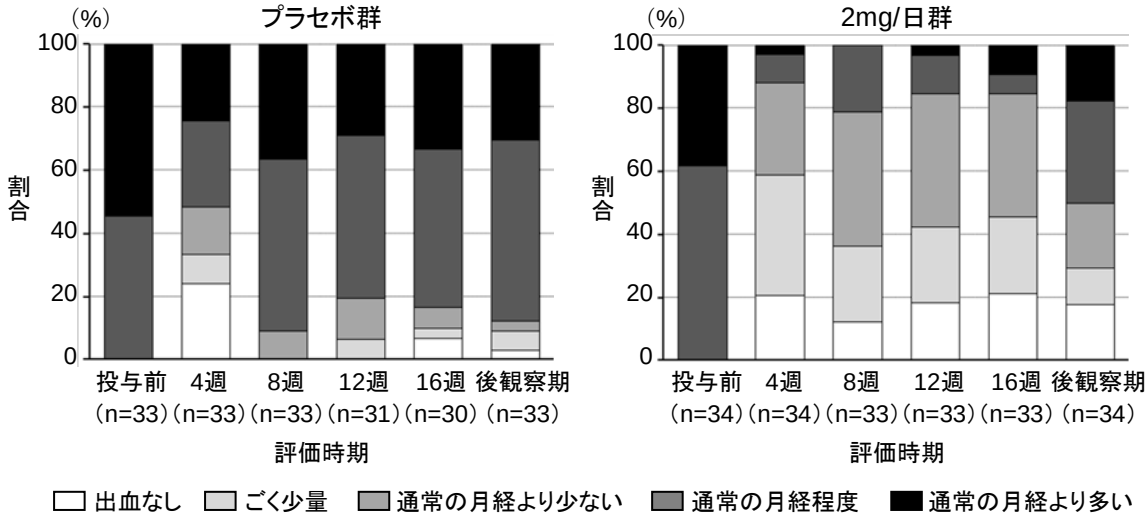
表Ⅴ－27　副作用発現率［安全性解析対象］

投与群	ジエノゲスト 2mg/日群	プラセボ群
評価対象例数	34	33
副作用発現例数	34	15
副作用発現率(%)	100.0	45.5

副作用	発現例数（発現率%）	発現例数（発現率%）
不正子宮出血	33(97.1)	13(39.4)
ほてり	2(5.9)	－
貧血	1(2.9)	－
頭痛	1(2.9)	－
閉経期症状	1(2.9)	－
不規則月経	1(2.9)	－
卵巣嚢胞	1(2.9)	－
血中ビリルビン増加	1(2.9)	－
悪心	－	1(3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	－	1(3.0)

⑧性器出血の程度

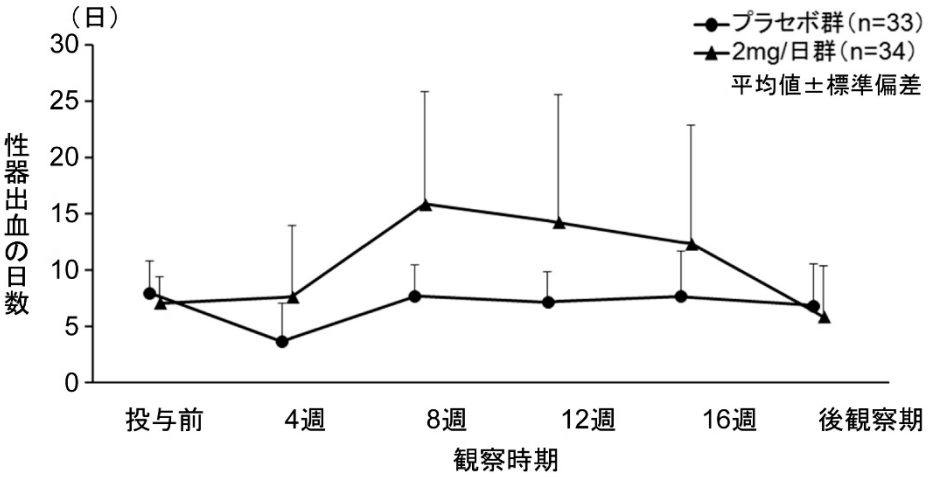
性器出血の程度（28 日ごと）において、「通常の月経程度」もしくは「通常の月経より多い」の性器出血を発現した患者の割合は、プラセボ群の投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週時および後観察期にそれぞれ 100%（33/33 例）、51.5%（17/33 例）、90.9%（30/33 例）、80.6%（25/31 例）、83.3%（25/30 例）および 87.9%（29/33 例）であった。投与開始時月経を集計に含めなかった投与 4 週時の割合が減少したものの、それ以外は各評価時期に大きな変動は認められなかった。2mg/日群では、それぞれ 100%（34/34 例）、11.8%（4/34 例）、21.2%（7/33 例）、15.2%（5/33 例）、15.2%（5/33 例）および 50.0%（17/34 例）であった。2mg/日群では、投与前はプラセボ群と同程度の割合であったが、投与中は減少した。「ごく少量」もしくは「通常の月経より少ない」の性器出血を発現した患者の割合は、2mg/日群では、投与前あるいはプラセボ群に比し、投与中に増加した。



図Ⅴ－31　性器出血の程度（28 日ごと）［安全性解析対象］

⑨性器出血の日数

性器出血の日数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群の投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週時および後観察期でそれぞれ 8.0±2.9 日、3.7±3.4 日、7.7±2.8 日、7.2±2.7 日、7.7±4.0 日および 6.9±3.7 日であった。投与開始時月経を集計に含めなかった投与 4 週時の日数が減少したものの、それ以外は各評価時期に大きな変動はなかった。ジエノゲスト 2mg/日群では、それぞれ 7.1±2.4 日、7.7±6.3 日、15.9±10.0 日、14.3±11.4 日、12.4±10.5 日および 5.9±4.5 日であった。ジエノゲスト 2mg/日群の性器出血の日数（平均値）は投与 8 週時に最も増加し、以降は減少する傾向を示し、後観察期には投与前とほぼ同程度であった。



図Ⅴ－32　性器出血の日数（28日ごと）［安全性解析対象］

⑩再来月経発来までの日数

投与終了日（または中止日）から再来月経発来までの日数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で 18.5±6.5 日およびジエノゲスト 2mg/日群で 28.3±9.3 日であった。

後観察期の月経の程度が投与前より重くなった患者は、プラセボ群で 2 例およびジエノゲスト 2mg/日群で 5 例であった。

2）安全性試験

第Ⅲ相長期投与試験 [19, 20]

表Ⅴ－28　安全性と有効性を検討した長期投与試験の概要

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、非ランダム化、非盲検、長期投与試験</td></tr>
<tr><td>対　象</td><td>子宮腺筋症患者 130 例
（うち、子宮内膜症合併 24 例、子宮筋腫合併 24 例、両疾患合併 15 例）</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・月経周期を有する患者､同意取得日から Visit 2[a] までの月経周期において、子宮腺筋症に起因すると考えられる疼痛（下腹痛又は腰痛）が、疼痛スコアで 3 点以上の患者
・同意取得日から Visit 2[a] までの月経周期において、経腟超音波断層法検査および MRI により子宮腺筋症と診断された患者
疼痛スコア<table><tr><th>項目</th><th>程度</th><th>内容</th><th>ｽｺｱ</th></tr><tr><td rowspan="4">疼痛の程度</td><td>なし</td><td>痛みなし</td><td>0</td></tr><tr><td>軽度</td><td>仕事（学業・家事）に若干の支障あり</td><td>1</td></tr><tr><td>中等度</td><td>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</td><td>2</td></tr><tr><td>重度</td><td>1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない</td><td>3</td></tr><tr><td rowspan="4">鎮痛剤の使用状況</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr><tr><td>軽度</td><td>調査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</td><td>1</td></tr><tr><td>中等度</td><td>調査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</td><td>2</td></tr><tr><td>重度</td><td>調査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</td><td>3</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者
・経腟超音波断層法検査および MRI により、粘膜下筋腫を合併すると診断された患者
・子宮腺筋症による重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満）の既往又は合併を有する患者
・重度ではない貧血（ヘモグロビン値 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満）に対する治療によってもヘモグロビン値が 11.0g/dL 以上に復さない患者
・経腟超音波断層法検査の結果、著しい子宮腫大（乳児頭大（子宮体部の最大径 100.0mm）以上あるいは子宮筋層最大厚 40.0mm 以上）を有する患者など</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>月経周期第 2～5 日目よりジエノゲスト 1mg 錠を 1 日 2 回各 1 錠、52 週間連日経口投与した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>安全性：投与開始日以降の有害事象</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>安全性：投与開始日以降の副作用
有効性：疼痛スコア変化量、疼痛スコア改善の有無、疼痛スコア完全消失の有無、VAS（下腹痛・腰痛）変化量、子宮サイズの縮小率と縮小度、子宮筋層最大厚の減少率と減少度、血清 CA125 濃度</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>安全性：投与開始日以降の有害事象および副作用の発現率を算出した。
有効性：評価項目に関し要約統計量の算出または集計を行った。</td></tr>
</table>

a：試験開始時－2 週を目安とした来院日

8. 重要な基本的注意（一部抜粋）

8.5 本剤を長期投与する場合には以下の点に注意すること。

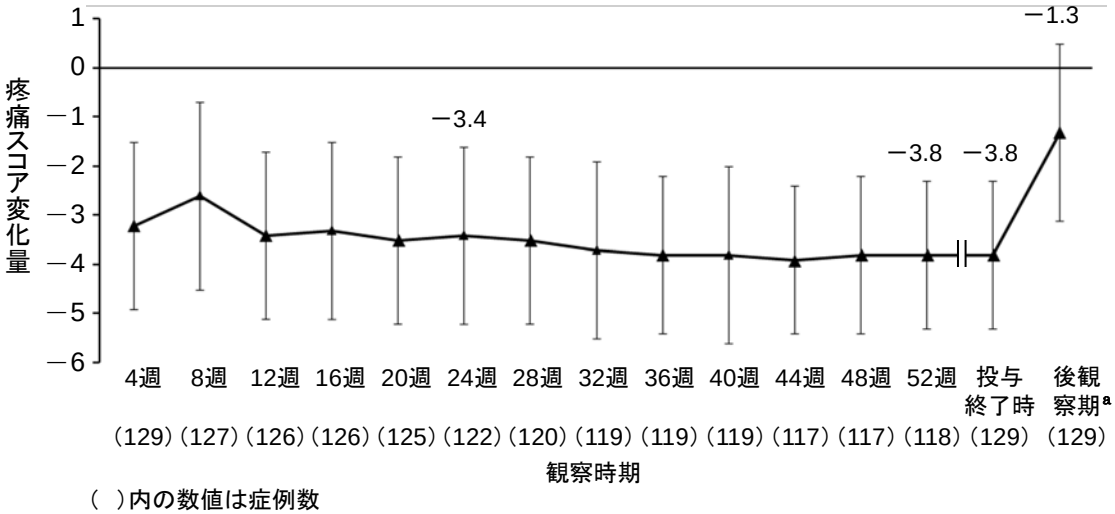
・不正出血が持続的に認められている患者は、類似疾患（悪性腫瘍等）に起因する出血との鑑別に留意し、定期的に画像診断等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。また、必要に応じ細胞診等の病理学的検査の実施を考慮すること。

・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。

結果

①疼痛スコア変化量（4～52 週の各時点、後観察期）：副次評価項目

疼痛スコアの投与前値（平均値±標準偏差）は 4.6±1.1 であり、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週および 52 週時の変化量（平均値±標準偏差）は、それぞれ－3.2±1.7、－2.6±1.9、－3.4±1.7、－3.3±1.8、－3.5±1.7、－3.4±1.8 および－3.8±1.5 であった。後観察期の変化量（平均値±標準偏差）は、－1.3±1.8 であった。



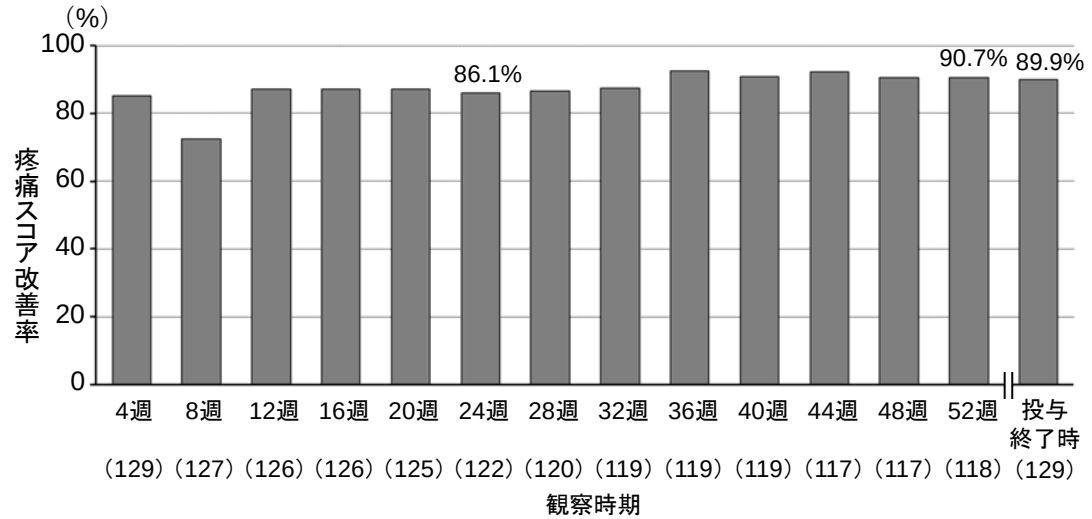
（ ）内の数値は症例数

a：投与終了後4～8週間（再来月経終了まで）

図Ⅴ－33　疼痛スコア変化量の推移［FAS 解析対象、OC］

②疼痛スコア改善率（4～52 週の各時点）：副次評価項目

投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週および 52 週時の改善率（疼痛スコアが投与前から－2 以上改善した患者の割合）は、それぞれ 85.3%（110/129 例）、72.4%（92/127 例）、87.3%（110/126 例）、87.3%（110/126 例）、87.2%（109/125 例）、86.1%（105/122 例）および 90.7%（107/118 例）であった。



（ ）内の数値は症例数

図Ⅴ－34　疼痛スコア改善率の推移［FAS解析対象、OC］

③安全性

・有害事象：主要評価項目

有害事象は 130 例中 129 例(99.2%)に認められた。主な有害事象は、不正子宮出血(96.9%)、鼻咽頭炎（46.2%)、ほてり（8.5%)、蕁麻疹、外陰部腟カンジダ症（各 6.2%)、湿疹、悪心（各 5.4%）などであった。

・副作用発現率：副次評価項目

副作用の発現率は、97.7%（127/130例）であった。主な副作用は不正子宮出血（96.9%)、ほてり（7.7%)、閉経期症状（4.6%）などであった。

本試験において、死亡例を含む重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用が、6 例（不正子宮出血３例、バセドウ病、閉経期症状、子宮ポリープが各１例）みられた。

表Ⅴ－29　副作用発現率［安全性解析対象］

評価対象例数	130
副作用発現例数	127
副作用発現率(%)	97.7

副作用	発現例数（発現率%）[a]
不正子宮出血	126(96.9)
ほてり	10(7.7)
閉経期症状	6(4.6)
悪心	5(3.8)
子宮平滑筋腫	4(3.1)
貧血	4(3.1)
乳房不快感	4(3.1)
不眠症	3(2.3)
頭痛	3(2.3)
動悸	3(2.3)
多汗症	3(2.3)
蕁麻疹	3(2.3)
倦怠感	3(2.3)
浮腫	3(2.3)

a：発現率 2%以上

◆発現時期別による副作用発現率

3 ヵ月ごとの発現時期別による初発の副作用発現例における発現率は、投与 12 週まででは 94.6%（123/130 例）、12 週～24 週では 0.8%（1/126 例）、24～36 週では 1.7%（2/121 例）、36～48 週では 0%（0/119 例）、48 週以降では 0%（0/118 例）、投与終了後では 0.8%（1/130 例）であった。

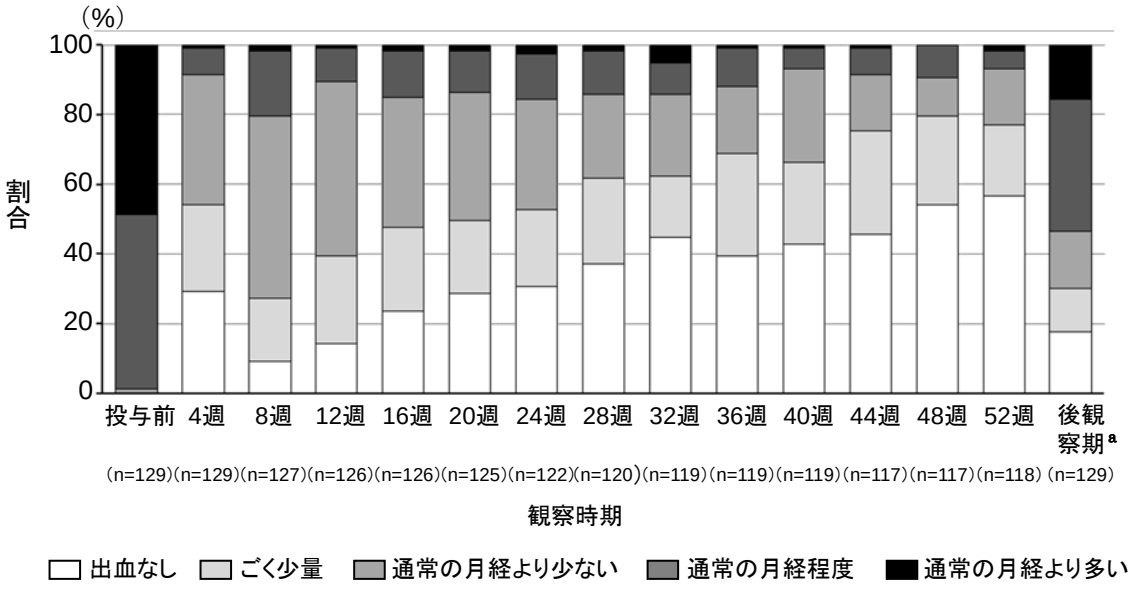
投与 12 週までに 5%以上発現した副作用は、不正子宮出血（93.8%）およびほてり（6.2%）であった。12 週～24 週以降では 12 週以内より低値であった。

◆重度の副作用症例

長期投与試験において重度の貧血関連の有害事象を発現した 1 例は、除外基準には抵触しないものの、子宮腫大が比較的高度な患者であり（同意取得時のヘモグロビン値 11.4g/dL、子宮体部の最大径 9.4cm、子宮筋層最大厚は 3.4cm）、本剤投与 90 日目に重度の貧血（Hb：6.9g/dL）を発現した。本剤の休薬による不正子宮出血の減少に加え、鉄剤の経口投与および静脈注射により回復した。

④性器出血の程度

「通常の月経程度以上の出血」（「通常の月経程度」又は「通常の月経より多い」）を発現した患者の割合は、投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、52 週および後観察期に、それぞれ 98.5%、8.5%、20.3%、10.3%、15.1%、13.6%、15.4%、6.8%および 53.5%であった。投与中では、投与 8 週時に最も増加し、以降は減少する傾向が観察された。また、「出血なし」の患者の割合は、投与前に比し投与中に増加する傾向がみられた。



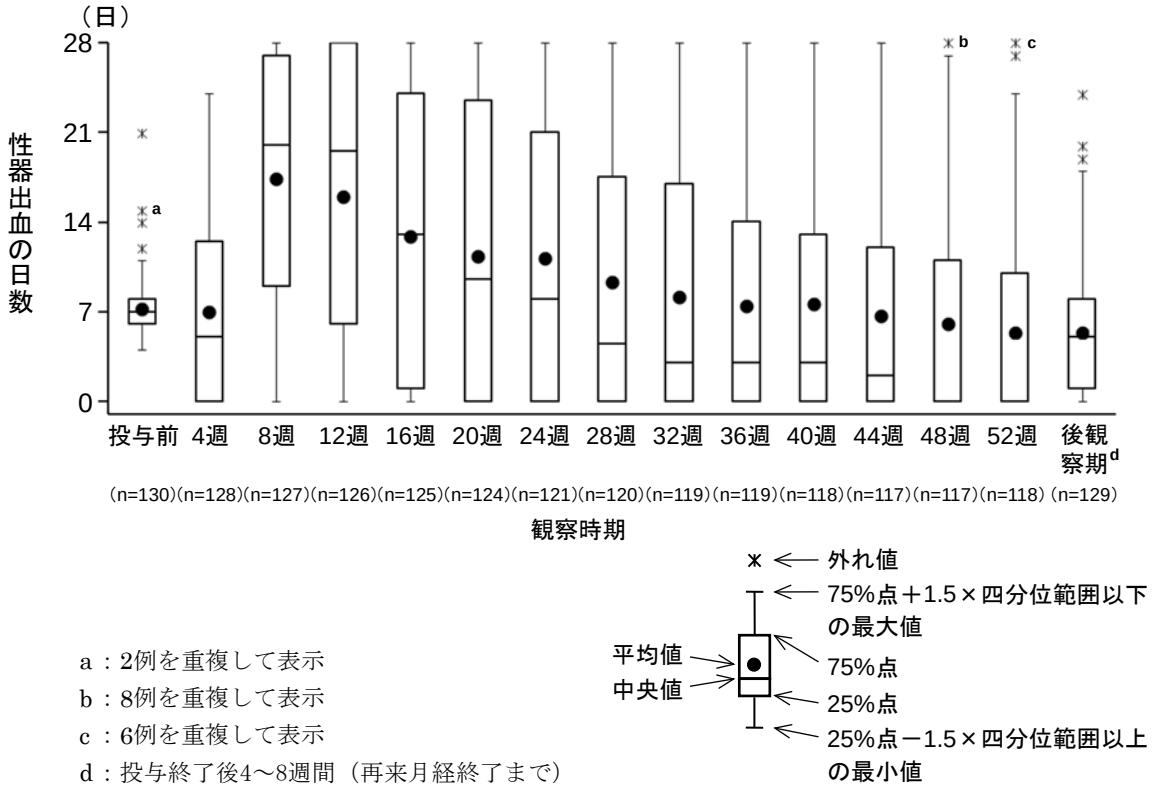
a：投与終了後4～8週間（再来月経終了まで）

図Ⅴ－35　性器出血の程度の推移（28 日ごと）［安全性解析対象］

⑤性器出血の日数

投与開始時月経終了日の翌日～投与終了日まで（以下、投与中）の性器出血は、125/129 例に認められ、投与中の性器出血発現日数および投与日数に占める性器出血の発現日数の割合（平均値±標準偏差）は、123.1±86.9 日および 36.66±25.31%であった。

性器出血の日数（平均値±標準偏差）の推移は、投与前、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、52 週および後観察期でそれぞれ 7.3±2.4 日、7.1±7.2 日、17.5±10.0 日、16.1±10.8 日、13.0±10.8 日、11.4±10.8 日、11.3±10.9 日、5.5±8.5 日および 5.5±4.8 日であった。性器出血の日数（平均値）は投与 8 週時に最も増加し、以降は減少する傾向がみられた。



a：2例を重複して表示
b：8例を重複して表示
c：6例を重複して表示
d：投与終了後4～8週間（再来月経終了まで）

図Ⅴ－36　性器出血の程度の推移（28 日ごと）［安全性解析対象］

⑥再来月経発来までの日数

投与開始例 130 例のうち、127 例で再来月経が確認された。そのうち再来月経の程度を評価可能であった 120 例の投与終了日（又は中止日）から再来月経発来までの日数（平均値±標準偏差）は、28.5±7.3 日であった。

投与前および後観察期の月経の日数（平均値±標準偏差）は、それぞれ 6.6±1.4 日および 6.2±1.4 日であった。［安全性解析対象］

（5）患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）検討中

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

（7）その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

プロゲステロン、ジドロゲステロン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル

2. 薬理作用

（1）作用部位・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的なアゴニスト作用を示し、卵巣機能抑制およ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および子宮腺筋症に伴う疼痛の改善を示すと考えられる。

1）卵巣機能抑制作用

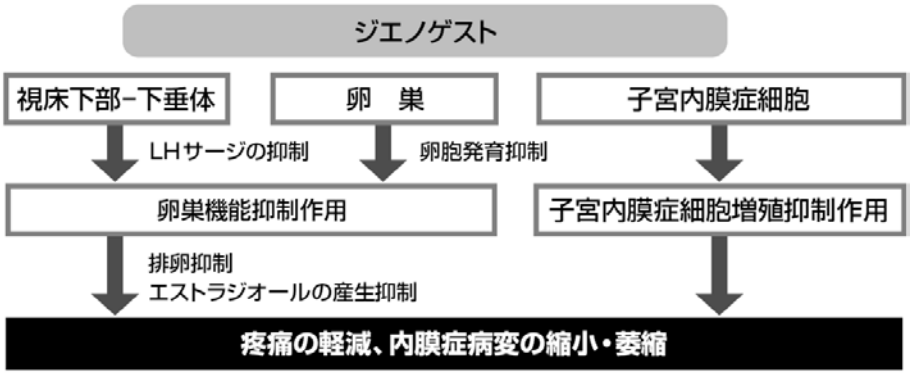
◇ジエノゲストは視床下部－下垂体に作用することにより LH サージを抑制し、排卵抑制作用を示す。

◇ジエノゲストは卵胞の発育を抑制することによりエストラジオール産生抑制作用を示す。

2）子宮内膜細胞増殖抑制作用

◇ジエノゲストは子宮内膜細胞に対し直接増殖抑制作用を示す。

◇ジエノゲストは子宮内膜細胞と同じく、子宮内膜症細胞に対し直接増殖抑制作用を示す。



図Ⅵ－1　ジエノゲストの推定薬理作用

（2）薬効を裏付ける試験成績

1）プロゲステロン受容体に対する選択性およびプロゲステロン作用

①ヒトステロイドホルモン受容体結合能（*in vitro*）[21~24)]

ヒトプロゲステロン受容体（PR）、グルココルチコイド受容体（GR）、エストロゲン受容体 α（ERα）およびエストロゲン受容体 β（ERβ）は遺伝子組み換え由来の蛋白を、ヒトアンドロゲン受容体（AR）は MDA-MB-453 細胞（AR を発現する株化ヒト乳癌細胞）からサイトゾルを調製して使用した。試験物質の各受容体への結合能は競合法により検討し、標識リガンドの各受容体への結合に対する 50%抑制濃度（IC_{50} 値）を求めた。

ジエノゲストは PR に対する結合能が最も高く、次いで AR に対する結合能を示し、GR、ERα および ERβ に対する結合能は弱かった。

表Ⅵ－1　ジエノゲストのヒトステロイドホルモン受容体についての IC_{50} 値

試験物質	IC_{50} 値（nmol/L）				
	PR	AR	GR	ERα	ERβ
ジエノゲスト	47.6	302.4	2664.1	＞10000	10905.0
ダナゾール	159.3	12.2	1462.9	＞10000	＞10000
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	3.1	2.9	6.9	＞10000	＞10000
プロゲステロン	6.3	123.1	76.9	＞10000	＞10000

測定は duplicate で実施した。
各受容体の結合試験では以下の標識リガンドを使用した。
PR：^{3}H-プロゲステロン、AR：^{3}H-ジヒドロテストステロン、GR：^{3}H-デキサメタゾン、
ERα/β：^{3}H-エストラジオール
各受容体に対する標準物質の IC_{50} 値は以下の通り。
AR：ジヒドロテストステロン（0.8nmol/L）、GR：デキサメタゾン（4.1nmol/L）、
ERα：α-エストラジオール（3.6nmol/L）、ERβ：β-エストラジオール（2.2nmol/L）

②ヒトステロイドホルモン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（*in vitro*）[25~28)]

ジエノゲストのヒト PR、AR、GR、ERα、ERβ およびミネラルコルチコイド受容体（MR）に対するアゴニスト活性（活性化）をルシフェラーゼアッセイにより検討した。

COS-1 細胞に各ステロイドホルモン受容体の発現ベクター、各受容体の応答配列を持つホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子および内部標準としてウミシイタケルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入し、溶媒あるいは試験物質とともに 1 日間培養した。各受容体について、測定されたルシフェラーゼ活性から相対ルシフェラーゼ活性を算出し、最大反応の 50%を引き起こす試験物質濃度（EC_{50} 値）を求めた。

ジエノゲストは PR に対する選択的なアゴニスト活性を示したが、AR、GR、ERα、ERβ および MR に対するアゴニスト活性を示さなかった。

表Ⅵ－2　ジエノゲストのヒトステロイドホルモン受容体に対するアゴニスト活性 [25~27)]

試験物質	EC_{50}値（nmol/L）					
	PR	AR	GR	ERα	ERβ	MR
ジエノゲスト	10.5	＞10000	＞10000	＞10000	＞10000	＞10000
ダナゾール	1136.7	18.1	＞10000	NT	NT	＞10000
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	0.1	56.8	23.3	NT	NT	＞10000
プロゲステロン	0.8	7852.5	＞10000	NT	NT	＞10000

測定は duplicate で実施した。
NT：実施していないことを示す。
各受容体に対する標準物質（アゴニスト）の EC_{50} 値は以下の通り。
AR：ジヒドロテストステロン（0.5nmol/L）、GR：デキサメタゾン（1.2nmol/L）、
ERα：α-エストラジオール（0.4nmol/L）、ERβ：β-エストラジオール（1.3nmol/L）、
MR：アルドステロン（0.1nmol/L）

AR、GR および MR に対するアンタゴニスト活性をルシフェラーゼアッセイにより検討した。アンタゴニスト活性は、各受容体の特異的アゴニストで誘導される相対ルシフェラーゼ活性を指標として、最大反応を 50%抑制する試験物質の濃度（IC_{50} 値）を求めた。
ジエノゲストは AR に対するアンタゴニスト活性を示した（IC_{50}＝775.0nmol/L）。

表Ⅵ－3　ジエノゲストのヒトステロイドホルモン受容体に対するアンタゴニスト活性 [27, 28)]

試験物質	IC_{50}値（nmol/L）		
	AR	GR	MR
ジエノゲスト	775.0	＞10000	＞10000
ダナゾール	＞10000	＞10000	4428.4
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	＞10000	＞10000	1108.6
プロゲステロン	146.3	9762.9	18.1

測定は quadruplicate で実施した。
各受容体に対する標準物質（アンタゴニスト）の IC_{50} 値は以下の通り。
AR：ヒドロキシフルタミド（362.7nmol/L）、GR：RU486（3.1nmol/L）、
MR：スピロノラクトン（26.2nmol/L）

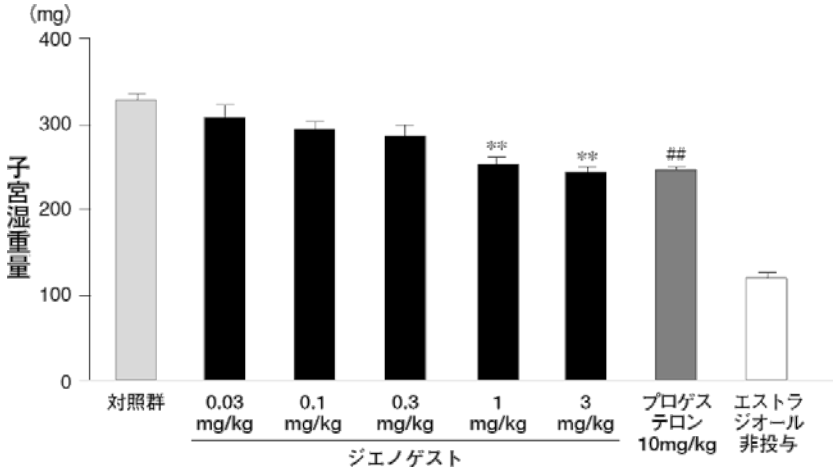
ジエノゲストの臨床用量（2mg/日）投与時の C_{max} は 140nmol/L [5)] であることから、本用量では選択的なプロゲステロン作用を示すと考えられた。

③ジエノゲストのプロゲステロン作用（ラット）[29, 30]

雌性ラット（SD 系、一群 8 例）の両側卵巣を摘出し、その 11 日後からエストラジオール（E_2）1μg/kg を 1 日 1 回、4 日間反復皮下投与した。E_2 の投与 4 日目に E_2 と同時に溶媒（対照群）又はジエノゲスト 0.03～3mg/kg を単回経口投与、あるいはプロゲステロン 10mg/kg を皮下投与し、その翌日に子宮湿重量を測定した。また、E_2 による子宮重量増加を確認するため、溶媒のみ 4 日間反復皮下投与した E_2 非投与群を設けた。

E_2 の投与により子宮重量が増加したが（対照群）、ジエノゲスト 1 又は 3mg/kg 投与により子宮重量の増加が有意に抑制された（$p<0.01$、Dunnett の多重比較検定）。

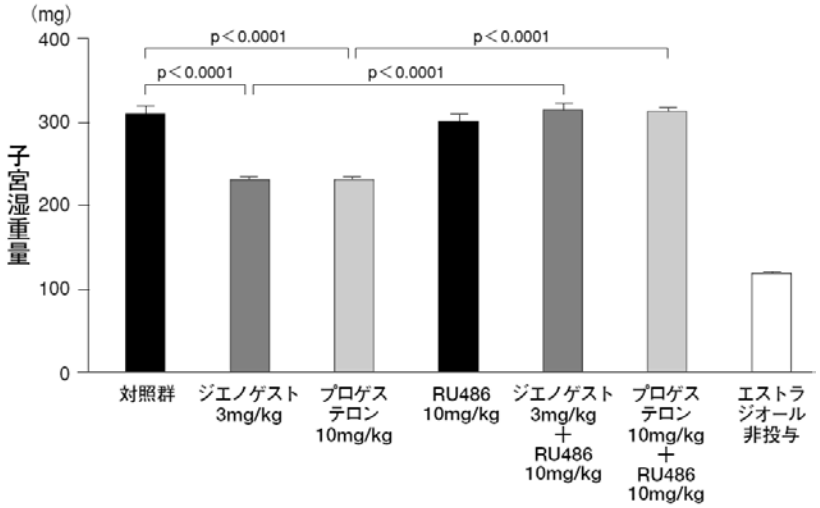
なお、ジエノゲストおよびプロゲステロンの子宮重量抑制効果は、プロゲステロン受容体のアンタゴニストである RU486 の投与（10mg/kg 皮下投与）により拮抗された。



図Ⅵ－2　ラットにおけるジエノゲストのエストロゲンによる子宮重量増加に及ぼす影響（1）

図中の各カラムは各群 8 例の平均値±標準誤差を示す。

**：$p<0.01$ vs. 対照群（Dunnett の多重比較検定）　##：$p<0.01$ vs. .対照群（t-検定）



図Ⅵ－3　ラットにおけるジエノゲストのエストロゲンによる子宮重量増加に及ぼす影響（2）

図中の各カラムは各群 8 例の平均値±標準誤差を示す。

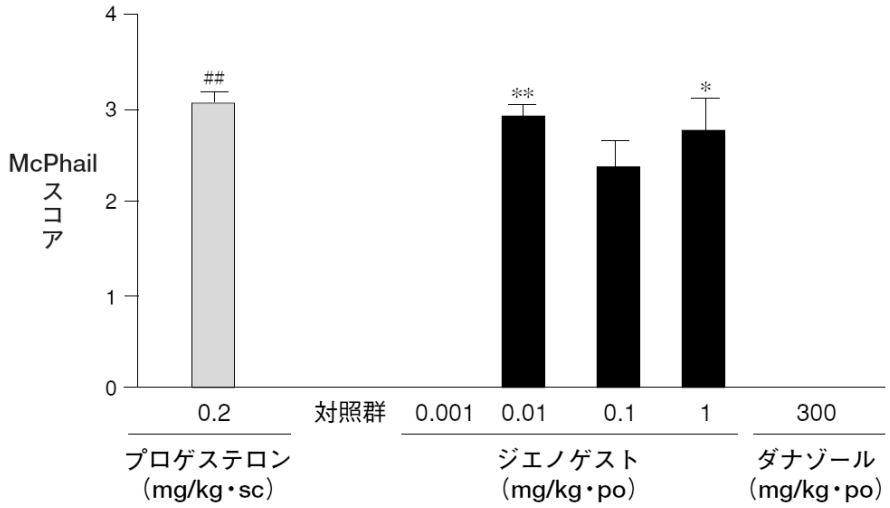
t-検定により 2 群間の検定を実施した。

④ジエノゲストのプロゲステロン作用（McPhail 試験：ウサギ）[31]

雌性ウサギ（New Zealand White、一群 5 例）にエストラジオールを 1 日 1 回、6 日間反復皮下投与した後、翌日から溶媒（対照群）又は試験物質（ジエノゲストは 0.001～1mg/kg、ダナゾールは 300mg/kg）を 1 日 1 回、5 日間反復経口投与、あるいはプロゲステロンの 0.2mg/kg を 1 日 1 回、5 日間反復皮下投与した。最終投与翌日に子宮を摘出し、子宮腺の発達の度合いを McPhail の方法により 0 から 4 までスコア化した。

対照群では、McPhail のスコア上昇は認められなかった。ジエノゲストの 0.001mg/kg 投与では、McPhail スコアの上昇は認められなかったが、0.01mg/kg 以上の投与により McPhail スコアが上昇した。

したがって、ジエノゲストは、エストラジオールを前投与したウサギにおいて 0.01mg/kg 以上の投与で子宮腺の発達を促進した。



図Ⅵ－4　ウサギにおけるジエノゲストの子宮腺の発達に及ぼす影響（McPhail 試験）

図中の各カラムは各群 5 例の平均値±標準誤差を示す。
*：p＜0.05 vs. 対照群（Dunnett の多重比較検定）
**：p＜0.01 vs. 対照群（Dunnett の多重比較検定）
＃＃：p＜0.01 vs. 対照群（Wilcoxon 検定）

McPhail スコア
スコア 0：子宮内膜は緻密で子宮腺は少なくまた、上皮のほとんどは連続している
スコア 1：子宮腺は管腔周囲に発達するが、深部の間質には変化がない
スコア 2：スコア 1 に比べ、子宮腺の数は増加するが、深部の間質には変化がない
スコア 3：子宮腺は間質深く発達するが、腺腔が若干狭い
スコア 4：子宮腺は子宮筋層近くまで発達しかつ腺の拡張がみられる

⑤子宮内膜の偽脱落膜化（子宮内膜症患者）[32)]

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 2mg を 1 日 2 回に分け 16 週間経口投与した。ジエノゲスト投与期間中の性器出血発現時の子宮内膜組織診では、上皮は無機能像あるいは萎縮像を示し、間質には脱落膜反応が認められた。これらの変化（偽脱落膜化）は、ジエノゲストの子宮内膜に対するプロゲステロン作用が発現したものと考えられた。

⑥その他のステロイドホルモン作用（ラット）[33~35)]

ラットを用いた *in vivo* 試験において、ジエノゲストはアンドロゲン作用、グルココルチコイド作用およびミネラルコルチコイド作用を示さなかった。

表Ⅵ－4　ジエノゲストのラットにおけるステロイドホルモン作用

試験項目	作用の指標	系統／齢／性別	一群例数	投与回数	結果
アンドロゲン作用	精巣摘出ラットの副生殖器重量増加	Wistar-Imamichi／24 日齢／雄	5 又は 6	1 日 1 回、7 日間	10、30、100mg/kg 経口投与で作用は認められなかった。
グルココルチコイド作用	副腎摘出ラットにおける肝グリコーゲン貯留	Wistar 系／6 週齢／雄	8	単回	10、30、100mg/kg 経口投与で作用は認められなかった。
ミネラルコルチコイド作用	副腎摘出ラットにおける尿中 Na^+および K^+の排泄	Wistar 系／7 週齢／雄	6	単回	10、30、100mg/kg 経口投与で作用は認められなかった。

2）卵巣機能抑制作用

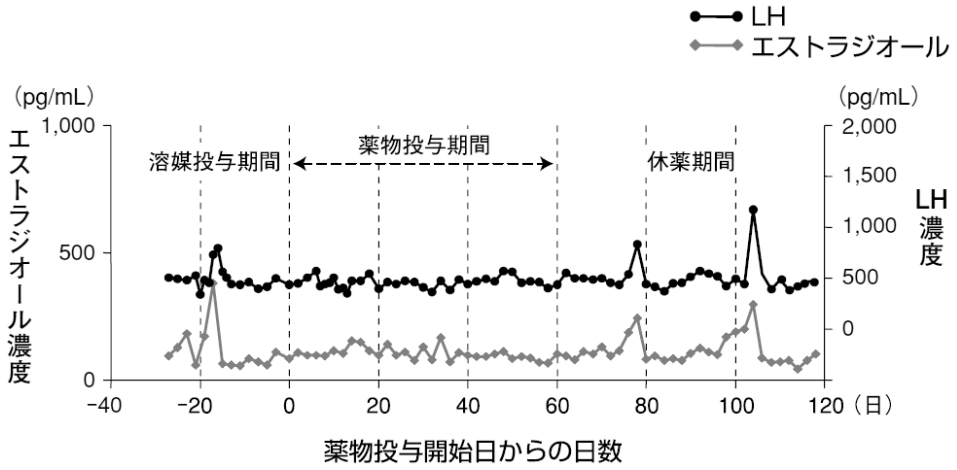
①反復経口投与の卵巣機能に及ぼす影響（カニクイザル）[36)]

ほぼ一定した月経周期を有する成熟雌性カニクイザル（一群 5 例）を用いた。月経周期 0 日（月経開始日）から次の月経周期 1 日目まで、溶媒のみを 1 日 1 回、反復経鼻胃内投与した（溶媒投与期間)。引き続き月経周期 2 日目より 60 日間、ジエノゲスト 0.003、0.01 又は 0.03mg/kg を 1 日 1 回、反復経鼻胃内投与し、さらにジエノゲストの投与終了から 60 日間を休薬期間とした。試験期間中は、月経（性器出血）の有無を観察し、血漿中 LH、エストラジオールおよびプロゲステロン濃度を測定した。

ジエノゲストの 0.003mg/kg 投与では、薬物投与期間中の月経周期に影響はなく、プロゲステロン濃度の上昇が認められた。ジエノゲスト 0.01 および 0.03mg/kg 投与により、プロゲステロン濃度の上昇抑制と月経周期の停止が観察された。とりわけ、ジエノゲスト 0.03mg/kg 投与群では、全例において薬物投与期間中のプロゲステロン濃度の上昇抑制、月経周期の停止およびエストラジオール濃度の上昇抑制がみられ、かつ LH サージは認められなかった。

表Ⅵ－5　ジエノゲストの反復投与で月経周期の停止および プロゲステロン濃度の上昇が認められたカニクイザルの例数

ジエノゲスト投与量	プロゲステロン濃度の上昇	月経周期の停止
0.003mg/kg	5/5	0/5
0.01mg/kg	2/5	3/5
0.03mg/kg	0/5	5/5



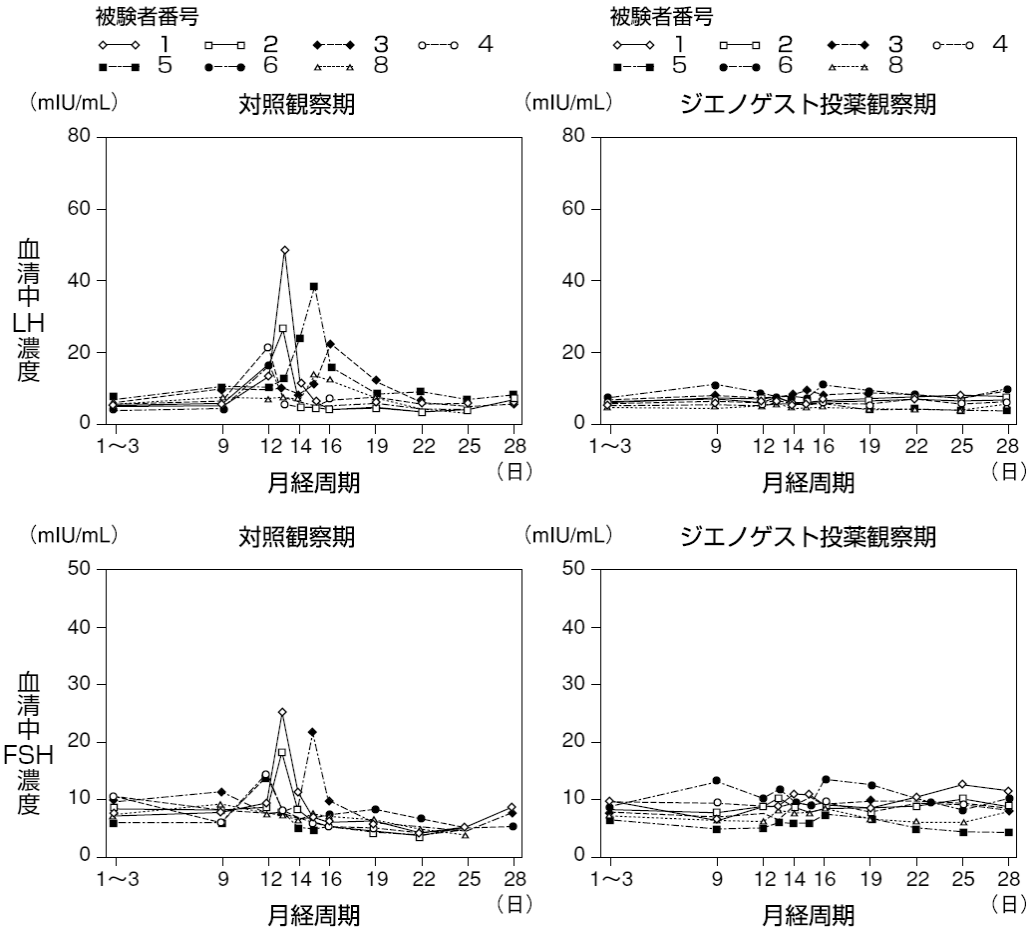
図Ⅵ－5　ジエノゲスト 0.03mg/kg 投与の 1 例

②反復経口投与の卵巣機能に及ぼす影響（健康成人女性）[37]

健康成人女性 7 例に、ジエノゲスト 2mg/日を 1 日 2 回に分け 21 日間経口投与したとき（投薬観察期）の血清中 LH、FSH、エストラジオール、プロゲステロンの濃度推移を、ジエノゲスト投与前の対照観察期の推移と比較した。

◆ゴナドトロピンの推移

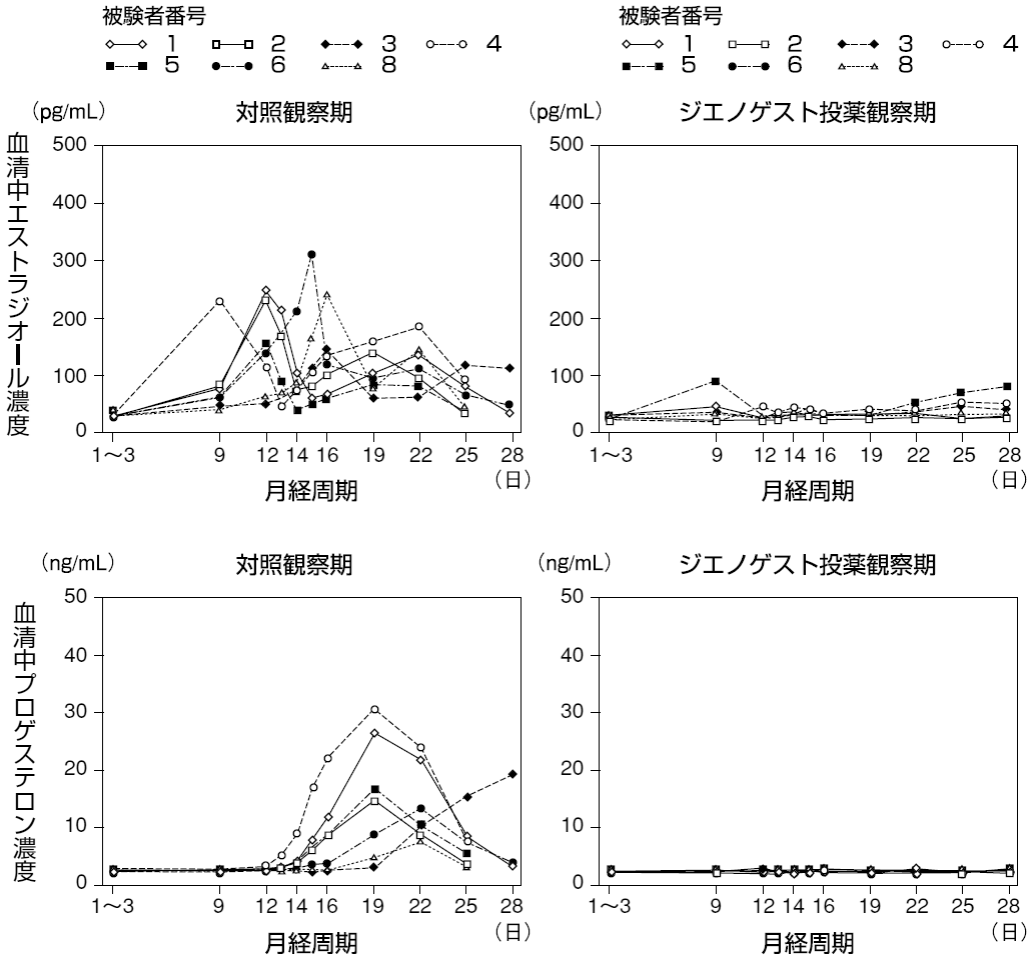
対照観察期には通常の月経周期に見られる血清中 LH、FSH 濃度の一過性上昇が認められたが、ジエノゲスト投薬観察期に血清中 LH、FSH 濃度の一過性上昇は消失した。



図Ⅵ－6　健康成人女性にジエノゲスト 2mg/日を 1 日 2 回に分け 21 日間経口投与したときの血清中ゴナドトロピン濃度推移

◆卵巣ホルモンの推移

対照観察期には通常の月経周期に見られる 2 相性の血清中エストラジオール濃度のピークおよび 1 相性のプロゲステロン濃度のピークが認められたが、ジエノゲスト投薬観察期にはそれらのピークは認められなかった。



図Ⅵ－7　健康成人女性にジエノゲスト 2mg/日を 1 日 2 回に分け 21 日間経口投与したときの血清中卵巣ホルモン濃度推移

③卵巣機能抑制作用（子宮内膜症患者）[38]

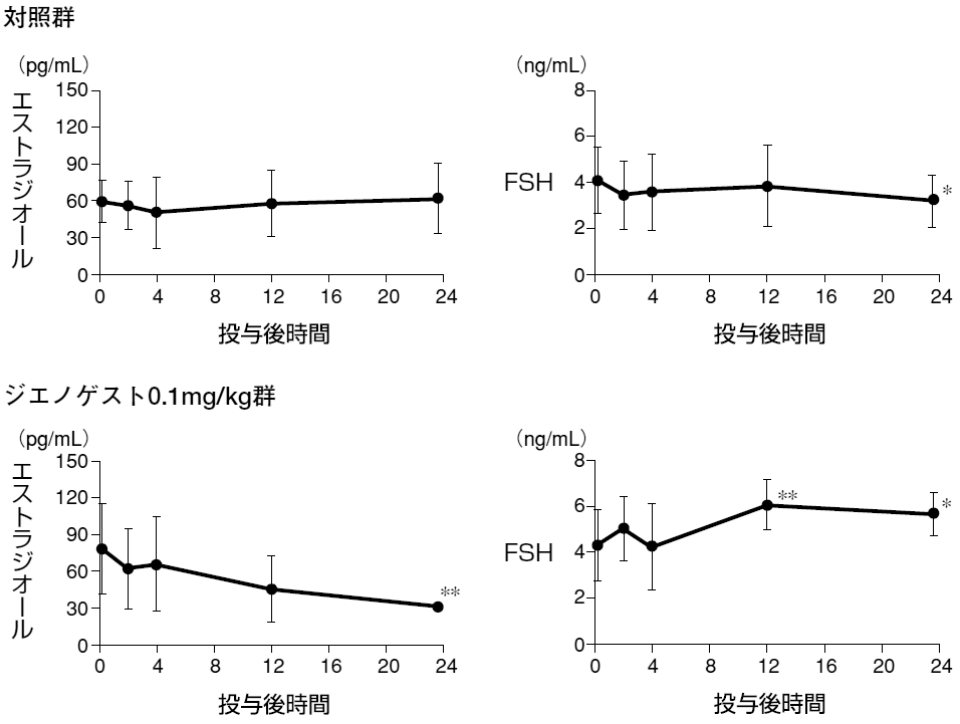
子宮内膜症患者にジエノゲスト 1～4mg を 1 日 2 回に分け 16～24 週間経口投与したとき、排卵の指標とされる血清中プロゲステロン濃度は全例で卵胞期の基準値以下であり、排卵抑制が示唆された。

①～③の成績から、ジエノゲストはプロゲステロンと同様に、視床下部－下垂体系の刺激による LH サージの誘導および排卵を抑制するものと推定された。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

④単回投与のエストラジオールおよび FSH に及ぼす影響（カニクイザル）[39]

雌性カニクイザル（一群 4 例）を用い、月経周期 7 日に溶媒（対照群）あるいはジエノゲスト 0.1mg/kg を単回経鼻胃内投与した。血漿中 FSH 濃度および血漿中エストラジオール（E_2）濃度については、溶媒あるいはジエノゲストの投与前、投与 2、4、12 および 24 時間後に測定した。対照群の血漿中 E_2 濃度は、投与 24 時間後まで投与前値と同程度であったが、FSH 濃度は 24 時間後に有意に低下した。ジエノゲスト 0.1mg/kg 投与群における投与 24 時間後の血漿中 E_2 濃度は、投与前値に比べて有意に低下し、一方、FSH 濃度は投与後 12 および 24 時間に有意に上昇した。したがって、ジエノゲストによる血漿中 E_2 濃度の低下は下垂体から分泌される FSH を介した作用ではないと考えられた。



図Ⅵ－8　ジエノゲストの血漿中エストラジオールおよび FSH 濃度に及ぼす影響

図中の各点は 4 例の平均値±標準偏差を示す。
*：p＜0.05 vs. 投与前（Dunnett-t 検定）
**：p＜0.01 vs. 投与前（Dunnett-t 検定）

⑤単回投与の卵胞に及ぼす影響（カニクイザル）[39]

ジエノゲストによるエストラジオール濃度の上昇抑制の機序を推定するため、雌性カニクイザル（一群 3 例）を用い、月経周期 7 日に溶媒（対照群）あるいはジエノゲスト（0.1mg/kg）を単回経鼻胃内投与し、卵胞に及ぼす影響を組織学的に検討した。投与 24 時間後に卵巣を摘出し、主席卵胞の顆粒膜細胞におけるアロマターゼの発現、一本鎖 DNA 染色性によるアポトーシスの発現を検討した。

ジエノゲスト投与群の 3 例中 2 例では、主席卵胞のアロマターゼ染色性は弱く一本鎖 DNA 染色性は陽性であったことから、ジエノゲストにより主席卵胞の閉鎖が誘導されたと考えられた。

表Ⅵ－6　ジエノゲストのサル卵胞に及ぼす影響

投与群	動物番号	主席卵胞	
		アロマターゼ染色性	一本鎖 DNA 染色性
対照群	1	＋	－
	2	＋	－
	3	＋	－
ジエノゲスト群	4	±	＋
	5	±	＋
	6	＋	－

アロマターゼ染色性：±（弱く不均一）、＋（強く均一）
一本鎖 DNA 染色性：＋（陽性）、－（陰性）

⑥主席卵胞径と血清中エストラジオール濃度の推移（子宮内膜症患者）[38]

子宮内膜症患者 9 例にジエノゲスト 2mg を 1 日 2 回に分け 16 週間経口投与した。

血清中エストラジオール濃度が主席卵胞径の増減と概ね一致していたことから、ジエノゲストの卵胞発育抑制作用が血清中エストラジオール濃度の上昇を抑制したと考えられた。

⑦卵巣機能抑制作用（子宮腺筋症患者）

子宮腺筋症患者にジエノゲスト 1 日 1mg、2mg 又はプラセボを 16 週間連日経口投与したとき、血清中エストラジオール濃度に統計学的に有意な用量反応関係が認められた[15, 16]。また、プラセボに比し、ジエノゲスト 1 日 2mg で統計学的に有意な血清中エストラジオール濃度抑制作用が認められた[17, 18]。

④～⑦の成績から、ジエノゲストは主席卵胞に作用し、その発育を抑制することによりエストラジオールの産生を抑制すると考えられた。

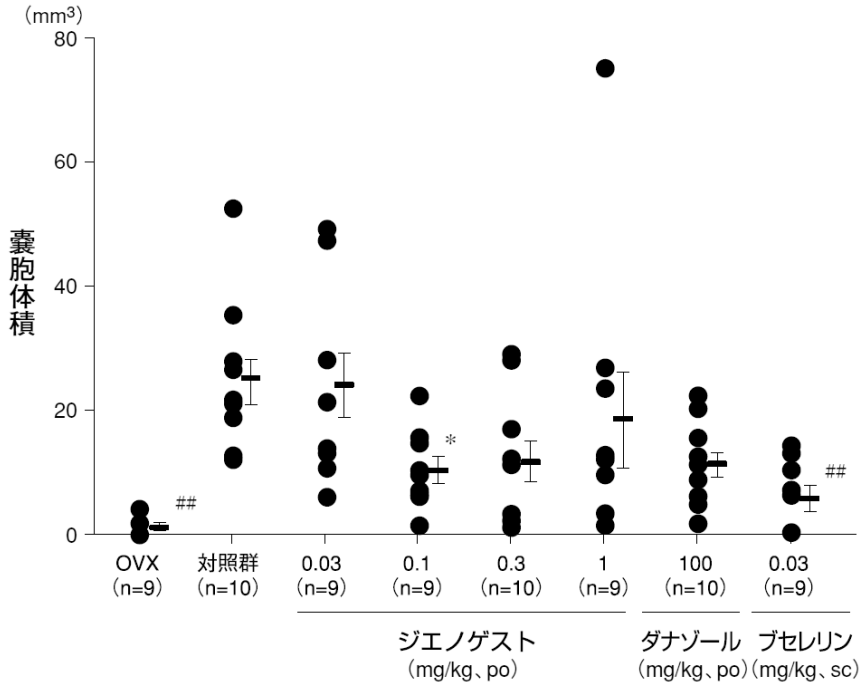
注：本剤の承認用法・用量は「通常、成人にはジエノゲストとして 1 日 2mg を 2 回に分け、月経周期 2～5 日目より経口投与する」。

3）子宮内膜細胞増殖抑制作用

①子宮内膜自家移植モデル（ラット）[40)]

雌性ラット（SD 系、一群 9 例又は 10 例）の左子宮角から子宮内膜組織を採取し、左腎臓皮膜下に移植した。2 週間後に、移植内膜の生着および嚢胞の形成を確認した後、溶媒（対照群）又は試験物質（ジエノゲストは 0.03～1mg/kg、ダナゾールは 100mg/kg）を 1 日 1 回、3 週間反復経口投与した。最終投与の翌日に嚢胞の大きさを測定し、嚢胞体積を算出した。なお、比較対照のため、卵巣摘出群、ブセレリン酢酸塩（0.03mg/kg）の反復皮下投与群を設けた。

ジエノゲストは 0.1mg/kg 以上の用量で嚢胞体積を縮小させた。



図Ⅵ－9　ジエノゲスト、ブセレリンおよびダナゾールの子宮内膜組織を自家移植したラットの移植子宮内膜の嚢胞体積に及ぼす影響

OVX は卵巣摘出群を表す。

図中の（　）内の数値は各群の例数、各点は動物ごとの嚢胞体積、横棒および縦棒は各群の平均値±標準誤差を示す。

*：$p<0.05$ vs. .対照群（Dunnett の多重比較検定）

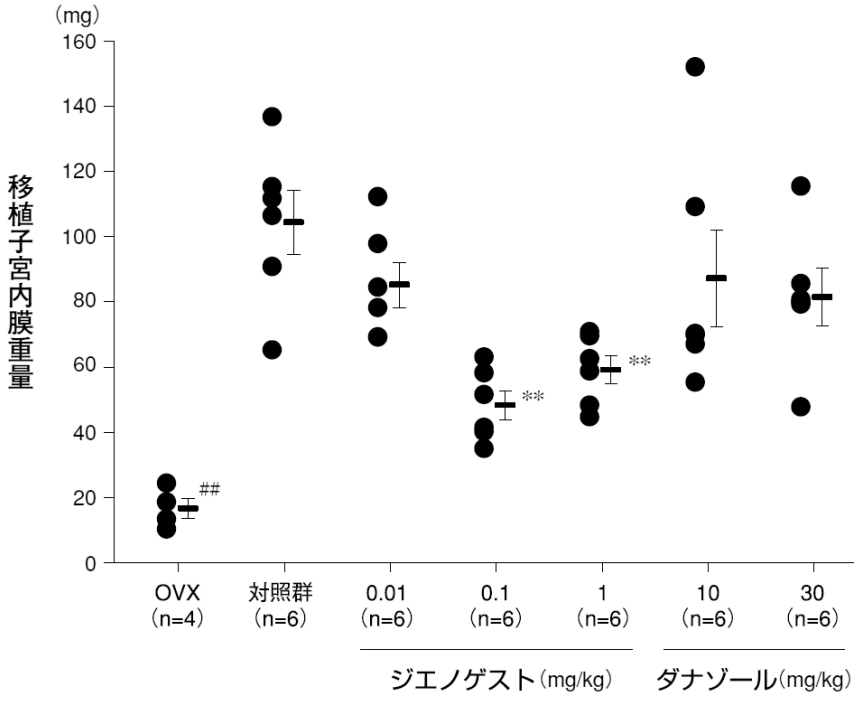
＃＃：$p<0.01$ vs. .対照群（t-検定）

②子宮内膜自家移植モデル（ウサギ）[41)]

雌性ウサギ（New Zealand White、一群 4 例または 6 例）の右子宮角から子宮内膜組織を採取し、左右の子宮間膜の腹側および背側の計 4 箇所（移植重量はそれぞれ約 10mg）に移植した。3 週間後から溶媒（対照群）又は試験物質（ジエノゲストは 0.01～1mg/kg、ダナゾールは 10 および 30mg/kg）を 1 日 1 回、4 週間反復経口投与した。試験物質投与終了の翌日に移植子宮内膜を摘出し、その重量を測定した。なお、比較対照のため、卵巣摘出群を設けた。

対照群の移植子宮内膜重量は 104±10mg（平均値±標準誤差）と増加し、一方、卵巣摘出群では対照群に比較して低値であった。

ジエノゲストの 0.1 および 1mg/kg 投与群で、移植子宮内膜重量の増加が抑制された。



図Ⅵ－10　ジエノゲストおよびダナゾールの子宮内膜組織を自家移植したウサギの移植子宮内膜重量に及ぼす影響

OVX は卵巣摘出群を表す。

図中の（　）内の数値は各群の例数、各点は動物ごとの移植子宮内膜重量、横棒および縦棒は各群の平均値±標準誤差を示す。

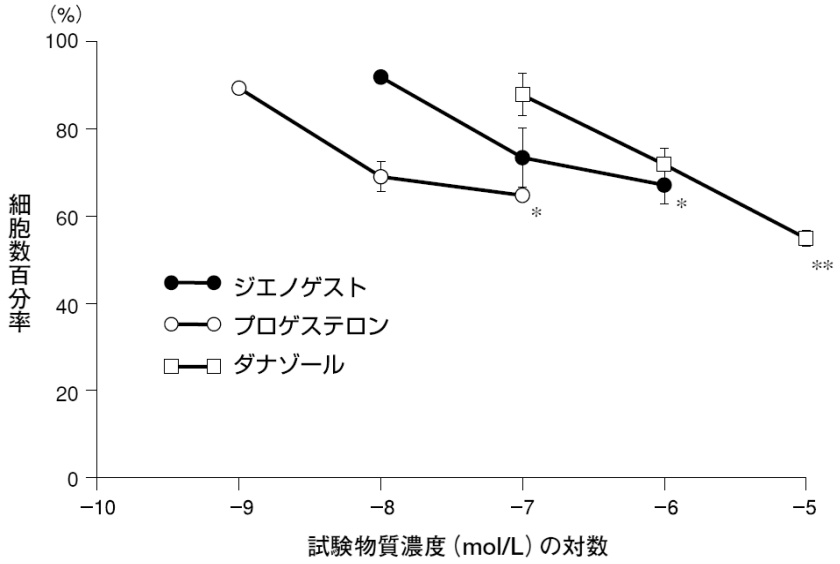
**：p＜0.01 vs. .対照群（Dunnett の多重比較検定）

＃＃：p＜0.01 vs. .対照群（t-検定）

③子宮内膜間質細胞の増殖抑制作用（*in vitro*）[42)]

ヒト培養子宮内膜間質細胞（一群 3 例）を、溶媒（対照群）あるいは試験物質（ジエノゲストは 10^{-8}～10^{-6}mol/L、ダナゾールは 10^{-7}～10^{-5}mol/L、プロゲステロンは 10^{-9}～10^{-7}mol/L）存在下で 4 日間培養した後、細胞数を測定し、対照群の細胞数に対する各処置群の細胞数の割合（細胞数百分率）を算出した。

対照群では培養開始時の細胞数と比較して培養終了時の細胞数が増加し、細胞増殖が認められた。ジエノゲストは 10^{-7}mol/L（31ng/mL）以上の濃度でヒト培養子宮内膜間質細胞の細胞増殖を抑制した。



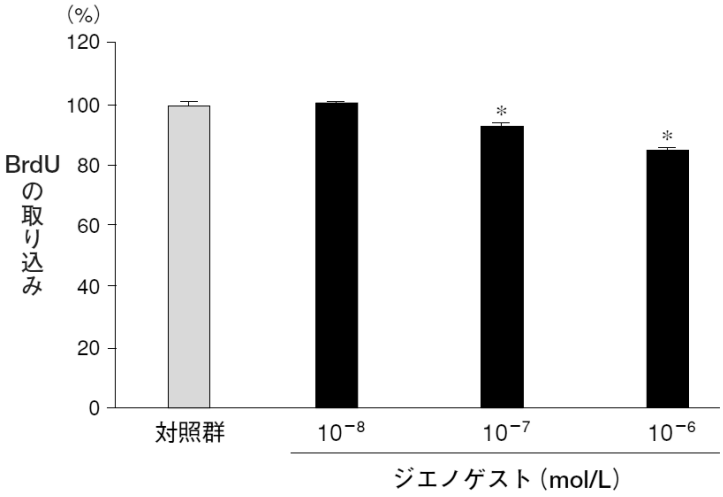
図Ⅵ－11　ジエノゲストのヒト培養子宮内膜間質細胞に対する増殖抑制作用

図中の各点は 3 例の平均値±標準誤差を示す。
各群の細胞数百分率（%）は対照群の細胞数の平均値を 100%として算出した。
*：$p<0.05$ vs. .対照群（Dunnett の多重比較検定）
**：$p<0.01$ vs. .対照群（Dunnett の多重比較検定）

④子宮内膜症間質細胞の増殖抑制作用（*in vitro*）[43)]

子宮内膜症患者の卵巣チョコレート嚢胞より分離したヒト子宮内膜症間質細胞を、溶媒（対照群）あるいはジエノゲスト 10^{-8}～10^{-6}mol/L 存在下に 24 時間培養し、ブロモデオキシウリジン（5-bromo-2'-deoxyuridine ; BrdU）の DNA への取り込み量を細胞増殖の指標として、ELISA（酵素免疫定量法）で測定した。各群 6 プレートの試験を 4 回繰返した。

ジエノゲストは 10^{-7}mol/L 以上の濃度で、ヒト子宮内膜症間質細胞の BrdU 取り込みを有意に抑制した。



図Ⅵ－12　ジエノゲストのヒト培養子宮内膜症間質細胞に対する増殖抑制作用

図中の各カラムは 4 試験（一試験あたり各群 6 プレートで実施）の平均値±標準誤差を示す。
各群の BrdU 取り込み百分率（%）は対照群の BrdU 取り込み量の平均値を 100%として算出した。
*：$p<0.05$ vs. 対照群（one-way ANOVA、多重比較検定）

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

本剤での薬物動態試験は実施していない。先発医薬品（ディナゲスト錠 1mg 及びディナゲスト OD 錠 1mg）の薬物動態試験より引用した。

1. 血中濃度の推移

ヒト血漿中ジエノゲスト濃度は、試料を固相抽出した後、高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。

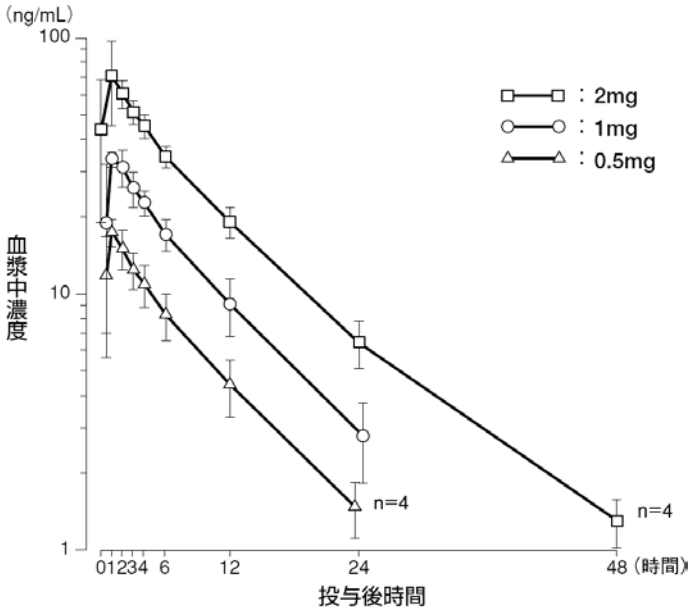
（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（2）臨床試験で確認された血中濃度

1）単回経口投与[4)]

健康成人女性にジエノゲスト 0.5mg、1mg、2mg（各群 6 例）を絶食下単回経口投与したときの血漿中ジエノゲスト濃度推移および薬物動態パラメータは以下のとおりであった。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。C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ 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。



図Ⅶ－1　健康成人女性にジエノゲスト 0.5mg、1mg、2mg を絶食下単回投与したときの血漿中ジエノゲスト濃度推移

図中の各点は 6 例の平均値±標準偏差で示す。n＝4 と表示された点は 4 例の平均値±標準偏差で示す。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

表Ⅶ－1　健康成人女性にジエノゲストを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (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

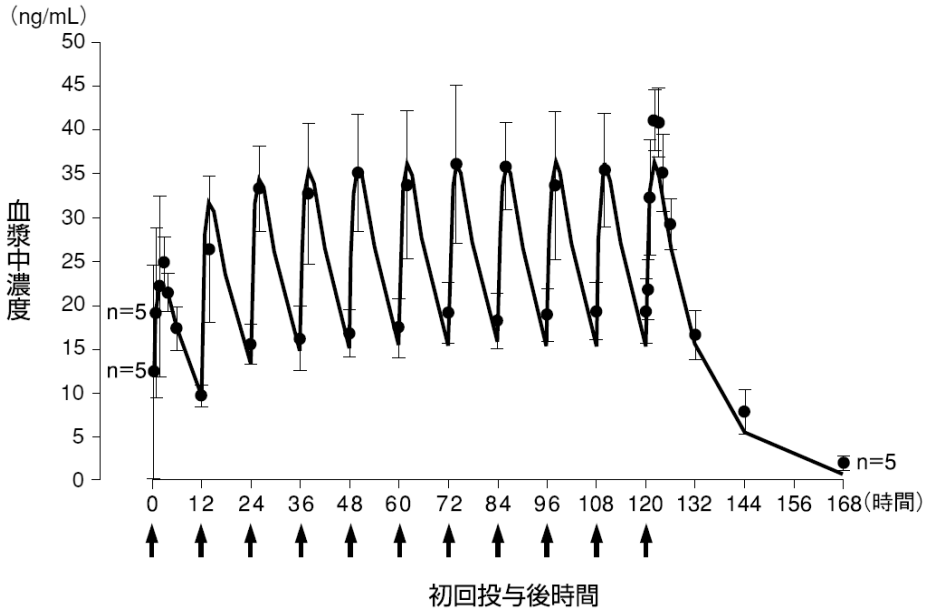
表中の数値は 6 例の平均値±標準偏差で示す。

2）反復経口投与

○健康成人女性 [5, 6]

健康成人女性にジエノゲスト 1mg、2mg、4mg（各群 6 例）を 1 日 2 回に分け 12 時間毎に 11 回（6 日間）反復経口投与したとき、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。

反復経口投与したときの血漿中ジエノゲスト濃度推移および薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



図Ⅶ－2　健康成人女性にジエノゲスト 2mg/日を 1 日 2 回に分けて 11 回反復経口投与したときの血漿中ジエノゲスト濃度推移

図中の各点は 6 例の平均値±標準偏差を示す。n＝5 と表示された点は 5 例の平均値±標準偏差を示す（他の 1 例が定量下限値未満であったため除外）。
実線は初回投与からの予測値を示す。
矢印は投与ポイントを示す。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

表Ⅶ－2　反復経口投与時の薬物動態パラメータ

1日投与量	投与回数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	AUC[a] (ng·hr/mL)
1mg	1回目	12.4±0.4	2.3±1.0	8.82±1.48	166.5±39.5
	11回目	22.3±4.9	2.3±0.5	9.97±3.21	187.4±47.2
2mg	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
4mg	1回目	52.0±8.2	3.5±0.5	7.47±0.36	625.4±73.9
	11回目	84.6±15.7	2.3±0.8	8.74±1.62	708.6±104.4

表中の数値は6例の平均値±標準偏差を示す。
a：1回目のAUCは無限大時間まで外挿した値。11回目のAUCは投与12時間後までの値。

○子宮内膜症患者[44)]

ジエノゲスト2mgを1日2回に分け24週間経口投与した第Ⅲ相試験[11)]の子宮内膜症患者128例およびジエノゲスト2mgを1日2回に分け16週間経口投与した臨床薬理試験[32)]の子宮内膜症患者9例の血漿中ジエノゲスト濃度から、薬物動態パラメータをベイズ推定した。子宮内膜症患者におけるC_{max}および$AUC_{0-\infty}$の推定値はそれぞれ42.3ng/mLおよび393.9ng·hr/mLであった。

表Ⅶ－3　ベイズ推定法により得られた子宮内膜症患者の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）
ジエノゲスト2mg/日	42.3±6.9	393.9±84.6

表中の数値は134例の平均値±標準偏差を示す。
母集団薬物動態解析対象137例中、非劣性試験の3例は、すべての検体の定量値が定量下限値未満でありベイズ推定値は得られなかった。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

3）生物学的同等性試験 [45)]

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号)」に従い、ディナゲスト OD 錠 1mg とディナゲスト錠 1mg の生物学的同等性試験を実施した。なお、健康成人女性を対象とした生物学的同等性試験（12 例）を実施した結果、水なし試験で両製剤の生物学的同等性が検証された。水あり試験については、症例数（36 例）を増やして生物学的同等性試験（追加）を実施した。

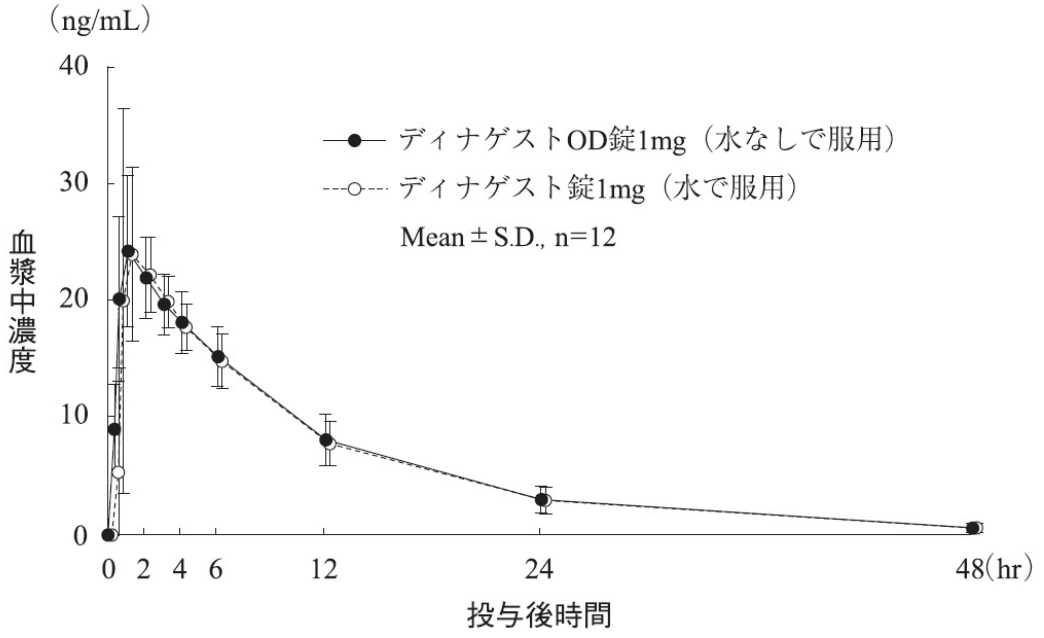
健康成人女性にディナゲスト OD 錠 1mg（水なしで服用又は水で服用）およびディナゲスト錠 1mg を空腹時に単回経口投与した場合の平均血漿中濃度の推移および薬物動態パラメータは下記のとおりであり、生物学的に同等であることが確認された。

①水なし試験（生物学的同等性試験）

表Ⅶ－4　水なしで服用したときの薬物動態パラメータ

薬　　剤	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (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

表中の数値は 12 例の平均値±標準偏差で示す。



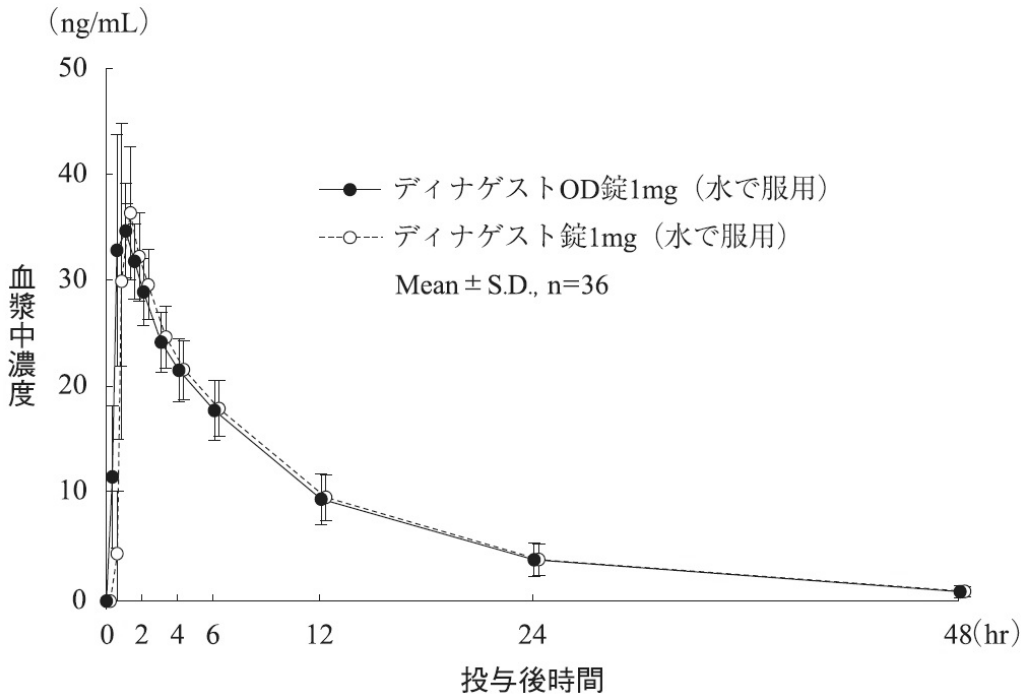
図Ⅶ－3　水なしで服用したときの血漿中ジエノゲスト濃度推移

②水あり試験（生物学的同等性試験（追加））

表Ⅶ－5　水で服用したときの薬物動態パラメータ

薬　　剤	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}48}$ （ng･hr/mL）	C_{max} （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

表中の数値は 36 例の平均値±標準偏差で示す。



図Ⅶ－4　水で服用したときの血漿中ジエノゲスト濃度推移

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

1）食事の影響 [4~6)]

単回投与試験（絶食）および反復投与試験（非絶食）の初回投与時の成績を比較することで、ジエノゲストの薬物動態に及ぼす食事の影響を考察した。

食事の摂取により、C_{max}の平均値は3用量（0.5mg、1mg、2mg）ともに約20～30%程度低下したが、$AUC_{0-\infty}$の平均値には大きな変化は認められなかった。また、t_{max}は3用量ともに延長した。このことより、摂食による吸収の遅延は認められるものの、吸収率および消失速度には影響せず、食事の影響は少ないと考えられた。

表Ⅶ－6　絶食下および非絶食下にジエノゲストを経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	投与条件	n	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（hr）	$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	$t_{1/2\beta}$（hr）
0.5mg	絶食下	6	17.5±2.2	0.9±0.2	154.9±34.2	7.06±1.00
	非絶食下	6	12.4±0.4	2.3±1.0	166.5±39.5	8.82±1.48
1mg	絶食下	6	34.7±3.1	1.3±0.6	320.4±56.7	6.65±1.49
	非絶食下	6	28.0±3.2	2.1±0.9	313.5±29.2	8.56±1.91
2mg	絶食下	6	76.1±14.6	1.2±0.4	695.1±114.2	7.66±1.22
	非絶食下	6	52.0±8.2	3.5±0.5	625.4±73.9	7.47±0.36

表中の数値は平均値±標準偏差を示す。

2）併用薬の影響

「Ⅷ．7．相互作用」の項参照

2．薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

128例の子宮内膜症患者からジエノゲスト2mgを1日2回に分け24週間反復経口投与後の血中濃度測定データ375点および9例の子宮内膜症患者からジエノゲスト2mgを1日2回に分け16週間反復経口投与後の血中濃度測定データ84点（計459点）を収集し、1-コンパートメントモデルを仮定して、NONMEMプログラムにより解析した [4~6, 44)]。

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（3）消失速度定数

該当資料なし

（4）クリアランス

健康成人女性にジエノゲスト1mgを単回経口投与したときの見かけのクリアランス(CL_{tot}/F)は、3.191L/hrであった [4)]。(CL_{tot}：全身クリアランス、F：吸収率)

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

（5）分布容積

健康成人女性 6 例にジエノゲスト 0.5mg 及び 1mg を絶食単回経口投与したときのみかけの分布容積（Vdβ/F）は、それぞれ 33.79L 及び 30.04L であった[4)]。

（6）その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

非線形混合効果モデル（NONMEM）を用いた母集団薬物動態解析

（2）パラメータ変動要因

子宮内膜症患者におけるジエノゲストの薬物動態（クリアランスおよび分布容積）における変動要因の探索を、非線形混合効果モデル（NONMEM）を用いた母集団薬物動態解析により実施した結果、体重がクリアランスに対する影響因子として検出された[44)]。

4. 吸収

該当資料なし

【参考】海外データ（外国人）[46)]

ジエノゲスト 2mg を 20 例の白人健康成人男性に絶食下単回経口（錠剤）および静脈内投与したときの $AUC_{0-\infty}$の比較による生物学的利用率が 90.55%であったことから、消化管からの吸収が良好であると考えられる。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

5. 分布

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

（2）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

【参考】動物データ（ラット）[47)]

妊娠 12 日目および 18 日目の雌性ラット（Wistar 系、1 群 3 例）に、[^{14}C] ジエノゲストを 1mg/kg 単回経口投与し、組織内放射能濃度を測定した。

妊娠 12 日目および 18 日目のラットの胎盤では、母獣の血漿中放射能濃度と同レベルあるいはやや高い放射能が認められた。妊娠 12 日目の胎児では、投与 1 時間および 4 時間後において母獣の血漿中放射能濃度より低い放射能濃度が認められ、24 時間後には母獣の血漿中放射能濃度と同様に低下した。

妊娠 18 日目の胎児および胎児の各組織内放射能濃度は、投与 1 時間および 4 時間後において母獣の血漿中放射能濃度より低く、24 および 48 時間後には母獣の血漿中放射能濃度と同様に低下した。したがって、ジエノゲストは胎児に移行するものの、その程度は少なく、母獣の血漿中放射能濃度の低下に伴って、胎児組織からも消失すると推定された。

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

【参考】動物データ（ラット）[48)]

分娩後 10 日目の雌性ラット（Wistar 系、1 群 3 例）に、[^{14}C] ジエノゲストを 1mg/kg 単回経口投与したときの乳汁および血漿中放射能濃度を測定した。

いずれの測定時間においても、乳汁中の放射能濃度は、母獣血漿中の放射能とほぼ同程度であり、投与後 0.75 時間に最高値 295.1ng eq./mL を示した後、投与 72 時間後には最高値の 1%に低下し、血漿中からの放射能の消失に伴って乳汁中からも消失することが確認された。

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

該当資料なし

【参考】動物データ（ラット）[47)]

雌性ラット（Wistar 系、1 群 3 例）に、[^{14}C] ジエノゲストを 1mg/kg 単回経口投与したときの放射能は、速やかに全身に分布し、大腸を除くすべての組織で投与 1 時間後に最高値に達した。投与後の早い時期に、放射能は胃のほか副腎、肝臓、卵巣および腎臓に比較的高濃度で分布した。その後、いずれの組織内放射能濃度も緩やかに低下し、投与 168 時間後ではほとんど消失していた。

表Ⅶ－7　Wistar 系雌性ラットに［^{14}C］ジエノゲストを 1mg/kg 単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組　織	濃度（ng eq./g or mL） 投与後の時間					
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血　　漿	679.9	88.0	54.2	12.4	5.7	ND
血　　液	479.7	84.1	53.7	19.0	12.6	10.8
大　　脳	134.7	18.6	10.6	4.5	3.5	2.4[b]
小　　脳	131.5	16.6	11.5	4.8	3.5	2.3
下　垂　体	451.1	63.4	ND	ND	ND	ND
眼　　球	111.1	23.0	13.3	2.9	2.4	1.7[b]
ハーダー腺	643.2	110.3	84.9	48.6	17.7	4.0
甲　状　腺	371.3	84.3	82.0	ND	ND	ND
顎　下　腺	465.1	79.0	37.9	10.3	7.0	4.4[b]
顎下リンパ節	333.0	49.4	34.5	11.0	7.1	ND
胸　　腺	271.5	46.3	33.5	15.3	9.0	4.7
心　　臓	425.7	50.8	32.7	7.4	6.1	4.8
肺	438.4	66.1	44.9	11.5	6.9	4.5
肝　　臓	2405.5	402.1	285.5	73.6	40.2	18.3
腎　　臓	1050.4	152.4	80.6	18.3	12.1	7.2
副　　腎	7113.7	987.7	532.5	91.7	36.1	20.6
脾　　臓	343.0	55.1	38.2	15.5	10.2	6.2
膵　　臓	526.1	99.7	45.9	8.7	5.5	4.1
白色脂肪	254.2	13.0	8.0	2.5[b]	3.5[b]	3.0[b]
褐色脂肪	393.8	38.2	31.3	10.5	9.1	6.9
骨　格　筋	279.5	39.0	21.9	4.3	3.5	3.5[b]
皮　　膚	297.4	37.0	24.8	9.4	6.3	4.3
腸間膜リンパ節	352.9	54.5	35.3	10.1	8.1[a]	ND
骨　　髄	326.2	69.7	53.9	25.6	13.3[a]	ND
卵　　巣	1311.3	189.2	110.9	25.4	11.4	6.3[a]
子　　宮	368.2	56.5	40.1	12.0	7.2	3.5
胃	1827.7	80.9	55.9	14.4	7.3	5.8
小　　腸	482.4	84.7	77.4	13.2	4.0	2.8[a]
大　　腸	279.1	79.8	558.8	32.3	6.3	2.6[b]

表中の数値は 3 例の平均値を示す。
ND：検出限界（バックグランド値の 2 倍）以下。
a：n＝1、他の動物は検出限界以下であったため。
b：2 例の平均、他の動物は検出限界以下であったため。

（6）血漿蛋白結合率（*in vitro*）

［^{14}C］ジエノゲスト 100～1000ng/mL の範囲における血漿蛋白結合率の平均値は、健康成人女性血漿で 93.5～94.5%であり、ジエノゲストの濃度に依存せずほぼ一定であった[49]。
また、ジエノゲストのヒト血漿中における結合蛋白質は主にアルブミンと考えられた[50]。

表Ⅶ－8　ヒトでの血漿蛋白結合率[48]

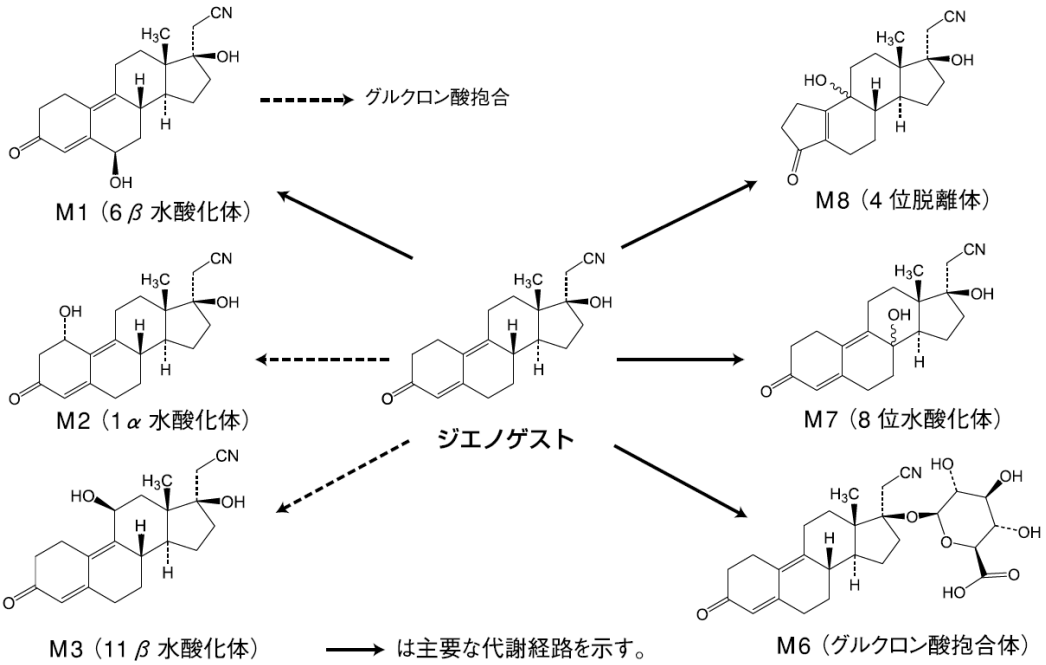
濃度（ng/mL）	血漿蛋白結合率（%）
100	94.5±0.1
250	94.5±0.3
1000	93.5±0.3

表中の数値は 3 例の平均値±標準偏差を示す。

6. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

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およびグルクロン酸抱合体が排泄された。
In vitro および臨床試験の結果より、ジエノゲストの腎クリアランスはほとんどなく吸収過程での消化管による代謝もほとんど受けないと考えられたことから、ヒトにおいて経口投与されたジエノゲストの消失はほとんどが肝クリアランスによると推定された[51~53]。推定代謝経路を以下に示す。



図Ⅶ－5　ヒトにおける推定代謝経路

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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[52,53]。

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。

（3）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

【参考】海外データ（外国人）[46]

ジエノゲスト 2mg を 20 例の白人健康成人男性に投与したときの生物学的利用率が 90.55%であったことから、ヒトでの初回通過効果の影響は少ないものと考えられた。

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ジエノゲストの代謝物はいずれも血漿中に検出されず、ヒトでの代謝物（M1、M2、M3、M7、M8）に活性（ステロイドホルモン受容体に対する結合能および活性化能）が認められていないことより、代謝物が有効性および安全性に寄与する可能性は低いと考えられた[27,54]。

表Ⅶ－9　ジエノゲスト代謝物のヒトステロイドホルモン受容体への結合能（IC_{50} 値）

試験物質	IC_{50} 値（nmol/L）				
	PR	AR	GR	ERα	ERβ
ジエノゲスト	75.5	397.2	2360.4	＞10000	＞10000
M1	＞10000	＞10000	＞10000	＞10000	＞10000
M2	＞10000	＞10000	＞10000	＞10000	＞10000
M3	6041.2	＞10000	＞10000	＞10000	＞10000
M7	＞10000	＞10000	＞10000	＞10000	＞10000
M8	＞10000	＞10000	＞10000	＞10000	＞10000

測定はデュプリケートで実施した。
各受容体の結合試験では下記の標識リガンドを使用した。
PR：^{3}H-プロゲステロン、AR：^{3}H-ジヒドロテストステロン、GR：^{3}H-デキサメタゾン、
ERα/β：^{3}H-エストラジオール
各受容体に対する標準物質の IC_{50} 値は以下の通り。
PR：プロゲステロン；6.4nmol/L、AR：ジヒドロテストステロン；0.8nmol/L、
GR：デキサメタゾン；3.4nmol/L、ERα：β-エストラジオール；3.1nmol/L、
ERβ：β-エストラジオール；3.4nmol/L

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

7. 排泄

排泄部位及び経路

尿中および糞中

【参考】海外データ（外国人）[55)]

成人女性 6 例に［^{3}H］ジエノゲスト 0.1mg/kg（5.2～7.8mg）を単回経口投与し、尿および糞便の放射能を測定した。投与 144 時間後までの尿中および糞中排泄率の平均値は、それぞれ 63.1%および 23.1%であった。

表Ⅶ－10　成人女性における［^{3}H］ジエノゲスト（0.1mg/kg）単回経口投与後の放射能排泄率

投与後時間	投与量に対する割合（%）		
	尿	糞	合計
144hr	63.1±7.9	23.1±8.8	86.2±13.8

表中の数値は 5 例の平均値±標準偏差を示す。

排泄率

①単回経口投与

○単回経口投与試験の結果[4)]

ジエノゲスト 0.5mg、1mg、2mg を健康成人女性（各群 6 例）に絶食下単回経口投与したときの投与 72 時間後までの尿中ジエノゲストおよび代謝物濃度を測定した。尿中代謝物の累積排泄率は、M1 が最も多く、次いで M6、M2、M3 であり、ジエノゲストおよび M5 は検出されなかった。尿中総排泄率は 22.5～28.0%であった。投与 48 時間以後の尿中の代謝物の総排泄率は 1%以下とわずかであった。

○臨床薬物動態試験の結果[56)]

ジエノゲスト 1mg を 10 例の健康成人女性に絶食下単回経口投与し、尿中代謝物濃度を測定した。尿中代謝物の累積排泄率は M1 が最も多く、次いで M6、M7、M8 であった。投与 72 時間後までの尿中総排泄率は 28.6%であった。尿中に検出されたいずれの代謝物も投与 48 時間後までに排泄された。

表Ⅶ－11　ジエノゲスト 0.5～2mg を単回経口投与したときの尿中への排泄率

代謝物	平均尿中排泄率（投与量に対する%）				
	単回投与試験			臨床薬物動態試験	4 回の集計 [a]
	0.5mg	1mg	2mg	1mg	0.5～2mg
M1	11.7	13.3	12.0	11.8	11.7～13.3
M2	1.6	2.7	2.6	NT	1.6～2.7
M3	ND	0.3	0.3	NT	ND～0.3
M5	NT	NT	ND	NT	ND
M6	9.2	11.8	7.6	9.4	7.6～11.8
M7	NT	NT	NT	6.9	6.9
M8	NT	NT	NT	0.5	0.5
計	22.5	28.0	23.0	28.6	28.3～35.5

NT：測定していない、ND：定量下限値未満

a：各代謝物の排泄率の最小値～最大値を示した。測定が 1 回のみの代謝物はその時の排泄率を記載した。代謝物の排泄率の合計は各代謝物の排泄率の最小値の合計～各代謝物の排泄率の最大値の合計を示した。

注：本剤の承認用法・用量は「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」。

②反復経口投与 [5, 6]

ジエノゲスト 1mg、2mg、4mg を各群 6 例の健康成人女性に 1 日 2 回に分け 12 時間毎に 11 回反復経口投与し、尿中 M1 濃度を測定した。M1 の累積尿中排泄率は初回投与後から徐々に上昇し、7 回投与以後ほぼ一定の値で推移した。最終回投与 48 時間後までに M1 は尿中に総投与量の 11.5～12.2%が排泄され、単回投与したときとほぼ同様の値であった。

排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

肝機能障害患者

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する項目」の項（3）参照）

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。］［8.1 参照］

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［7.、9.5 参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4 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。］［8.4、11.1.1、17.1.3、17.1.4　参照］

［解説］

2.1 異常性器出血をきたす疾患は多岐に渡り、その中には子宮体癌等の悪性腫瘍も含まれる。
悪性腫瘍等の発見が遅れた場合、悪性腫瘍等が増悪する可能性があることから、設定した。

2.2 非臨床試験（ラットまたはウサギ）において、親世代動物においては受胎阻害、流産および妊娠期間の延長、次世代動物においては着床前および着床後胚死亡率の増加、生殖能障害等が認められている。また、妊婦等における使用経験はなく、妊婦に対する安全性は確立していないことから、設定した。「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する項目」の項（5）参照

2.3 先発医薬品の国内市販後の副作用報告において、「アナフィラキシー」の副作用が集積されたことから、設定した。「Ⅷ. 8. 副作用」の項（1）11.1.2 参照

2.4 先発医薬品の子宮内膜症の承認以降（国内市販後）の副作用報告において、重篤な不正出血・貧血症例が集積され、いずれも子宮腺筋症又は子宮筋腫を有する症例であったことから、「子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者」を「慎重投与」に設定し、注意喚起を行ってきた。一方、子宮腺筋症又は子宮筋腫を合併していない子宮内膜症患者においては、重篤な不正出血・貧血は報告されていない。

また、先発医薬品の国内市販後において集積された重篤な不正出血・貧血を発現した症例において、「高度の子宮腫大」あるいは「重度の貧血」を有する症例が認められたことから、子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験では、被験者の安全性を考慮し、「高度の子宮腫大を有する患者」および「重度の貧血の合併を有する患者」を除外基準のとおり定義し、除外した。その結果、子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験において、重篤な不正出血・貧血は認められなかった。

以上を踏まえ、重篤な不正出血の発現リスクを最小化するため、「高度の子宮腫大又は重度の貧血のある患者」を「禁忌」に設定した。

一方、「重度の貧血の既往を有する患者」は、先発医薬品の子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験に組入れられなかったものの、貧血の状態が一定程度まで回復した後に臨床試験に組み入れられた症例では、重度の貧血が発現しなかったことを考慮し、「禁忌」には設定しなかった。

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する項目」の項（1）9.1.1 参照

＜「禁忌」の判断の目安 ＞

先発医薬品の国内市販後（効能：子宮内膜症）において、重度の貧血を伴う重篤な不正出血が発現した症例、輸血を必要とした症例が報告されたことから、程度の重い月経や不正出血を有する患者および重度の貧血の合併または既往を有する患者では、不正出血が継続することで重度の貧血の発現あるいは増悪のリスクが懸念されるため、子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験（3 試験併合*および長期投与試験）では、被験者の安全性を考慮し、以下の患者を除外した。

「禁忌」に該当するか否かについては、下記の数値を目安とし、臨床症状を含む患者背景等も考慮の上、投与可否を判断すること。

＊：前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験

≪ 参考：先発医薬品の子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験の除外基準（子宮の大きさおよび貧血関連抜粋）≫

①子宮腺筋症による重度の貧血（ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満）の既往または合併を有する患者。
②Visit 1[a)] の血液学的検査の結果、ヘモグロビン値が 8.0g/dL 以上、11.0g/dL 未満であり、貧血の治療によっても Visit 2[b)] に 11.0g/dL 以上に復さない患者。
③同意取得日から Visit 2 までの経腟超音波断層法検査の結果、著しい子宮腫大（子宮体部の最大径 10cm 以上あるいは子宮筋層最大厚 4cm 以上）を有する患者。

a）Visit1：同意取得時

b）Visit2：割付登録前

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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、投与中に腫瘤が増大したり、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。［2.1 参照］

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。［2.4、11.1.1 参照］

・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。

8.5 本剤を長期投与する場合には以下の点に注意すること。

・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。

8.6 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。

［解説］

8.1 子宮内膜症は類似疾患との鑑別が困難なことがあり、本剤投与中に腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合には、悪性腫瘍等の類似疾患を有している可能性がある。本剤投与中の悪性腫瘍等の発見の遅れや増悪を避けるため、設定した。

8.2 子宮内膜症取扱い規約 [57] には、卵巣チョコレート嚢胞の悪性化について、以下のことが報告されている。

①卵巣チョコレート嚢胞が卵巣癌の発生母地となっている可能性が注目されている。

②卵巣癌検診の調査において卵巣チョコレート嚢胞と診断された患者の 0.72%*（46/6,398 例）に卵巣癌が発見されている。

③卵巣癌の合併率は年齢とともに高率となり、40 歳以上で 4%を超える。

④嚢胞の大きさ別の卵巣癌合併は嚢胞の長径が 4cm 以上でみられ、その合併率は嚢胞の長径が 10cm を超えると急増する。

従って、卵巣癌の発生を見逃さないために、卵巣チョコレート嚢胞を有する子宮内膜症患者では定期的に画像診断や腫瘍マーカー等の検査を行うことが必要と考えられる。

＊：卵巣チョコレート嚢胞と診断されていない女性では、0.012%（7/57,165 例）に卵巣癌が発見されたと報告 [58] されている。

8.3 先発医薬品（2mg/日）の有効性を評価した子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（4 試験**）において、投与終了時の全般改善度の改善率は、66.7%～90.0%であったが、少数例ながら悪化例も認められた。

また、前述の 4 試験のうち長期投与試験における全般改善度の改善率は、投与 24 週、投与 52 週で、それぞれ 72.5%、90.6%であり、効果は投与 52 週まで維持された。一方、少数例ではあるものの、24 週時に悪化している症例では、52 週時においても効果不十分であった。

以上のことから、本剤の効果が認められない場合に、漫然と投与されることを防ぐため、設定した。

＊＊：前期第Ⅱ相試験（投与期間：24 週間）、後期第Ⅱ相試験（投与期間：24 週間）、
非劣性試験（投与期間：24 週間）、長期投与試験（投与期間：52 週間）の 4 試験

8.4 先発医薬品の子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（5 試験 [a]）において、不正出血が 60.6%（320/528 例）認められ、貧血関連の事象（貧血、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少）を併発した症例が 4.0%（21/528 例）認められた。いずれも非重篤であり、投与中止例は 1.5%（8/528 例）であった。

また、先発医薬品の子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験のうち、二重盲検比較試験および長期投与試験の 2 試験において、出血の状況と貧血の発現率の関係を検討したところ、「通常の月経程度」以上の出血が連続 8 日以上認められた症例では、貧血の発現率が 18.2%（8/44 例）と高く、それ以外の症例では 1.8%（4/220 例）であった。

以上より、出血量が多く持続日数が長い場合には、貧血の発現に留意する必要があると考えられたことから、設定した。（子宮内膜症承認時）

その後、先発医薬品の国内市販後の副作用報告において、重篤な不正出血を発現した症例が集積され、中には輸血を要した症例も報告されていることから、「大量出血」および「輸血」に関する内容を追加記載した。（2013 年 5 月）

先発医薬品の「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能・効果追加にあたり、子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験の実施状況を踏まえ、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旨追加記載した。（効能・効果追加承認時）

・不正出血や貧血に対し、血液検査の実施又は処置を要する場合があることから、あらかじめ患者への説明を行い、投与中は患者の状態を注意深く観察する必要があると考えられたことから、設定した。

・先発医薬品の子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験では、貧血（ヘモグロビン値が 8.0g/dL 以上、11.0g/dL 未満）がある場合には、あらかじめ貧血の治療を行い、ヘモグロビン値が 11.0g/dL 以上の患者を組み入れた。その結果、当該臨床試験において、重篤な不正出血・貧血は認められなかった。

先発医薬品の国内市販後において集積された重篤な不正出血・貧血の副作用発現例は、全例が子宮腺筋症又は子宮筋腫を有する症例であり、子宮腺筋症又は子宮筋腫を有する患者において、本剤投与前に必要に応じて貧血の治療を行うことは有用であると考えられたことから、設定した。

・先発医薬品の子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（5 試験 [a]）において、子宮腺筋症または子宮筋腫を合併している症例の貧血関連の事象の発現率は 9.3%（18/194 例）であり、合併していない症例の貧血の発現率 0.9%（3/334 例）と比較し高い傾向が認められたため、設定した。

a：臨床薬理試験、前期Ⅱ相試験、後期Ⅱ相試験、非劣性試験、長期投与試験の 5 試験

先発医薬品ディナゲスト錠1mg子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（5試験[a]）
における貧血関連の事象発現率（子宮筋腫または子宮腺筋症の有無別）

合併の有無	評価対象例数	貧血	ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少	赤血球数減少	合計
		発現症例数（発現率）				
子宮筋腫･子宮腺筋症のいずれかあり	194	5 （2.6%）	16 （8.2%）	11 （5.7%）	10 （5.2%）	18 （9.3%）
子宮筋腫･子宮腺筋症のいずれもなし	334	1 （0.3%）	3 （0.9%）	3 （0.9%）	2 （0.6%）	3 （0.9%）
合計	528	6 （1.1%）	19 （3.6%）	14 （2.7%）	12 （2.3%）	21 （4.0%）

a：臨床薬理試験、前期Ⅱ相試験、後期Ⅱ相試験、非劣性試験、長期投与試験の 5 試験

8.5 ・本剤投与中は不正出血が持続的に認められる場合があるが、長期間にわたる持続的な出血は、子宮体癌等の悪性腫瘍に起因する場合もある。このような出血が認められる場合には、出血が悪性腫瘍等の類似疾患に起因するものではないことを確認する必要があるため、設定した。定期的に超音波検査、CT 検査、MRI 検査等の画像診断を行う等、患者の状態に十分注意し、必要に応じて細胞診等の病理学的検査を実施することを考慮することにより、悪性腫瘍等の発見が遅れないよう注意することが必要である。

・先発医薬品の子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験において、52 週を超える投与に関する検討が行われていないことから、52 週（1 年）を超えての投与は漫然と行うべきではないと考え、設定した。

なお、一般にエストロゲン低下作用を有する薬剤では、その作用の程度にもよるが、投与期間の延長により累積的に骨塩量が減少するおそれがある。先発医薬品の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）では、骨塩量の減少は少なく、長期投与試験（52 週間投与）においても累積的な減少はみられなかった。

8.6 本剤は卵巣機能抑制作用を有しており、血清中エストラジオール濃度を低下させることから、更年期障害様のうつ症状があらわれるおそれがある。先発医薬品の子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験において、うつ関連事象（うつ病、抑うつ気分）が 528 例中 6 例（1.1%）に認められ、その中で重度の症例も 1 例認められたことから設定した。

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する項目」の項（1）9.1.2 参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

9.1.3 最大骨塩量に達していない患者

本剤投与に際し、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。また、本剤投与中は、定期的に骨塩量検査を実施するなど患者の状態に十分注意し、治療上の有益性と骨密度減少のリスクを考慮した上で投与継続の可否を慎重に判断し、漫然と投与しないこと。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[59]。[9.7 参照]

[解説]

9.1.1 先発医薬品の子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験において、重篤な不正出血・貧血は認められなかったが、子宮内膜症の承認以降（国内市販後）の副作用報告において、子宮腺筋症または子宮筋腫を有する患者における重篤な不正出血・貧血発現例が集積され、慎重に投与する必要があると考えられたことから、設定した。（2009 年 1 月）

2009 年 1 月以降も、低頻度*ではあるものの、子宮腺筋症または子宮筋腫を有する患者における重篤な不正出血・貧血発現例が報告され、本剤投与中は大量出血に留意する必要があると考えられたことから、「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。（2013 年 5 月）

2016 年 12 月、先発医薬品の「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能・効果追加にあたり、子宮内膜症の承認以降（国内市販後）の副作用報告における重篤な不正出血・貧血症例の集積状況および子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験の実施状況を踏まえ、「高度の子宮腫大又は重度の貧血のある患者」を「禁忌」に設定した。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.4 参照）

＊：重篤な不正出血の発現率については、「Ⅷ. 8. 副作用」の項（1）11.1.1 参照

9.1.2 先発医薬品の子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験において、うつ関連事象（うつ病、抑うつ気分）が 528 例中 6 例（1.1%）に認められ、その中で重度の症例も 1 例認められたことから設定した。

類薬の GnRH アゴニストでは、投与中に血清中エストラジオール濃度が閉経期レベルに維持され、更年期障害様のうつ症状があらわれることがあり、その旨が使用上の注意に記載されている。本剤には卵巣機能抑制作用があり、本剤投与中も血清中エストラジオール濃度の低下が認められていることから、GnRH アゴニストと同様に更年期障害様のうつ症状があらわれる可能性が考えられる。

なお、プロゲスチン投与による副作用としてうつ状態が起こることが報告されていること、本剤投与中の血清中エストラジオール濃度の低下の程度は GnRH アゴニストよりは弱く、閉経期レベルを維持する程ではないことから、本剤投与中にみられるうつ症状は低エストロゲン状態に起因する更年期障害様のうつ症状の他に、本剤のプロゲステロン作用に基づくうつ症状の可能性も考えられる。

以下に重度のうつ病が認められた症例の詳細を示す。

うつ病発現例（先発医薬品のディナゲスト錠 1mg の子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験において報告された重度の 1 例）

性別 年齢	使用理由	投与量 投与期間	発現日	経過		転帰
女性 30 歳代	子宮内膜症	4mg/日 [a] 50 日	29 日目	投与 29 日目 投与 50 日目 中止 6 日後	うつ病、動悸、不眠症、不安、食欲減退、多汗症発現。 特にうつ病が著明であるため本剤中止。無処置。 上記すべての症状消失。	消失

a：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。

9.1.3 12～18 歳の子宮内膜症患者 111 例を対象とした海外提携会社が実施した海外臨床試験（VISADO 試験）において、ジエノゲスト（2mg/日）52 週間投与後、骨密度データが得られた 103 例の腰椎の骨密度変化率は–1.2±2.3%であった。投与前に比し、投与終了時に腰椎骨密度が低下した 73 例の腰椎骨密度変化率の平均値は–2.3%であった。そのうち 60 例の投与終了 6 ヵ月後の腰椎骨密度変化率は–0.6±2.4%であり、投与終了後には腰椎骨密度の部分的な回復を示し、60 例中 22 例で投与前値またはそれ以上まで腰椎骨密度が回復したと報告されている[59]。

以上を踏まえ、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。

なお、先発医薬品の子宮内膜症患者および子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験は、いずれの試験も「選択基準：20 歳以上」であったため、国内臨床試験において、これらの患者群への投与経験はない。

（2）腎機能障害患者

設定されていない

（3）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者 代謝能の低下により、本剤の作用が増強することがある。重度の肝機能障害患者は臨床試験では除外されている。

［解説］

9.3 本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝障害のある患者では代謝能の低下により、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。

（4）生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。[2.2、7. 参照]

[解説]

9.5 ラット（経口）およびウサギ（経口）を用いた生殖発生毒性試験において、催奇形作用は認められていないが、親世代動物で受胎阻害、流産および妊娠期間の延長、次世代動物で着床前および着床後胚死亡率の増加、生殖能障害等が認められている[60~64]。また、臨床試験では妊婦に対する使用経験はなく安全性は確立していない。

[参考] 挙児を希望する患者における本剤投与終了後の妊娠に関する情報

本剤投与終了後の妊娠については、先発医薬品の海外で実施された 2 つの臨床試験において、以下の報告がある。

1 年以上の不妊歴を有する子宮内膜症患者に本剤の 2mg/日を 6 ヵ月以上投与したとき、

①45 例中 20 例（44.4%）が投与終了後から 22 ヵ月以内に妊娠した。

②76 例中 23 例（30.3%）が投与終了後から平均 8.4 ヵ月以内に妊娠した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

[解説]

9.6 授乳期のラット（経口）において、本剤の乳汁中への移行が認められている[48]。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[9.1.3 参照]

[解説]

9.7 先発医薬品の国内臨床試験では、小児に対する使用経験がないため、安全性は確立されていない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

10.2 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 ［16.7.1 参照］	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 C_{max} 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。

［解説］

＜CYP3A4 阻害剤＞

in vitro 試験において、本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝され[52,53]、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、フルコナゾール等の CYP3A4 阻害剤が本剤の代謝を阻害することが確認された[65,66]。

また、健康成人女性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、先発医薬品 1mg とクラリスロマイシン 200mg を 1 回併用したとき、先発医薬品の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は先発医薬品 1mg 単独投与時に比し、それぞれ 1.20 倍、1.86 倍に上昇した[56]。

以上のことから、CYP3A4 阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。

＜CYP3A4 誘導剤＞

CYP3A4 で代謝される薬物の中には、CYP3A4 誘導剤との併用により血中濃度が低下することが知られているものがある[67]。主に CYP3A4 で代謝される本剤についても、CYP3A4 誘導剤との併用により血中濃度が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがあることから設定した。

＜卵胞ホルモン含有製剤＞

子宮内膜症はエストロゲン依存性の疾患であり、卵胞ホルモン含有製剤との併用により、本剤の治療効果が減弱する可能性があることから設定した。

＜黄体ホルモン含有製剤＞

本剤と同様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黄体ホルモン含有製剤との併用により、プロゲステロン作用が相加的に増強する可能性があることから設定した。

＜薬物代謝酵素（CYP）に及ぼす影響＞

ジエノゲストは、ヒトに先発医薬品 2mg を 1 日 2 回、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（100μmol/L）においても、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 活性をほとんど阻害しなかった[68, 69]。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な不正出血（頻度不明）、**重度の貧血**（頻度不明）

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。［2.4、8.4 参照］

11.1.2 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹、そう痒感等）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。

［解説］

11.1.1 先発医薬品の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、重篤な不正出血は認められなかったが、国内市販後の副作用報告において、子宮腺筋症または子宮筋腫を有する患者における重篤な不正出血発現例が集積され、慎重に投与する必要があると考えられたことから、「慎重投与」の項および「重大な副作用」の項を新設した。（2009 年 1 月）

2009 年 1 月以降の集積において、「大量出血」を発現し、輸血を要した症例が報告されたことから、「大量出血」および「輸血」に関する内容を追加記載した。（2013 年 5 月）

「「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する項目」の項（1）9.1.1 参照）および「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.4 参照

＊：臨床薬理試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、非劣性試験、長期投与試験の 5 試験

11.1.2 先発医薬品の国内市販後において、アナフィラキシーの報告が集積されたため、「重大な副作用」の項に追加記載した。併せて「禁忌」の項に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を追加記載した。

性別 年齢	使用理由 （アレルギー歴）	投与量 投与期間	経過		転帰
女性 30 歳代	子宮内膜症 （花粉症、アレルギー性鼻炎）	1 錠 （初回投与）	10:00 10:15 11:25 11:30 12:00 13:00	本剤 1 錠を初めて内服。 右眼瞼腫脹・発赤、呼吸困難感が出現。 救急外来受診。喘鳴（＋）。 酢酸リンゲル液 500mL×1、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 300mg×1、生理食塩水 100mL×1 を点滴静注。 点滴終了。 右眼瞼腫脹も軽快、呼吸困難症状の悪化もなく、軽快したため、本剤内服中止を指示し、帰宅可とした。	軽快

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
低エストロゲン症状	ほてり（20.6%）、頭痛	めまい、動悸	不眠、発汗、不安、抑うつ
子宮	不正出血（88.3%）	腹痛	
乳房		乳房緊満感、乳房痛	乳汁分泌
皮膚	外陰部かぶれ・かゆみ[注)]	ざ瘡	脱毛、皮膚乾燥
精神神経系		傾眠	いらいら感、片頭痛、しびれ感
過敏症		発疹等	そう痒感
肝臓		AST・ALT・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、便秘、下痢、胃部不快感、腹部膨満感	嘔吐、口内炎
血液		貧血	白血球減少
筋骨格系		背部痛、骨塩量低下、肩こり	関節痛
その他		倦怠感、体重増加、浮腫、疲労	発熱、コレステロール上昇、耳鳴、血糖値上昇

注）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。

［解説］

先発医薬品の子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（2 試験*1）および子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験（2 試験*2）に基づき、記載した。

＊1：第Ⅲ相二重盲検比較試験、第Ⅲ相長期投与試験の 2 試験

＊2：第Ⅲ相二重盲検比較試験、第Ⅲ相長期投与試験の 2 試験

◆副作用頻度一覧表　等

●副作用発現率一覧表：先発医薬品の国内臨床試験（子宮内膜症）および製造販売後調査

	子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験[a]（5 試験併合）	製造販売後調査[b]	合計
調査症例数	528	3146	3674
副作用発現症例数	409	1443	1852
副作用発現件数	1172	1831	3003
副作用発現症例率	77.46%	45.87%	50.41%

副作用等の種類[c]	発現症例数（発現率%）		
	国内臨床試験[a]	製造販売後調査[b]	合　計
感染症および寄生虫症	13　（　2.46）	1　（　0.03）	14　（　0.38）
膿疱性ざ瘡	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　子宮頚管炎	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　結膜炎	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　毛包炎	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　真菌感染	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　胃腸炎	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　歯肉炎	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　単純ヘルペス	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　腹膜炎	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　膿疱性皮疹	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　腟感染	2　（　0.38）	－	2　（　0.05）
外陰部炎	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　外陰部腟カンジダ症	3　（　0.57）	－	3　（　0.08）
＊　口腔ヘルペス	1　（　0.19）	1　（　0.03）	2　（　0.05）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2　（　0.38）	5　（　0.16）	7　（　0.19）
＊　乳房の良性新生物	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　境界悪性卵巣腫瘍	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　卵巣癌	－	2　（　0.06）	2　（　0.05）
＊　子宮平滑筋腫	1　（　0.19）	2　（　0.06）	3　（　0.08）
血液およびリンパ系障害	6　（　1.14）	37　（　1.18）	43　（　1.17）
貧血	6　（　1.14）	31　（　0.99）	37　（　1.01）
鉄欠乏性貧血	－	4　（　0.13）	4　（　0.11）
＊　赤血球増加症	－	2　（　0.06）	2　（　0.05）
出血性貧血	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）

＊　使用上の注意の記載から予測できない副作用

a：臨床薬理試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、非劣性試験、長期投与試験の 5 試験併合

b：使用成績調査および特定使用成績調査（再審査終了時の集計）

c：MedDRA/J ver 18.0

副作用等の種類[c]	発現症例数（発現率%）		
	国内臨床試験[a]	製造販売後調査[b]	合　計
免疫系障害	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　季節性アレルギー	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
内分泌障害	1　（　0.19）	1　（　0.03）	2　（　0.05）
＊　高プロラクチン血症	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　亜急性甲状腺炎	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
代謝および栄養障害	8　（　1.52）	2　（　0.06）	10　（　0.27）
糖尿病	1　（　0.19）	1　（　0.03）	2　（　0.05）
コントロール不良の糖尿病	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　食欲亢進	3　（　0.57）	－	3　（　0.08）
＊　食欲減退	4　（　0.76）	－	4　（　0.11）
精神障害	22　（　4.17）	74　（　2.35）	96　（　2.61）
不安	4　（　0.76）	4　（　0.13）	8　（　0.22）
＊　無感情	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　自殺既遂	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
抑うつ気分	1　（　0.19）	3　（　0.10）	4　（　0.11）
＊　うつ病	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
うつ病	5　（　0.95）	14　（　0.45）	19　（　0.52）
＊　摂食障害	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
初期不眠症	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
不眠症	4　（　0.76）	6　（　0.19）	10　（　0.27）
易刺激性	2　（　0.38）	16　（　0.51）	18　（　0.49）
＊　リビドー減退	2　（　0.38）	－	2　（　0.05）
＊　気力低下	3　（　0.57）	－	3　（　0.08）
＊　神経症	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　パニック障害	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
抑うつ症状	－	35　（　1.11）	35　（　0.95）
＊　感情不安定	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　精神障害	2　（　0.38）	－	2　（　0.05）
神経系障害	104　（　19.70）	112　（　3.56）	216　（　5.88）
＊　自律神経失調	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　意識レベルの低下	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
浮動性めまい	21　（　3.98）	24　（　0.76）	45　（　1.22）
体位性めまい	2　（　0.38）	－	2　（　0.05）
頭痛	72　（　13.64）	76　（　2.42）	148　（　4.03）
感覚鈍麻	3　（　0.57）	3　（　0.10）	6　（　0.16）
片頭痛	3　（　0.57）	2　（　0.06）	5　（　0.14）
＊　痙攣発作	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
傾眠	11　（　2.08）	7　（　0.22）	18　（　0.49）
＊　会話障害	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　振戦	1　（　0.19）	1　（　0.03）	2　（　0.05）
睡眠の質低下	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）

＊　使用上の注意の記載から予測できない副作用

a：臨床薬理試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、非劣性試験、長期投与試験の5試験併合

b：使用成績調査および特定使用成績調査（再審査終了時の集計）

c：MedDRA/J ver 18.0

副作用等の種類[c]	発現症例数（発現率%）		
	国内臨床試験[a]	製造販売後調査[b]	合計
眼障害	2 (0.38)	1 (0.03)	3 (0.08)
* 眼乾燥	1 (0.19)	−	1 (0.03)
* 眼脂	1 (0.19)	−	1 (0.03)
* 霧視	−	1 (0.03)	1 (0.03)
耳および迷路障害	5 (0.95)	1 (0.03)	6 (0.16)
耳鳴	3 (0.57)	1 (0.03)	4 (0.11)
回転性めまい	2 (0.38)	−	2 (0.05)
心臓障害	14 (2.65)	10 (0.32)	24 (0.65)
* 狭心症	1 (0.19)	−	1 (0.03)
* 不整脈	−	1 (0.03)	1 (0.03)
動悸	12 (2.27)	9 (0.29)	21 (0.57)
* 心室性期外収縮	1 (0.19)	−	1 (0.03)
血管障害	87 (16.48)	87 (2.77)	174 (4.74)
潮紅	−	1 (0.03)	1 (0.03)
* 末梢冷感	1 (0.19)	−	1 (0.03)
ほてり	86 (16.29)	87 (2.77)	173 (4.71)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (1.52)	5 (0.16)	13 (0.35)
* 息詰まり感	−	2 (0.06)	2 (0.05)
* 咳嗽	−	1 (0.03)	1 (0.03)
* 発声障害	1 (0.19)	−	1 (0.03)
* 呼吸困難	1 (0.19)	−	1 (0.03)
* 鼻出血	5 (0.95)	−	5 (0.14)
* 過換気	−	1 (0.03)	1 (0.03)
* 鼻閉	1 (0.19)	−	1 (0.03)
* 呼吸抑制	−	1 (0.03)	1 (0.03)
* アレルギー性鼻炎	1 (0.19)	−	1 (0.03)
胃腸障害	103 (19.51)	95 (3.02)	198 (5.39)
腹部不快感	16 (3.03)	4 (0.13)	20 (0.54)
腹部膨満	7 (1.33)	4 (0.13)	11 (0.30)
腹痛	1 (0.19)	7 (0.22)	8 (0.22)
下腹部痛	14 (2.65)	9 (0.29)	23 (0.63)
上腹部痛	15 (2.84)	6 (0.19)	21 (0.57)
アフタ性口内炎	1 (0.19)	−	1 (0.03)
* 呼気臭	−	1 (0.03)	1 (0.03)
* 口唇炎	1 (0.19)	−	1 (0.03)
* 慢性胃炎	1 (0.19)	−	1 (0.03)
便秘	21 (3.98)	7 (0.22)	28 (0.76)
下痢	12 (2.27)	5 (0.16)	17 (0.46)
消化不良	1 (0.19)	−	1 (0.03)
* 腸炎	1 (0.19)	−	1 (0.03)
* 胃腸障害	1 (0.19)	−	1 (0.03)

＊ 使用上の注意の記載から予測できない副作用

a：臨床薬理試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、非劣性試験、長期投与試験の 5 試験併合

b：使用成績調査および特定使用成績調査（再審査終了時の集計）

c：MedDRA/J ver 18.0

副作用等の種類[c]	発現症例数（発現率%）		
	国内臨床試験[a]	製造販売後調査[b]	合　計
胃腸障害　つづき			
＊　歯肉出血	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　痔核	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　麻痺性イレウス	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　口唇腫脹	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
悪心	35　（　6.63）	52　（　1.65）	87　（　2.37）
口内炎	2　（　0.38）	2　（　0.06）	4　（　0.11）
嘔吐	3　（　0.57）	1　（　0.03）	4　（　0.11）
＊　口の錯感覚	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
肝胆道系障害	－	11　（　0.35）	11　（　0.30）
肝機能異常	－	8　（　0.25）	8　（　0.22）
高ビリルビン血症	－	3　（　0.10）	3　（　0.08）
皮膚および皮下組織障害	60　（ 11.36）	52　（　1.65）	112　（　3.05）
ざ瘡	19　（　3.60）	5　（　0.16）	24　（　0.65）
脱毛症	2　（　0.38）	9　（　0.29）	11　（　0.30）
円形脱毛症	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　頭部粃糠疹	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
皮膚炎	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
アレルギー性皮膚炎	2　（　0.38）	－	2　（　0.05）
接触性皮膚炎	13　（　2.46）	－	13　（　0.35）
薬疹	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
皮膚乾燥	3　（　0.57）	1　（　0.03）	4　（　0.11）
湿疹	4　（　0.76）	－	4　（　0.11）
紅斑	1　（　0.19）	1　（　0.03）	2　（　0.05）
多汗症	5　（　0.95）	7　（　0.22）	12　（　0.33）
＊　多毛症	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　神経皮膚炎	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
寝汗	2　（　0.38）	3　（　0.10）	5　（　0.14）
丘疹	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
ばら色粃糠疹	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
そう痒症	3　（　0.57）	1　（　0.03）	4　（　0.11）
発疹	2　（　0.38）	19　（　0.60）	21　（　0.57）
全身性皮疹	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
蕁麻疹	5　（　0.95）	1　（　0.03）	6　（　0.16）
＊　後天性毛髪色素欠乏症	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
筋骨格系および結合組織障害	29　（　5.49）	24　（　0.76）	53　（　1.44）
関節痛	2　（　0.38）	6　（　0.19）	8　（　0.22）
背部痛	17　（　3.22）	4　（　0.13）	21　（　0.57）
＊　鼡径部痛	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
関節腫脹	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　筋骨格痛	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）

＊　使用上の注意の記載から予測できない副作用

a：臨床薬理試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、非劣性試験、長期投与試験の5試験併合

b：使用成績調査および特定使用成績調査（再審査終了時の集計）

c：MedDRA/J ver 18.0

副作用等の種類[c]	発現症例数（発現率%）		
	国内臨床試験[a]	製造販売後調査[b]	合　計
筋骨格系および結合組織障害　つづき			
＊　頚部痛	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　四肢痛	2　（　0.38）	－	2　（　0.05）
＊　関節リウマチ	2　（　0.38）	－	2　（　0.05）
＊　線維筋痛	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　筋骨格硬直	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
筋骨格硬直	6　（　1.14）	11　（　0.35）	17　（　0.46）
＊　四肢不快感	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
腎および尿路障害	2　（　0.38）	1　（　0.03）	3　（　0.08）
＊　頻尿	2　（　0.38）	1　（　0.03）	3　（　0.08）
＊　尿閉	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
生殖系および乳房障害	337　（ 63.83）	1162　（ 36.94）	1499　（ 40.80）
＊　無月経	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　乳房腫瘤	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
乳房痛	6　（　1.14）	6　（　0.19）	12　（　0.33）
乳房圧痛	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　子宮頚管ポリープ	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　子宮内膜増殖症	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　子宮内膜症	5　（　0.95）	－	5　（　0.14）
＊　線維嚢胞性乳腺疾患	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
乳汁漏出症	3　（　0.57）	2　（　0.06）	5　（　0.14）
＊　過少月経	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
閉経期症状	－	3　（　0.10）	3　（　0.08）
＊　月経過多	15　（　2.84）	－	15　（　0.41）
＊　月経遅延	2　（　0.38）	－	2　（　0.05）
＊　不規則月経	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
不正子宮出血	320　（ 60.61）	1144　（ 36.36）	1464　（ 39.85）
乳頭痛	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　卵巣嚢胞	1　（　0.19）	1　（　0.03）	2　（　0.05）
＊　卵巣嚢胞破裂	－	3　（　0.10）	3　（　0.08）
＊　卵巣腫大	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　陰部そう痒症	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
陰部そう痒症	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　子宮肥大	2　（　0.38）	－	2　（　0.05）
＊　子宮出血	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　子宮ポリープ	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　外陰腟乾燥	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　消退出血	1　（　0.19）	1　（　0.03）	2　（　0.05）
乳房不快感	25　（　4.73）	9　（　0.29）	34　（　0.93）
＊　子宮頚部出血	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）

＊　使用上の注意の記載から予測できない副作用

a：臨床薬理試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、非劣性試験、長期投与試験の5試験併合

b：使用成績調査および特定使用成績調査（再審査終了時の集計）

c：MedDRA/J ver 18.0

副作用等の種類[c]	発現症例数（発現率%）		
	国内臨床試験[a]	製造販売後調査[b]	合　計
生殖系および乳房障害　つづき			
＊　腺筋症	－	3　（　0.10）	3　（　0.08）
＊　外陰腟そう痒症	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
外陰腟そう痒症	6　（　1.14）	－	6　（　0.16）
＊　性器分泌物	3　（　0.57）	－	3　（　0.08）
＊　卵巣腫瘤	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　乳房障害	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　腟びらん	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　外陰腟痛	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
一般・全身障害および投与部位の状態	42　（　7.95）	43　（　1.37）	85　（　2.31）
＊　胸部不快感	1　（　0.19）	1　（　0.03）	2　（　0.05）
＊　胸痛	1　（　0.19）	1　（　0.03）	2　（　0.05）
顔面浮腫	1　（　0.19）	2　（　0.06）	3　（　0.08）
疲労	6　（　1.14）	1　（　0.03）	7　（　0.19）
＊　異常感	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　冷感	1　（　0.19）	2　（　0.06）	3　（　0.08）
熱感	2　（　0.38）	－	2　（　0.05）
倦怠感	20　（　3.79）	22　（　0.70）	42　（　1.14）
浮腫	6　（　1.14）	5　（　0.16）	11　（　0.30）
末梢性浮腫	4　（　0.76）	6　（　0.19）	10　（　0.27）
疼痛	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
発熱	4　（　0.76）	3　（　0.10）	7　（　0.19）
＊　口渇	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　投与部位疼痛[d]	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　異物感	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　疾患再発[e]	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
臨床検査	103　（　19.51）	58　（　1.84）	161　（　4.38）
＊　活性化部分トロンボプラスチン時間延長	10　（　1.89）	－	10　（　0.27）
＊　活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5　（　0.95）	4　（　0.13）	9　（　0.24）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3　（　0.57）	2　（　0.06）	5　（　0.14）
血中ビリルビン増加	3　（　0.57）	4　（　0.13）	7　（　0.19）
＊　血中コレステロール減少	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
血中コレステロール増加	5　（　0.95）	－	5　（　0.14）
＊　血中コルチコトロピン増加	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　血中コルチゾール増加	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　血中クレアチニン増加	1　（　0.19）	1　（　0.03）	2　（　0.05）
＊　血中フィブリノゲン減少	1　（　0.19）	1　（　0.03）	2　（　0.05）
＊　血中フィブリノゲン増加	4　（　0.76）	－	4　（　0.11）

＊　使用上の注意の記載から予測できない副作用

a：臨床薬理試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、非劣性試験、長期投与試験の5試験併合

b：使用成績調査および特定使用成績調査（再審査終了時の集計）

c：MedDRA/J ver 18.0

d：プラセボ点鼻薬による投与部位疼痛

e：パニック障害の再発

副作用等の種類[c]	発現症例数（発現率%）		
	国内臨床試験[a]	製造販売後調査[b]	合　計
臨床検査　つづき			
＊　血中乳酸脱水素酵素減少	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
血中乳酸脱水素酵素増加	1　（　0.19）	1　（　0.03）	2　（　0.05）
血中エストロゲン減少	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　血中カリウム増加	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　血中尿素減少	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　血中尿酸増加	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
体温上昇	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　フィブリン分解産物増加	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9　（　1.70）	8　（　0.25）	17　（　0.46）
＊　尿中ブドウ糖陽性	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
ヘマトクリット減少	14　（　2.65）	－	14　（　0.38）
＊　ヘマトクリット増加	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
ヘモグロビン減少	19　（　3.60）	1　（　0.03）	20　（　0.54）
＊　ヘモグロビン増加	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　高比重リポ蛋白減少	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
高比重リポ蛋白増加	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　眼圧上昇	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　低比重リポ蛋白減少	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
低比重リポ蛋白増加	2　（　0.38）	－	2　（　0.05）
＊　プラスミノーゲン増加	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　血小板数減少	2　（　0.38）	－	2　（　0.05）
＊　プロトロンビン時間延長	4　（　0.76）	－	4　（　0.11）
赤血球数減少	12　（　2.27）	－	12　（　0.33）
＊　赤血球数増加	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　子宮頚部スミア異常	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　体重減少	7　（　1.33）	1　（　0.03）	8　（　0.22）
体重増加	23　（　4.36）	16　（　0.51）	39　（　1.06）
白血球数減少	5　（　0.95）	4　（　0.13）	9　（　0.24）
＊　白血球数増加	4　（　0.76）	2　（　0.06）	6　（　0.16）
骨密度減少	11　（　2.08）	12　（　0.38）	23　（　0.63）
＊　オステオカルシン増加	1　（　0.19）	－	1　（　0.03）
＊　糖鎖抗原125増加	10　（　1.89）	2　（　0.06）	12　（　0.33）
＊　糖鎖抗原19－9増加	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
＊　血小板数増加	3　（　0.57）	1　（　0.03）	4　（　0.11）
尿中N－テロペプチド増加	6　（　1.14）	－	6　（　0.16）
＊　血中アルカリホスファターゼ減少	3　（　0.57）	－	3　（　0.08）
尿中ピリジノリン増加	4　（　0.76）	－	4　（　0.11）
肝酵素上昇	－	1　（　0.03）	1　（　0.03）
尿中デオキシピリジノリン増加	2　（　0.38）	－	2　（　0.05）

＊　使用上の注意の記載から予測できない副作用

a：臨床薬理試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、非劣性試験、長期投与試験の5試験併合

b：使用成績調査および特定使用成績調査（再審査終了時の集計）

c：MedDRA/J ver 18.0

●副作用発現率一覧表：先発医薬品の国内臨床試験（子宮腺筋症）

	子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験[a] （4 試験併合）
調査症例数	316
副作用発現症例数	311
副作用発現件数	555
副作用発現症例率	98.4%

副作用の種類[b]	発現症例数（発現率）
感染症および寄生虫症	9 （2.8%）
膀胱炎	2 （0.6%）
陰部ヘルペス	2 （0.6%）
外陰部炎〔外陰部かぶれ〕	2 （0.6%）
細菌性膣炎	2 （0.6%）
胃腸炎	1 （0.3%）
耳下腺炎	1 （0.3%）
外陰部膣カンジダ症	1 （0.3%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 （1.3%）
子宮平滑筋腫	4 （1.3%）
血液およびリンパ系障害	12 （3.8%）
貧血	11 （3.5%）
鉄欠乏性貧血	1 （0.3%）
内分泌障害	1 （0.3%）
バセドウ病	1 （0.3%）
精神障害	13 （4.1%）
不眠症	7 （2.2%）
抑うつ気分	2 （0.6%）
易刺激性〔いらいら感〕	2 （0.6%）
リビドー減退	1 （0.3%）
気分動揺	1 （0.3%）
抑うつ症状	1 （0.3%）
神経系障害	22 （7.0%）
頭痛	13 （4.1%）
浮動性めまい	4 （1.3%）
傾眠	2 （0.6%）
自律神経失調	1 （0.3%）
感覚鈍麻	1 （0.3%）
振戦	1 （0.3%）

a：子宮腺筋症患者を対象とした前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、長期投与試験の4試験

b：MedDRA/J ver. 18.0

〔 〕内の表記：添付文書にて記載している副作用名

副作用の種類[b]	発現症例数（発現率）
耳および迷路障害	3　(0.9%)
回転性めまい	3　(0.9%)
心臓障害	4　(1.3%)
動悸	4　(1.3%)
血管障害	21　(6.6%)
ほてり	20　(6.3%)
潮紅	1　(0.3%)
末梢冷感	1　(0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1　(0.3%)
息詰まり感	1　(0.3%)
胃腸障害	28　(8.9%)
悪心	9　(2.8%)
便秘	4　(1.3%)
下痢	4　(1.3%)
腹部不快感	2　(0.6%)
下腹部痛	2　(0.6%)
上腹部痛	2　(0.6%)
口内炎	2　(0.6%)
腹部膨満	1　(0.3%)
裂肛	1　(0.3%)
消化不良	1　(0.3%)
胃食道逆流性疾患	1　(0.3%)
痔核	1　(0.3%)
軟便	1　(0.3%)
皮膚および皮下組織障害	21　(6.6%)
ざ瘡	4　(1.3%)
湿疹	4　(1.3%)
蕁麻疹	4　(1.3%)
脱毛症	3　(0.9%)
接触性皮膚炎〔外陰部かぶれ〕	3　(0.9%)
多汗症	3　(0.9%)
寝汗	1　(0.3%)
痒疹	1　(0.3%)
そう痒感	1　(0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	3　(0.9%)
筋骨格硬直〔肩こり〕	3　(0.9%)
腎および尿路障害	2　(0.6%)
頻尿	2　(0.6%)

b ：MedDRA/J ver. 18.0
〔 〕内の表記：添付文書にて記載している副作用名

副作用の種類[b]	発現症例数（発現率）
生殖系および乳房障害	308（97.5%）
不正子宮出血〔不正出血〕	306（96.8%）
閉経期症状	7（2.2%）
乳房不快感〔乳房緊満感〕	6（1.9%）
月経過多	4（1.3%）
卵巣嚢胞	3（0.9%）
乳房痛	2（0.6%）
子宮頚管ポリープ	2（0.6%）
外陰腟そう痒症〔外陰部かぶれ〕	2（0.6%）
性交困難	1（0.3%）
乳汁漏出症	1（0.3%）
不規則月経	1（0.3%）
希発月経	1（0.3%）
陰部そう痒症〔外陰部かぶれ〕	1（0.3%）
子宮ポリープ	1（0.3%）
一般・全身障害および投与部位の状態	22（7.0%）
倦怠感	11（3.5%）
浮腫	8（2.5%）
発熱	2（0.6%）
胸痛	1（0.3%）
悪寒	1（0.3%）
冷感	1（0.3%）
空腹	1（0.3%）
末梢性浮腫	1（0.3%）
臨床検査	16（5.1%）
血中ビリルビン増加	6（1.9%）
肝機能検査異常	3（0.9%）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2（0.6%）
ヘモグロビン減少	2（0.6%）
体重増加	2（0.6%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.3%）
血中カリウム増加	1（0.3%）

b：MedDRA/J ver. 18.0
〔 〕内の表記：添付文書にて記載している副作用名

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

［解説］

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。平成 8 年 3 月 27 日付の日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に基づき記載した。

ジエノゲスト OD 錠 1mg「モチダ」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 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。

14.1.3 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.4 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

［解説］

14.1.1 PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。平成 8 年 3 月 27 日付の日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に基づき記載した。

14.1.2 口腔内崩壊錠としての注意点を記載した。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。

14.1.3 口腔内崩壊錠としての注意点を記載した。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よう指導すること。

14.1.4 寝たままの状態では、水なしで服用させないよう指導すること。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ－1　安全性薬理試験 [70]

項　目		動物種	例　数	投与方法	結　果
一般症状および行動		ラット	6	単回経口	3、10、30mg/kg で影響なし
心血管系に及ぼす影響	心筋活動電位	モルモット	6	*in vitro*	10^{-7}～10^{-5}mol/L で影響なし 10^{-4}mol/L で APD_{50} の約 7%の短縮、APD_{90} の約 10%の延長
	循環系に及ぼす影響	カニクイザル	4	単回経口	3、10、30mg/kg で血圧、心拍数、心電図 PR 間隔、QRS 幅および QTc に影響なし
呼吸系に及ぼす影響		ラット	6	単回経口	3、10、30mg/kg で呼吸数に影響なし 10、30mg/kg で換気量の減少
中枢神経系に及ぼす影響		ラット	6～10	単回経口	ペントバルビタール睡眠、自発運動量、電撃およびペンチレンテトラゾール誘発による痙攣閾値、正常体温、鎮痛作用について 3、10、30mg/kg で影響なし。
腸管に及ぼす影響		ラット	6	単回経口	3、10、30mg/kg で腸管輸送能に影響なし
尿中電解質排泄に及ぼす影響		ラット	6	単回経口	3、10、30mg/kg で影響なし
自律神経系（回腸、輸精管、子宮）に及ぼす影響		ラット モルモット ウサギ	4	*in vitro*	ウサギ回腸の自動運動、モルモット回腸のアセチルコリン、ヒスタミンおよび塩化バリウムによる収縮、ラット輸精管の電気刺激収縮およびラット子宮のオキシトシン収縮について、10^{-7}～10^{-5}mol/L で影響なし。 ジエノゲストは 10^{-4}mol/L では、ウサギ回腸、モルモット回腸およびラット子宮での収縮を抑制し、ラット輸精管の電気刺激収縮を増強した。

(3) その他の薬理試験

表Ⅸ－2　副次的薬理試験 [71~78]

項　目		使用動物	例数	投与方法	結　果
骨代謝に及ぼす影響	破骨細胞の分化	正常ヒト 破骨前駆細胞	－	*in vitro*	10^{-7}～10^{-5}mol/L で影響なし
	破骨細胞による骨吸収	ラット骨由来の 破骨細胞画分	－	*in vitro*	10^{-8}～10^{-6}mol/L で影響なし
	骨芽細胞の分化	正常ヒト骨芽細胞	－	*in vitro*	10^{-7}～10^{-5}mol/L で影響なし
	間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化	正常ヒト間葉系 幹細胞	－	*in vitro*	10^{-7}～10^{-5}mol/L で影響なし
性ホルモン結合グロブリン（SHBG）に対する結合		ヒト SHBG	－	*in vitro*	IC_{50} は 9.5×10^{-7}mol/L
血液凝固系因子に及ぼす影響	血小板凝集能および血液凝固時間	ラット	4	*in vitro*	10^{-6}～10^{-5}mol/L で影響なし
	血小板凝集能および血液凝固時間	ラット	5	単回経口	1、10mg/kg で影響なし
	出血時間	ラット	7	反復経口	10mg/kg で影響なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅸ－3　単回投与毒性試験 [79]

動物種	投与量	投与経路	LD_{50}値	概略の致死量	主な所見
マウス（雌雄）	0、2g/kg	経口	＞2g/kg	＞2g/kg	雌雄：一過性の摂餌抑制
ラット（雌雄）	0、2g/kg	経口	＞2g/kg	＞2g/kg（雄）、2g/kg（雌）	雄：摂餌抑制に伴う体重増加抑制 雌:10 例中 1 例死亡（投与後 11 日、死因不明、10 日目まで一般状態、体重および摂餌量に何ら異常なし、胸線の出血および肺のうっ血あり）;一過性の摂餌抑制
イヌ（雌）	1、2g/kg	経口	－	＞2g/kg	2g/kg 群の 1 例で血中 GPT 上昇（投与後 7 日）、胆嚢萎縮

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ－4　反復投与毒性試験 [80~85]

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット（雌）	91日間	経口	0、0.3、1、3、30	3	30mg/kg：脱毛、摂餌抑制を伴う体重増加抑制、血小板数・フィブリノーゲン量の増加、中性脂肪・総たん白質・アルブミン・α_1-グロブリン分画の増加、総コレステロール・リン脂質の減少、肝臓重量の増加
イヌ（雌）	91日間	経口	0、0.03、0.3、3	＜0.03	≧0.03mg/kg：フィブリノーゲン量の増加傾向、乳腺（腺房）の増生 3mg/kg：網赤血球数の増加を伴う軽度な貧血
サル（雌）	91日間	経口	0、0.1、1、10	0.1	≧1mg/kg：フィブリノーゲン量の増加、プラスミノーゲン活性の上昇 10mg/kg：グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）活性の上昇傾向
ラット（雌）	6ヵ月間	経口	0、0.1、1、10	1	10mg/kg:脱毛、摂餌抑制を伴う体重増加抑制、フィブリノーゲン量の増加傾向、プロトロンビン時間の延長、高比重リポたん白（HDL）-コレステロール・アルブミン/グロブリン比の減少、総コレステロールの減少傾向、肝臓比重量の増加
ラット（雌）	52週間	経口	0、0.1、1、10	1	10mg/kg：フィブリノーゲン量の増加、プロトロンビン時間の延長、アルブミン・総コレステロール・リン脂質の減少、中性脂肪・遊離脂肪酸の増加、肝臓比重量の増加傾向、虎斑状好塩基性変異肝細胞巣および門脈周囲脂肪沈着の増加
サル（雌）	52週間	経口	0、0.1、0.3、1、10	0.1	≧0.3mg/kg:フィブリノーゲン量の増加、プラスミノーゲン活性の上昇 10mg/kg：グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）活性の上昇

（3）遺伝毒性試験 [86)]

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験およびマウスにおける小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった。

（4）がん原性試験 [87, 88)]

マウス（雌雄）およびラット（雌）を用いて 104 週間経口投与がん原性試験を実施した。雌マウスで子宮内膜間質ポリープ（良性）、雄マウスで悪性リンパ腫および下垂体腺腫（良性）の増加が認められた。ラットではジエノゲスト投与による腫瘍性病変の増加は認められなかった。

雌雄マウスで認められた腫瘍性病変は、いずれもマウスで認められる芳香化されたジエノゲストの代謝物（M5）のエストロゲン作用に起因する変化と推察された。M5 はげっ歯類でその存在が確認されたが、ヒト※では血中および尿中のいずれにも検出されなかった。

※「Ⅶ. 6. 代謝」の項（4）及び「Ⅶ. 6. 排泄」の項参照

（5）生殖発生毒性試験

1）ラット妊娠前投与試験（投与量：0、1、3、10mg/kg/日）[60)]

雌親動物では、一般状態、体重および摂餌量等に薬物投与による影響が認められなかったが、10mg/kg 投与により発情回数の減少、着床数の減少傾向および受胎率の低下傾向が認められた。胎児では、10mg/kg 投与により胎盤重量の増加、生存胎児数の減少傾向、着床前および着床後胚死亡率の増加傾向が認められた。したがって、親世代動物に対する一般毒性学的影響に関する無毒性量は 10mg/kg/日以上、親世代動物の生殖に及ぼす影響および次世代動物の発生に及ぼす影響に関する無毒性量は 3mg/kg/日と推定された。

2）ラット妊娠初期投与試験（投与量：0、0.1、1、10mg/kg/日）[61)]

母獣では、10mg/kg 投与により受胎阻害（全例）、投与期間中および妊娠期間中の摂餌抑制および体重増加抑制が認められた。胎児では、1mg/kg 投与により着床後胚死亡率の増加、生存胎児（雌）体重の抑制、着床前胚死亡率、吸収・死亡胚数および胎盤重量の増加傾向、骨化遅延（仙尾椎骨化数および前肢基節骨数の減少、中手骨、中足骨および前後肢の末節骨の減少傾向）が認められた。したがって、親世代動物に対する一般毒性学的影響および生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 1mg/kg/日、次世代動物の発生に及ぼす影響に関する無毒性量は 0.1mg/kg/日と推定された。

3）ラット器官形成期投与試験（投与量：0、0.3、1、3mg/kg/日）[62)]

母獣（F_0）では、1mg/kg 以上の投与により摂餌抑制を伴う体重増加抑制が認められた。胎児（F_1）では、3mg/kg 投与によっても外表奇形は認められず、内臓異常および骨格奇形の出現率においても薬物投与による影響は認められなかった。出生児（F_1、F_2）では、ジエノゲスト投与による影響は認められなかった。

したがって、親世代動物に対する一般毒性学的無毒性量は 0.3mg/kg/日、親世代動物の生殖に関する無毒性量は 3mg/kg/日以上、次世代および次々世代動物の発生に関する無毒性量は 3mg/kg/日以上と推定された。

4）ウサギ器官形成期投与試験（投与量：0、0.3、1、3mg/kg/日）[63)]

母獣では、3mg/kg 投与により流産および外陰部出血がみられた動物数の増加傾向、摂餌抑制を伴う体重減少、吸収胚のみを有する母獣の増加が認められた。胎児では、3mg/kg 投与により着床後胚死亡率の増加、生存胎児数の減少および生存胎児体重の抑制傾向が認められたが、ジエノゲストの催奇形作用は認められなかった。したがって、親世代動物に対する一般毒性学的無毒性量、親世代動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量および次世代動物の発生に関する無毒性量はいずれも 1mg/kg/日と推定された。

5）ラット周産期および授乳期投与試験（投与量：0、0.1、0.3、1mg/kg/日）[64)]

母獣（F_0）では、1mg/kg 投与により摂餌抑制を伴う体重増加抑制、妊娠期間の延長が認められた。出生児（F_1）では、1mg/kg 群で体重増加抑制（3 週齢時）、発情回数の減少傾向、交尾率（雌）および受胎率（雌雄）の低下傾向が認められた。また、1mg/kg 群で小型の卵巣、閉鎖卵胞の増加および黄体数減少の出現率の増加ならびに下垂体重量の増加が認められた。

母獣（F_1）では、0.3mg/kg 以上の群で着床数の減少および妊娠期間中の体重増加抑制、1mg/kg 群で妊娠期間の延長が認められた。出生児（F_2）では、1mg/kg 群で出生児数の減少および出生率の減少傾向が認められた。

したがって、親世代動物に対する一般毒性学的無毒性量は 0.3mg/kg/日、親世代動物の生殖に関する無毒性量は 0.3mg/kg/日、次世代動物の発生に関する無毒性量は 0.1mg/kg/日、次々世代動物の発生に関する無毒性量は 0.3mg/kg/日と推定された。

（6）局所刺激性試験

該当資料なし

（7）その他の特殊毒性

抗原性試験 [89)]

モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー反応およびマウスーラット異種受動的皮膚アナフィラキシー反応はいずれも陰性であり、ジエノゲストに抗原性はないものと推察された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：**ジエノゲスト錠** 1mg「**モチダ**」　　：処方箋医薬品[注)]

ジエノゲスト OD **錠** 1mg「**モチダ**」：処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ジエノゲスト：該当しない

2. 有効期間

ジエノゲスト錠 1mg「**モチダ**」　　有効期間：3 年

ジエノゲスト OD **錠** 1mg「**モチダ**」　有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

ジエノゲスト錠 1mg「**モチダ**」

20. 取扱上の注意 PTP シートからの取り出し後は、遮光して保存すること。

[解説]

光により、類縁物質の総量が増加する場合がある

「Ⅳ. 6 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

ジエノゲスト OD **錠** 1mg「**モチダ**」

20. 取扱上の注意 アルミピロー包装開封後は、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。

＃5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

患者向け指導箋：有り（「XIII.備考」参照）

（参考）持田製薬株式会社の先発医薬品情報提供サイト（患者用）：

http://www.mochida.co.jp/naimakusho/（2021年3月9日　アクセス）

http://www.mochida.co.jp/naimakusho/sp/（スマホ版：2021年3月9日　アクセス）

その他の患者用資材：患者指導箋「ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」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」（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）「Ⅰ．概要に関する項目」「XⅢ．その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品：ディナゲスト錠1mg、ディナゲストOD錠1mg

一物二名称：該当しない

同　効　薬：ジドロゲステロン、ノルゲストレル・エチニルエストラジオール、ドロスピレノン・エチニルエストラジオールベータデクス、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール、ダナゾール、ブセレリン酢酸塩、酢酸ナファレリン、ゴセレリン酢酸塩、リュープロレリン酢酸塩

7. 国際誕生年月日

2007年10月31日(日本)

＃8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」	ジエノゲストOD錠 1mg「モチダ」
製造販売承認年月日	2017年2月15日	2017年2月15日
製造販売一部変更承認年月日	2021年3月24日 （効能・効果の追加）	2021年3月24日 （効能・効果の追加）
承認番号	22900AMX00385000	22900AMX00439000
薬価基準収載年月日	2017年6月16日	2017年6月16日
販売開始年月日	2017年6月16日	2017年6月16日

＃9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

＜効能又は効果追加＞

子宮腺筋症に伴う疼痛の改善　　2021年3月24日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJ コード）	HOT(9 桁) 番号	レセプト 電算処理 システム用 コード
ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」	2499010F1120	2499010F1120	125451801	622545101
ジエノゲスト OD 錠 1mg「モチダ」	2499010F2046	2499010F2046	125452501	622545201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

＃1. 引用文献

1）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」安定性試験
2）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：ジエノゲスト OD 錠 1mg「モチダ」安定性試験
3）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：溶出試験
4）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：第 I 相試験－単回投与試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.6.3）
5）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：第 I 相試験－反復投与試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.6.3）
6）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：第 I 相試験－反復投与追加試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.6.3）
7）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：前期第Ⅱ相試験－子宮内膜症患者における有効性および安全性の検討－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 5.3.5.1-1）
8）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：海外第Ⅱ相試験－子宮内膜症患者における有効性の用量反応関係の検証および安全性の検討－（2007 年 10 月 19 日承認、 CTD 5.3.5.1-4）
9）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：後期第Ⅱ相試験－無作為化並行用量反応試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD CTD 5.3.5.1-2）
10）百枝幹雄 他：薬理と治療. 2007；35（7）：769-783
11）原田 省 他：薬理と治療. 2008；36（2）：129-140
12）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：第Ⅲ相試験－非劣性試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 5.3.5.1-3）
13）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.6.8）
14）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：子宮腺筋症患者を対象とした前期第Ⅱ相試験（2016 年 12 月 2 日承認、CTD 5.3.5.1.1）
15）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：子宮腺筋症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（2016 年 12 月 2 日承認、CTD 5.3.5.1.2）
16）大須賀 穣 他：薬理と治療. 2017；45（6）：907-920
17）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：子宮腺筋症患者を対象とした第Ⅲ相試験（2016 年 12 月 2 日承認、CTD 5.3.5.1.3）
18）Osuga, Y. et al.：Fertil. Steril. 2017；108（4）：673-678（PMID：28911934）
19）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：子宮腺筋症患者を対象とした長期投与試験（2016 年 12 月 2 日承認、CTD 5.3.5.2.2）
20）Osuga, Y. et al.：J. Obstet. Gynaecol. Res. 2017；43（9）：1441-1448（PMID：28737239）
21）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ヒトプロゲステロン受容体に対する結合能の検討－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）
22）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ヒトエストロゲン受容体に対する結合能の検討－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）
23）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ヒトアンドロゲン受容体に対する結合能の検討－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）
24）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ヒトグルココルチコイド受容体に対する結合能の検討－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）

25）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.2）
26）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.2）
27）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）
28）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）
29）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.2）
30）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）
31）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ウサギ子宮腺の発達に及ぼす影響（McPhail 試験）－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）
32）Irahara, M. et al.：Reprod. Med. Biol. 2007；6（4）：223-228
33）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ラットを用いたアンドロゲン作用の検討－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.3）
34）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.3）
35）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.3）
36）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－反復経口投与によるサルの生殖内分泌に及ぼす影響－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）
37）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：臨床薬理試験－健康成人女性におけるホルモン動態試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.6.5）
38）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.2）
39）Sasagawa, S. et al.：J. Endocrinol. Invest. 2008；31（7）：636-641（PMID：18787383）
40）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）
41）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）
42）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ヒト子宮内膜間質細胞の増殖に及ぼす影響－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）
43）Fu, L. et al.：Fertil. Steril. 2008；89（Suppl 3）：1344-1347（PMID：17511992）
44）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.7.2.2）
45）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：生物学的同等性試験
46）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：海外臨床薬物動態試験－健康成人男性における生物学的利用率の検討－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.7.6.1）
47）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬物動態試験－組織分布試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.4）
48）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬物動態試験－乳汁移行性の検討－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.6）

49）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬物動態試験－ヒト血漿たん白結合（1）－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.4）
50）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬物動態試験－ヒト血漿たん白結合（2）－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.2.2）
51）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬物動態試験－ヒトにおける推定代謝経路－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.4、CTD 5.3.3.1-1、CTD 5.3.3.1-2、CTD 5.3.3.1-3、CTD 5.3.3.4）
52）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬物動態試験－代謝に関与する CYP 分子種の検討（1）－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.5）
53）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬物動態試験－代謝に関与する CYP 分子種の検討（2）－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.5）
54）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－代謝物のヒトステロイドホルモン受容体に対する結合能の検討－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）
55）Hobe, G. et al.：Dienogest －Präklinik und klinik eines neuen gestagens－（Teichmann, A.T., ed），Walter de Gruyter, 105-117（1995）
56）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：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－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.6.4）
57）日本産科婦人科学会：子宮内膜症取扱い規約第 2 部治療編・診療編, 金原出版, 91-93（2010）
58）小林 浩：産婦人科の実際. 2005；54（4）：677-682
59）Ebert, A. D. et al.：J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2017；30（5）：560-567（PMID：28189702）
60）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－ラットにおける妊娠前投与試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 4.2.3.5.1-6）
61）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－ラットにおける妊娠初期投与試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 4.2.3.5.1-7）
62）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－ラットにおける胎児の器官形成期投与試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 4.2.3.5.2-2）
63）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 4.2.3.5.2-4）
64）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－ラットにおける周産期および授乳期投与試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 4.2.3.5.3-2）
65）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬物動態試験－ジエノゲストの代謝に対する他剤の影響（1）－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.7）
66）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬物動態試験－ジエノゲストの代謝に対する他剤の影響（2）－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.7）
67）大森 栄：月刊薬事. 2000；42（4）：939-946
68）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬物動態試験－CYP 分子種に対する阻害作用の検討（1）－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.7）
69）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬物動態試験－CYP 分子種に対する阻害作用の検討（2）－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.7）
70）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：安全性薬理試験（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.4）
71）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ヒト破骨細胞の分化に及ぼす影響－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.3）
72）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ラット骨吸収に及ぼす影響－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.3）
73）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ヒト骨芽細胞の分化に及ぼす影響－（2007 年

10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.3）

74）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ヒト間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化に及ぼす影響－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.3）

75）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ヒト性ホルモン結合グロブリンに対する結合能の検討－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.3）

76）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ラット血小板凝集および血液凝固時間に及ぼす影響（*in vitro*）－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.3）

77）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－単回経口投与によるラット血小板凝集および血液凝固時間に及ぼす影響－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.3）

78）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：薬理試験－ラット出血時間に及ぼす影響－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.3）

79）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－単回投与毒性試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.6.2）

80）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－雌ラットにおける 91 日間経口投与毒性試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.6.3）

81）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－雌ラットにおける 6 箇月間経口投与毒性試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.6.3）

82）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－雌ラットにおける 52 週間経口投与毒性試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.6.3）

83）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－雌イヌにおける 91 日間経口投与毒性試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.6.3）

84）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－雌サルにおける 91 日間経口投与毒性試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.6.3）

85）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－雌サルにおける 52 週間経口投与毒性試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.6.3）

86）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－遺伝毒性試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.6.4）

87）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－マウスがん原性試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.6.5）

88）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－ラットがん原性試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.6.5）

89）ディナゲスト錠 1mg 申請資料概要：毒性試験－抗原性試験－（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ジエノゲストは、子宮内膜症の適応症でドイツを含む複数国において販売されている。
なお、本剤の日本における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果
○子宮内膜症
○子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

6. 用法及び用量
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。

7. 用法及び用量に関連する注意
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。［2.2、9.5 参照］

国名	ドイツ
会社名	Bayer Pharma AG
販売名	Visanne®
剤形・規格	錠剤：2mg
発売年	2010 年
効能・効果	子宮内膜症
用法・用量	投与方法：経口投与 投与量： Visanne®の服用は、月経周期に無関係にいつでも開始することができる。 1 錠を 1 日 1 回、中断することなく、できれば同じ時刻に、必要ならば少量の液体と共に服用する。膣出血の発現と関係なく、錠剤は継続的に使用すること。ひとつのパックを終了すれば、中断することなく次のパックの服用を開始する。

（2012 年 12 月現在）

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する海外情報（オーストラリア分類）

該当資料なし

【参考】日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおり。

> 9.5 妊婦
> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。［2.2、7. 参照］
> 9.6 授乳婦
> 授乳しないことが望ましい。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。

小児等に関する記載

該当資料なし

【参考】日本の添付文書の記載は以下のとおり。

> 9.7 小児等
> 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［9.1.3 参照］

XIII. 備考

その他の関連資料

・産婦人科診療ガイドライン－婦人科外来編 2017
http://www.jsog.or.jp/modules/about/index.php?content_id=16（アクセス：2021 年 3 月 9 日）

・RMP のリスク最小化活動のために作成された資材
医療従事者向け資材：
・－適正使用のお願い－ジエノゲスト錠 1mg・OD 錠 1mg をより安全にお使い頂くために
患者向け資材：
・患者指導箋「ジエノゲスト錠 1mg「モチダ」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」
https://www.mochida-sales.co.jp/dis/product/dge-h.html
https://www.mochida-sales.co.jp/dis/product/dgeod-h.html