

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（2019年更新版）に準拠して作成

月経困難症治療剤
ジェノゲスト

ジェノゲスト錠0.5mg「モチダ」
Dienogest Tablets 0.5mg MOCHIDA

| | |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 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 |
| 規格・含量 | 1錠中 ジェノゲスト 0.5mg |
| 一般名 | 和名:ジェノゲスト(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: 2022年 2月15日 薬価基準収載年月日: 2022年 6月17日 販売開始年月日: 2022年 6月17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 |
| 医薬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 医療関係者向けホームページ https://www.mochida-sales.co.jp/dis/ |

本IFは2025年10月改訂の電子添文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。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)04987224723914

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—

(2020年4月改訂)

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製

薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

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 | 2 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 |
| 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 | 3 |
| 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..... | 4 |
| 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..... | 8 |
| 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 | 9 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 10 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 10 |
| 9. 溶出性..... | 10 |
| 10. 容器・包装..... | 10 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 10 |
| 12. その他..... | 10 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| V. 治療に関する項目 | 11 |
| 1. 効能又は効果 | 11 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 11 |
| 3. 用法及び用量 | 11 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 11 |
| 5. 臨床成績 | 12 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 44 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 44 |
| 2. 薬理作用 | 44 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 58 |
| 1. 血中濃度の推移 | 58 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 60 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 61 |
| 4. 吸収 | 61 |
| 5. 分布 | 61 |
| 6. 代謝 | 64 |
| 7. 排泄 | 65 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 67 |
| 9. 透析等による除去率 | 67 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 67 |
| 11. その他 | 67 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 68 |
| 1. 警告内容とその理由 | 68 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 68 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 70 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 70 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 70 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 73 |
| 7. 相互作用 | 76 |
| 8. 副作用 | 78 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 81 |
| 10. 過量投与 | 81 |
| 11. 適用上の注意 | 81 |

| | |
|--------------------------------------------|-----------|
| 12. その他の注意 | 81 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 82 |
| 1. 薬理試験 | 82 |
| 2. 毒性試験 | 83 |
| X. 管理的事項に関する項目 | 87 |
| 1. 規制区分 | 87 |
| 2. 有効期間 | 87 |
| 3. 包装状態での貯法 | 87 |
| 4. 取扱い上の注意 | 87 |
| 5. 患者向け資材 | 87 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 87 |
| 7. 国際誕生年月日 | 87 |
| 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 | 87 |
| 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 | 87 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 88 |
| 11. 再審査期間 | 88 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 88 |
| 13. 各種コード | 88 |
| 14. 保険給付上の注意 | 88 |
| X I. 文献 | 89 |
| 1. 引用文献 | 89 |
| 2. その他の参考文献 | 92 |
| X II. 参考資料 | 93 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 93 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 94 |
| X III. 備考 | 95 |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 95 |
| 2. その他の関連資料 | 95 |

略語表

| 略語 | 英語表記 | 日本語表記 |
|-----------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| APD ₅₀₍₉₀₎ | 50% (90%) Action potential duration | 50% (90%) 再分極点までの活動電位持続時間 |
| AR | Androgen Receptor | アンドロゲン受容体 |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel | コ克蘭・マンテル・ヘンツェル |
| E ₂ | Estradiol | エストラジオール |
| EC ₅₀ | 50% Effective Concentration | 50%効果濃度 |
| ER | Estrogen Receptor | エストロゲン受容体 |
| ER α | Estrogen Receptor α | エストロゲン受容体 α |
| ER β | Estrogen Receptor β | エストロゲン受容体 β |
| FAS | Full Analysis Set | 最大の解析対象集団 |
| FBS | Fetal Bovine Serum | ウシ胎児血清 |
| FSH | Follicle Stimulating Hormone | 卵胞刺激ホルモン |
| GnRH | Gonadotropin Releasing Hormone | ゴナドトロピン放出ホルモン |
| GR | Glucocorticoid Receptor | グルココルチコイド受容体 |
| IC ₅₀ | 50% Inhibitory Concentration | 50%抑制濃度 |
| LD ₅₀ | 50% Lethal Dose | 50%致死量 |
| LEP | Low Dose Estrogen-Progestin | 低用量エストロゲン・プロゲスチン |
| LH | Luteinizing Hormone | 黄体形成ホルモン |
| LOCF | Last Observation Carried Forward | 欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと |
| MR | Mineralocorticoid Receptor | ミネラルコルチコイド受容体 |
| PT | Preferred Term | MedDRA の 5 階層構造の一つ |
| PR | Progesterone Receptor | プロゲステロン受容体 |
| SF-36 QOL | MOS 36-item Short Form Health Survey | 健康関連 QOL (HRQOL: Health-Related Quality of Life) を測定する尺度 |
| VAS | Visual Analogue Scale | 視覚アナログ尺度 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジェノゲスト錠 0.5mg「モチダ」の有効成分であるジェノゲストは、イエナファーム社（現 Bayer AG 社のグループ会社）において合成された 19-ノルテストステロン誘導体であり、第 4 世代プロゲスチンに分類される。ジェノゲストは、国内においては、持田製薬株式会社が子宮内膜症治療剤として開発に着手しディナゲスト錠 1mg の販売名で 2007 年に「子宮内膜症」で製造販売承認を取得し、2016 年に「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能・効果を追加取得している。また、ディナゲスト OD 錠 1mg は 2014 年に「子宮内膜症」で製造販売承認を取得し、2016 年に「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能・効果を追加取得している。

月経困難症は、月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状で、具体的な臨床症状は、多く認められる順に、下腹部痛、腰痛、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、いらいら、下痢及び憂うつであり¹⁾、これらの症状が女性の生活の質や就労に与える影響は大きい。月経困難症は、器質的な疾患を原因としない機能性月経困難症と、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫などの器質的な疾患を原因とする器質性月経困難症に分類される²⁾。機能性月経困難症に対する治療は薬物療法であり、産婦人科診療ガイドラインでは、非ステロイド系消炎鎮痛剤、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（以下、LEP 製剤）、レボノルゲストレル放出子宮内システムの使用、漢方薬あるいは鎮痙薬の投与が記載されている³⁾。器質性月経困難症に対しては、まず、原疾患の治療の必要性を検討し、必要な場合は原疾患の治療（薬物療法、手術療法）を優先する^{2),4)}。原疾患の治療を要しない器質性月経困難症に対する治療は、機能性月経困難症に対する治療と同様の薬物療法を優先する⁵⁾。

ジェノゲストは、月経困難症治療薬である LEP 製剤と同様の卵巣機能抑制作用（排卵抑制作用）及び子宮内膜増殖抑制作用により月経困難症に対する疼痛改善効果が期待されることから、持田製薬株式会社が月経困難症の効能・効果の取得を目的としたディナゲスト錠 0.5mg の開発を行った。

その後、国内の第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験の結果、月経困難症に対するディナゲスト錠 0.5mg の有効性及び安全性が認められたことから、2020 年 1 月に「月経困難症」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

ジェノゲスト錠 0.5mg「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 0.5mg 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、2022 年 2 月に「月経困難症」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 選択性の高いプロゲステロン経口剤である。
(「VI. 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 2) 先発医薬品の月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相試験で、ジェノゲスト投与 12 週時の月経困難症スコア変化量 (平均値±標準偏差) は -3.3 ± 1.6 であり、プラセボ群の -1.0 ± 1.8 に対する優越性が検証された。
(「V. 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 a) 二重盲検比較試験」の項参照)
- 3) 先発医薬品の月経困難症患者を対象とした長期投与試験 (52 週間) で、投与 8 週以降 52 週時までの月経困難症スコア変化量 (平均値±標準偏差) は $-3.1 \pm 1.8 \sim -4.0 \pm 1.3$ で推移した。
(「V. 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 2) 安全性試験」の項参照)
- 4) 先発医薬品の月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相試験で、投与 12 週時の月経困難症スコアの改善率及び完全消失率、VAS 変化量において、プラセボ群と 1mg/日群の間に有意な差が認められた。
(「V. 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 a) 二重盲検比較試験」の項参照)
- 5) 子宮内膜細胞の増殖抑制及び卵巣機能抑制作用を示す。
(「VI. 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 6) 重大な副作用として、重篤な不正子宮出血 (頻度不明)、重度の貧血 (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明) があらわれることがある。なお、主な副作用は、頭痛、ほてり、めまい、不眠、動悸、不正子宮出血、乳房緊満感、乳房痛、外陰部かぶれ・かゆみ、ざ瘡、脱毛、傾眠、いらいら感、しびれ感、発疹等、AST・ALT・ γ -GTP・ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常、悪心、腹痛、便秘、胃部不快感、下痢、口内炎、貧血、白血球減少、関節痛、倦怠感、浮腫、耳鳴、体重増加である。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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料、 最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|----------|
| RMP | 無 | |
| 追加のリスク最小化活動として 作成されている資料 | 無 | |
| 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

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジェノゲスト錠 0.5mg 「モチダ」

(2) 洋名

Dienogest Tablets 0.5mg 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)

ジェノゲスト (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

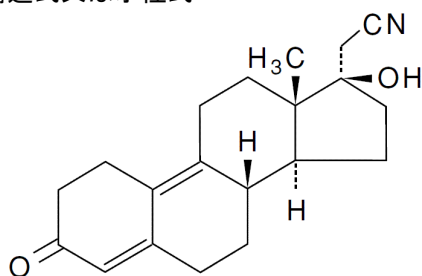
Dienogest (JAN)

dienogest (INN)

(3) ステム (stem)

黄体ホルモン (プロゲステン) 類 : gest

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₀H₂₅NO₂

分子量 : 311.42

5. 化学名（命名法）又は本質

17-Hydroxy-3-oxo-19-nor-17 α -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°C)

| 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°C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°C/80~85%RH 又は 25°C/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°C

(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 $[\alpha]_D^{20}$ ：-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 ジェノゲスト原薬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 | 48 箇月 | 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 箇月 | 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 箇月 | 褐色ガラス製の 気密容器 | 規格に適合 |
| | 60℃ | 3 箇月 | 褐色ガラス製の 気密容器 | 類縁物質が増加した（合 計が規格外）。 |
| 苛酷試験：湿度 | 25℃、90%RH | 3 箇月 | 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（着色）、溶状（濁り 等）、類縁物質（増加）及 び定量（低下）に変化が 認められた（規格外）。 |
| | | | 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

日局一般試験法 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）

日局一般試験法 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

日局一般試験法 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

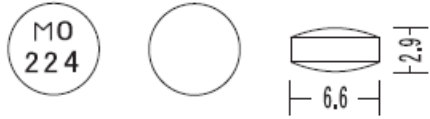
1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(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

| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 外形 (mm) |  |
| 重量 (mg) | 106 |
| 識別コード | MO224 |

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTPシート／表示内容：MO224

(4) 製剤の物性

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、10分以内に崩壊する。

(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有効成分及び添加剤

| 有効成分 | 1錠中ジエノゲスト 0.5mg |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

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

ジェノゲスト錠0.5mg「モチダ」は、ディナゲスト錠0.5mg（持田製薬株式会社）と同一処方、同一製造法による製剤である。ディナゲスト錠の安定性評価を実施した結果を報告する。

長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、36 箇月）、加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 箇月）及び苛酷試験（温度、湿度、光）の結果からジェノゲスト錠 0.5mg 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。

表Ⅳ-3 ジェノゲスト製剤の安定性試験における条件及び安定性

| 試験 | 条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------------|--------------------------------------------|----------|--------------|--------------|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH | PTP包装 | 36箇月 | 規格に適合 |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | PTP包装 | 6箇月 | 規格に適合 |
| 苛酷試験 (温度) | 40℃ | ガラス瓶（密栓） | 3箇月 | 規格に適合 |
| | 60℃ | PTP包装 | | 定量値が低下（規格内） |
| | | ガラス瓶（密栓） | 類縁物質が増加（規格外） | |
| 苛酷試験 (湿度) | 25℃/75%RH | PTP包装 | 3箇月 | 規格に適合 |
| | | ガラス瓶（開放） | | |
| 苛酷試験 (光) | 120万lux・hr 200W・hr/m ² 以上 | 無包装 | 10日 | 類縁物質が増加（規格内） |
| | | ガラスシャーレ | | |
| | | PTP包装 | | |

測定項目：性状（外観）、確認試験、類縁物質、製剤均一性、崩壊性、定量

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（物理化学的变化）

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 0.5mg

方法：日局 一般試験法 溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 50rpm

試験液 水 900mL

結果：15 分間の溶出率は 80%以上

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

PTP：140錠（14錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル（黄色）、アルミニウム箔

ピロー包装：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

| |
|--------------------|
| 4. 効能又は効果 月経困難症 |
|--------------------|

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

| |
|-----------|
| 6. 用法及び用量 |
|-----------|

| |
|------------------------------------------------|
| 通常、成人にはジェノゲストとして1日1mgを2回に分け、月経周期2～5日目より経口投与する。 |
|------------------------------------------------|

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5.臨床成績<月経困難症> (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)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌であることから、設定した。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、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、治療期間中は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. 及び「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照)

5. 臨床成績

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 及びディナゲスト錠 0.5mg）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 臨床試験一覧

| 試験番号 資料区分 | 開発 の フェ ーズ | 評価区分 | | | 治験デザイン | 対象 割付又は二次 登録例数 (投与例数) | 治験薬 用法・用量 投与期間 |
|-----------------------|---------------------|-------------|-------------|------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| | | 有 効 性 | 安 全 性 | 臨 床 薬 理 | | | |
| MJR3511MAN11 評価資料* | 第 I 相 | | ○ | ○ | 非盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較 | 健康成人女性 24例 | ジェノゲスト0.5mg、 1mg、2mg又はプラセボ 単回（1回）経口投与 |
| MJR3511MAN12 評価資料* | 第 I 相 | | ○ | ○ | ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照比較 | 健康成人女性 18例 | ジェノゲスト1mg/日、 2mg/日又はプラセボ 1日2回経口投与 11回（6日間）経口投与 |
| MJR3511D21 評価資料 | 第 II 相 | ○ | ○ | ○ | 多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較試験 (参照薬群のみ 非盲検) | 機能性月経困難症 患者 239例（235例） | プラセボ及びジェノゲ スト0.5mg/日、1mg/日、 2mg/日 1日2回経口投与 参照薬 1日1回経口投与 12週間 |
| MJR3511D31 評価資料 | 第 III 相 | ○ | ○ | ○ | 多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較試験 | 機能性及び器質性 月経困難症患者 95例（94例） | プラセボ及びジェノゲ スト1mg/日1日2回経口投与 12週間 |
| MJR3511D41 評価資料 | 第 III 相 | ○ | ○ | ○ | 多施設共同、 非盲検試験 | 機能性及び器質性 月経困難症患者 147例（147例） | ジェノゲスト1mg/日（症 状に応じて2mg/日に増 量） 1日2回経口投与 52週間 |

※ディナゲスト錠 1mg 製造販売承認時

<月経困難症スコアについて>

月経困難症スコアの基準⁶⁾

| 項目 | 程度 | 内容 | スコア |
|------------------|-----|------------------------------------|-----|
| 疼痛の 程度 | なし | 痛みなし | 0 |
| | 軽度 | 仕事（学業・家事）に若干の支障あり | 1 |
| | 中等度 | 横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす | 2 |
| | 重度 | 1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない | 3 |
| 鎮痛剤 の使用 状況 | なし | なし | 0 |
| | 軽度 | 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 | 1 |
| | 中等度 | 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 | 2 |
| | 重度 | 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 | 3 |

(2) 臨床薬理試験

1) 健康成人を対象とした単回経口投与試験⁷⁾

表V-2 単回経口投与試験の概要

| | |
|--------|-------------------------------------------------|
| 目的 | 単回経口投与における忍容性と薬物動態を検討する。 |
| 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 |
| 主な選択基準 | 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 | ジェノゲスト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 |

① 有害事象

プラセボ群では認められなかった。ジェ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(16.7%)に1件、1mg群の6例中1例(16.7%)に2件及び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

ジェノゲスト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 | 患者番号 | 内容(ジェ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: 本剤の承認用法及び用量は「通常、成人にはジェノゲストとして1日1mgを2回に分け、月経周期2～5日目より経口投与する。」

2) 健康成人を対象とした反復経口投与試験⁸⁾

表V-4 反復経口投与試験の概要

| | |
|--------|---------------------------------------------------------------|
| 目的 | 反復経口投与における忍容性と薬物動態を検討する。 |
| 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 |
| 主な選択基準 | 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 | ジェノゲスト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 |

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、ジェノゲスト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。プラセボ群及びジェノゲスト1mg/日群の有害事象は、全て軽度であった。ジェノゲスト2mg/日群の便秘2例2件及び腹部膨満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、ジェノゲスト1mg/日群の6例中2例（33.3%）に3件、ジェノゲスト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 | 患者番号 | 内容（ジェ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：本剤の承認用法及び用量は「通常、成人にはジェノゲストとして1日1mgを2回に分け、月経周期2～5日目より経口投与する。」

3) 第Ⅱ相試験 (MJR3511D21) ⁹⁾

表V-6 第Ⅱ相試験 (MJR3511D21) の概要^{注)}

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的 | 機能性月経困難症患者におけるジェノゲスト0.5mg/日、1mg/日又は2mg/日の有効性及び安全性の検討ならびにジェノゲストの臨床推奨用量の検討を目的とする。なお、ジェノゲストの臨床的位置付けの検討を目的として、参照薬を設定する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（参照薬群のみ非盲検） |
| 対象 | 機能性月経困難症患者（投与例として235例） |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・経陰超音波断層法検査及び内診により機能性月経困難症と診断された患者。 ・月経周期日数が38日以内の患者。 ・機能性月経困難症に起因すると考えられる疼痛（下腹痛又は腰痛）が、月経困難症スコアで3点以上の患者。 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症又は器質性月経困難症の既往を有する患者。 ・重度及び中等度の貧血（ヘモグロビン値10.0g/dL未満）を有する患者。 ・血栓症、塞栓症、脳血管障害もしくは冠動脈疾患またはその既往歴を有する患者。血栓性素因を有する患者。 ・妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者。 |
| 試験方法 | <ul style="list-style-type: none"> ・ジェノゲスト0.5mg/日、1mg/日又は2mg/日、あるいはプラセボを1日2回に分け、月経周期第2～5日目より12週間経口投与した。 ・参照薬として、ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠（1錠中にドロスピレノン3mg及びエチニルエストラジオール0.02mg含有）1日1錠24日間及びプラセボ1日1錠4日間を毎日一定の時刻に定められた順に従って連続経口投与した。28日間を1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、3周期（84日間）繰り返した。投与開始日は、月経周期第1日目とした。月経周期第1日目に服薬を開始できない場合であっても遅くとも月経周期第5日目までに服薬を開始した。 |
| 評価項目 | 臨床薬理学的評価 (1) 子宮内膜厚（投与3週時） (2) 血清エストラジオール濃度（投与3週、4週、8週、12週または投与中止時） (3) 血清プロゲステロン濃度（投与3週時） |
| 解析手法 | 臨床薬理学的評価の解析 以下の臨床薬理学的評価の解析を実施した。 各群の要約統計量及び平均値の両側95%信頼区間を算出した。 (1) 子宮内膜厚 (2) 血清エストラジオール濃度 (3) 血清プロゲステロン濃度 |

注) 有効性、安全性を含む試験概要の詳細及び結果は「V. 5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験」の項参照

【臨床薬理学的評価】

投与前及び投与3週時の値の比較に際しては、採血時期が投与前後とも黄体期と推定された被験者データのみを評価した。

・血清プロゲステロン濃度

投与3週時の血清プロゲステロン濃度は、投与前からの変化量において、プラセボ群、ジェノゲスト0.5mg/日群、1mg/日群、2mg/日群及び参照薬群で有意な低下が認められた（ $p=0.031$ 、 $p=0.005$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$ ）（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側5%）。プラセボ群との対比較では、ジェノゲスト0.5mg/日群、1mg/日群、2mg/日群及び参照薬群で有意な低下が認められた（ $p=0.015$ 、 $p<0.001$ 、 $p=0.002$ 、 $p=0.004$ ）（Wilcoxon 2 標本検定、有意水準：両側5%）。

・子宮内膜厚

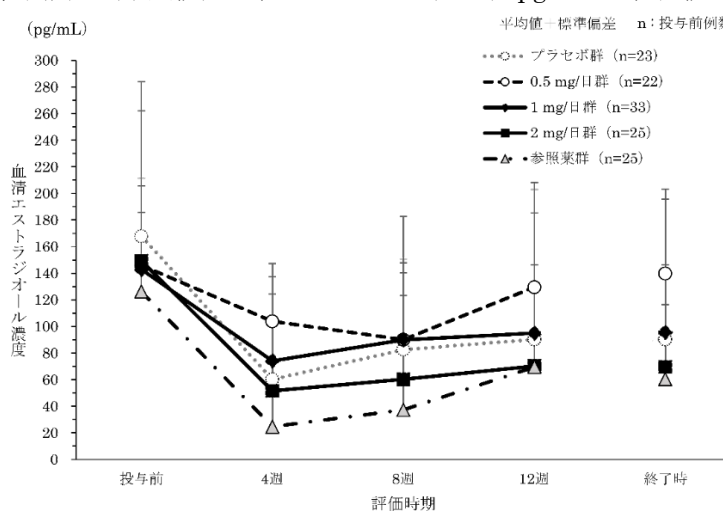
投与3週時の子宮内膜厚は、投与前からの変化量において、プラセボ群では有意な減少が認められなかったものの ($p=0.171$)、ジェノゲスト 0.5mg/日群、1mg/日群、2mg/日群及び参照薬群で有意な減少が認められた ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) (Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%)。プラセボ群との対比較では、ジェノゲスト 0.5mg/日群、1mg/日群、2mg/日群及び参照薬群で有意な減少が認められた ($p=0.017$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) (Wilcoxon 2 標本検定、有意水準：両側 5%)。

・血清エストラジオール濃度

投与3週時の血清エストラジオール濃度は、投与前からの変化量において、プラセボ群、ジェノゲスト 0.5mg/日群及び 1mg/日群では有意な低下が認められなかったが ($p=0.196$, $p=0.423$, $p=0.164$)、2mg/日群及び参照薬群では有意な低下が認められた ($p<0.001$, $p<0.001$) (Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側 5%)。また、プラセボ群との対比較では、ジェノゲスト 0.5mg/日群及び 1mg/日群で有意な差が認められなかったが ($p=0.198$, $p=0.899$)、2mg/日群及び参照薬群では有意な低下が認められた ($p=0.017$, $p=0.009$) (Wilcoxon 2 標本検定、有意水準：両側 5%)。

投与前、投与4週、8週、12週及び投与終了時の血清エストラジオール濃度の平均値及び中央値は、いずれの群においても、投与前に比し低値を示したが、ジェノゲスト 0.5mg/日群及び 1mg/日群では、投与期間を通じてプラセボ群と大きく異ならなかった。ジェノゲスト 2mg/日群では、プラセボ群、ジェノゲスト 0.5mg/日群及び 1mg/日群よりも低値で推移した。参照薬群では、投与4週及び8週時にプラセボ群、ジェノゲスト 0.5mg/日群、1mg/日群及び 2mg/日群よりも低値で推移した。

投与4週、8週、12週及び投与終了時データとして採用された投与期の全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。投与期全体での平均血清エストラジオール濃度の平均値±標準偏差(中央値)は、ジェノゲスト 0.5mg/日群及び 1mg/日群でそれぞれ、 121.2 ± 112.1 (87.7) pg/mL 及び 87.5 ± 70.2 (69.3) pg/mL であり、プラセボ群 77.0 ± 35.5 (71.8) pg/mL と大きく異ならなかった。ジェノゲスト 2mg/日群では平均血清エストラジオール濃度の平均値±標準偏差(中央値)は、 63.3 ± 86.3 (31.0) pg/mL で、低値であった。



図V-1 血清エストラジオール濃度の推移 (FAS)

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

4) 第Ⅲ相試験 (MJR3511D31) ¹⁰⁾

表V-7 第Ⅲ相試験 (MJR3511D31) の概要^{注)}

| | |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的 | 月経困難症患者におけるジェノゲスト1 mg/日の有効性の検証及び安全性の検討を目的とする。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 |
| 対象 | 月経困難症患者（投与例として94例、平均32.8歳、21-47歳） |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・経膈超音波断層法検査及び内診により月経困難症と診断された患者。 ・月経周期日数が38日以内の患者。 ・月経困難症に起因すると考えられる疼痛（下腹痛又は腰痛）が、月経困難症スコアで3点以上の患者。 <p style="text-align: right;">等</p> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・機能性月経困難症患者については、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫又は器質性月経困難症の既往を有する患者。 ・器質性月経困難症患者については、経膈超音波断層法検査の結果により粘膜下筋腫を合併すると診断された患者。なお、経膈超音波断層法検査の実施が困難な場合は経直腸超音波断層法検査をもって診断根拠とすることも可能とする。 ・経膈超音波断層法検査の結果、高度の子宮腫大（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。なお、経膈超音波断層法検査の実施が困難な場合は経直腸超音波断層法検査をもって診断根拠とすることも可能とする。 ・子宮における器質疾患が原因と考えられる重度の貧血（ヘモグロビン値8.0g/dL未満）の既往を有する患者。 ・重度の貧血（ヘモグロビン値8.0g/dL未満）の合併を有する患者。 ・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11.0g/dL以上に復さない患者。 ・血栓症または塞栓症の合併あるいは既往を有する患者。 ・妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者。 <p style="text-align: right;">等</p> |
| 試験方法 | ジェノゲスト1mg/日又はプラセボを1日2回に分け、月経周期第2～5日目より12週間経口投与した。 |
| 評価項目 | その他の評価 血清エストラジオール濃度 |

注)有効性、安全性を含む試験概要の詳細及び結果は「V. 5. 臨床成績 (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

血清エストラジオール濃度：その他の評価項目

血清エストラジオール濃度の平均値±標準偏差（中央値）（pg/mL）は、投与前はプラセボ群で 139.1 ±92.9（119.0）、ジェノゲスト 1mg/日群で 117.3±91.1（105.0）、投与終了時はプラセボ群 136.9 ±95.1（107.5）、ジェノゲスト 1mg/日群 106.8±102.0（72.0）であった。

投与 4 週、8 週、12 週及び投与終了時データとして採用された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の平均値±標準偏差（中央値）（pg/mL）は、それぞれ、プラセボ群（46 例）122.8±73.5（107.5）及びジェノゲスト 1mg/日群（47 例）119.3±95.2（79.3）であった。

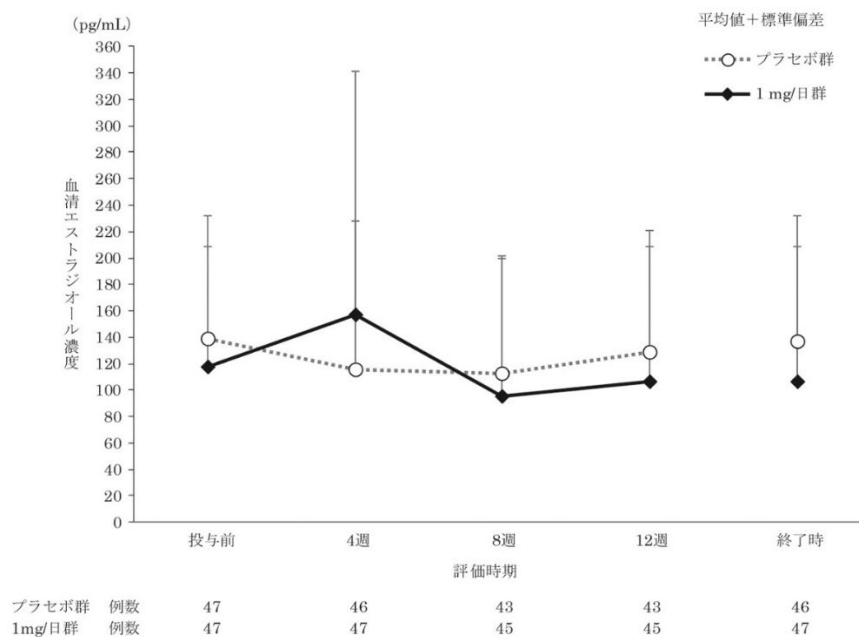


図 V-2 血清エストラジオール濃度の推移（FAS）

5) 長期投与試験 (MJR3511D41) ¹⁾

表 V-8 長期投与試験 (MJR3511D41) の概要^{注)}

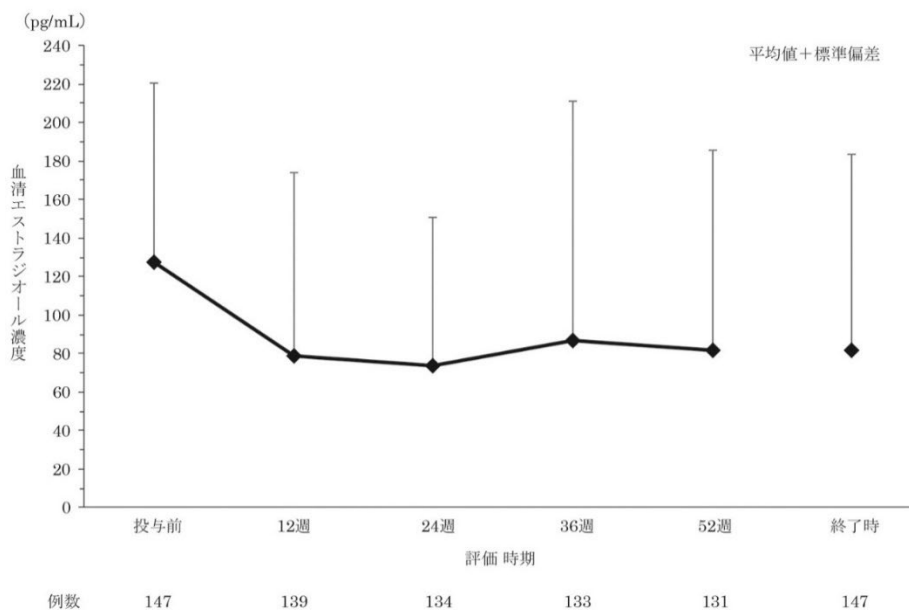
| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的 | 月経困難症患者におけるジェノゲスト1 mg/日 (なお、症状に応じて2 mg/日に増量可能とする) の長期投与による安全性及び有効性の検討を目的とする。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検試験 |
| 対象 | 月経困難症患者 (投与例として147例) |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・経膈超音波断層法検査及び内診により月経困難症と診断された患者。 ・月経周期日数が 38 日以内の患者。 ・月経困難症に起因すると考えられる疼痛 (下腹痛又は腰痛) が、月経困難症スコアで3点以上の患者。 <p style="text-align: right;">等</p> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・機能性月経困難症患者については、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫又は器質性月経困難症の既往を有する患者。 ・器質性月経困難症患者については、経膈超音波断層法検査の結果により粘膜下筋腫を合併すると診断された患者。なお、経膈超音波断層法検査の実施が困難な場合は経直腸超音波断層法検査をもって診断根拠とすることも可能とする。 ・経膈超音波断層法検査の結果、高度の子宮腫大 (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。なお、経膈超音波断層法検査の実施が困難な場合は経直腸超音波断層法検査をもって診断根拠とすることも可能とする。 ・子宮における器質疾患が原因と考えられる重度の貧血 (ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満) の既往を有する患者。 ・重度の貧血 (ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満) の合併を有する患者。 ・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 11.0g/dL 以上に復さない患者。 ・血栓症または塞栓症の合併あるいは既往を有する患者。 ・妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者。 <p style="text-align: right;">等</p> |
| 試験方法 | ジェノゲスト1mg/日 (症状に応じて2mg/日) を1日2回に分け、月経周期2~5日目より52週間経口投与した。増量の条件: 1mg/日で投与を開始し、投与12週時以降の評価時期に月経困難症スコアに2以上の改善が認められない場合 (疼痛改善効果不十分)、患者の忍容性と治験薬の効果を十分に考慮して治験医師の判断で適宜2mg/日に増量することを可能とした。 |
| 評価項目 | その他の評価 血清エストラジオール濃度 |

注)有効性、安全性を含む試験概要の詳細・結果は「V. 5. 臨床成績 (4) 2) 安全性試験」の項参照

血清エストラジオール濃度：その他の評価項目

血清エストラジオール濃度（平均値±標準偏差（中央値））（pg/mL）は、投与前、投与12週、24週及び52週時で、 127.5 ± 93.0 （103.0）、 78.5 ± 95.2 （44.0）、 73.7 ± 76.8 （49.0）及び 81.7 ± 103.9 （40.0）であった。投与終了時は 82.0 ± 101.3 （45.0）であった。

投与12週、24週、36週、52週及び投与終了時データとして採用された投与期の全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（中央値））（pg/mL）は、 81.3 ± 76.4 （55.0）であった。



図V-3 血清エストラジオール濃度の推移（FAS）

(3) 用量反応探索試験

a) 無作為化並行用量反応試験

表V-9 第II相試験 (MJR3511D21)⁹⁾の概要^{注)}

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的 | 機能性月経困難症患者におけるジェノゲスト0.5mg/日、1mg/日又は2mg/日の有効性及び安全性の検討ならびにジェノゲストの臨床推奨用量の検討を目的とする。なお、ジェノゲストの臨床的位置付けの検討を目的として、参照薬を設定する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（参照薬群のみ非盲検） |
| 対象 | 機能性月経困難症患者（投与例として235例） |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 経膈超音波断層法検査及び内診により機能性月経困難症と診断された患者。 ・ 月経周期日数が38日以内の患者。 ・ 機能性月経困難症に起因すると考えられる疼痛（下腹痛又は腰痛）が、月経困難症スコアで3点以上の患者。 <p style="text-align: right;">等</p> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症又は器質性月経困難症の既往を有する患者。 ・ 重度及び中等度の貧血（ヘモグロビン値10.0g/dL未満）を有する患者。 ・ 血栓症、塞栓症、脳血管障害もしくは冠動脈疾患またはその既往歴を有する患者。血栓性素因を有する患者。 ・ 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者。 <p style="text-align: right;">等</p> |
| 試験方法 | <ul style="list-style-type: none"> ・ ジェノゲスト0.5mg/日、1mg/日又は2mg/日、あるいはプラセボを1日2回に分け、月経周期第2～5日目より12週間経口投与した。 ・ 参照薬として、ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠（1錠中にドロスピレノン3mg及びエチニルエストラジオール0.02mg含有）1日1錠24日間及びプラセボ1日1錠4日間を毎日一定の時刻に定められた順に従って連続経口投与した。28日間を1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、3周期（84日間）繰り返した。投与開始日は、月経周期第1日目とした。月経周期第1日目に服薬を開始できない場合であっても遅くとも月経周期第5日目までに服薬を開始した。 |
| 評価項目 | <p>有効性の評価</p> <p>主要評価項目：投与12週時の月経困難症スコア変化量 機能性月経困難症に起因すると考えられる最も重い疼痛（下腹痛・腰痛）の程度及びその疼痛時における鎮痛剤の使用状況をスコア化して合計し、月経困難症スコアとした月経困難症スコア（投与前）から治験薬投与12週時（又は投与中止時）の変化量を評価した。</p> <p>副次評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 月経困難症スコア変化量（投与8週時） (2) 月経困難症スコア完全消失の有無（投与12週又は投与中止時） (3) VAS（下腹痛、腰痛）及びVAS変化量（投与4週、8週、12週又は投与中止時） <p>安全性の評価</p> <p>主要評価項目：投与開始日以降の有害事象 副次評価項目：投与開始日以降の因果関係が否定できない有害事象（副作用） その他の項目：一般臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査）、臨床薬理学的評価</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 子宮内膜厚（投与3週時） (2) 血清エストラジオール濃度（投与3週、4週、8週、12週または投与中止時） (3) 血清プロゲステロン濃度（投与3週時） |

| | |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解 析 計 画 | <p>有効性</p> <p>主要評価項目： 月経困難症スコア変化量に関し、目的変数を月経困難症スコア変化量、説明変数を投与群、共変量を投与前の月経困難症スコアとした共分散分析モデルにて、プラセボ群を対照群としたDunnnettの多重比較を行った。</p> <p>副次評価項目： 連続変数の評価項目については、投与前の測定値で調整した共分散分析モデルにより各群の調整済み平均及びその両側95%信頼区間を算出するとともに、投与前の測定値で調整した共分散分析により、プラセボ群とジェノゲスト投与群との対比較を行った。消失率等の2値データの評価項目については、各群における割合及びその両側95%信頼区間を算出するとともに、投与前の測定値で調整した一般関連統計量に基づくCMH検定にて、プラセボ群とジェノゲスト投与群との対比較を行った。</p> <p>補完方法： LOCF（欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行う） その他、主要評価項目及び副次評価項目をサポートする目的で、必要に応じた解析も実施した。 ・主要評価項目である月経困難症スコア変化量の結果に影響を及ぼす因子を検討する目的で、部分集団解析を行った。</p> <p>安全性 投与開始日以降の有害事象及び副作用の発現率を算出した。</p> |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

注) 臨床薬理学的評価の結果は「V. 5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験」の項参照

【有効性の評価】

①投与12週時の月経困難症スコア変化量：主要評価項目

<主要な解析>

プラセボ群(46例)を対照としたDunnnettの多重比較の結果、ジェノゲスト0.5mg/日群(46例)、1mg/日群(47例)及び2mg/日群(49例)の優越性が検証された(p=0.003、p<0.001及びp<0.001)。

表V-10 投与12週時の月経困難症スコア変化量 (FAS、LOCF)

| 目的変数 | 説明変数 | 共分散分析 | | | 投与群 | 調整済み 平均値 | 両側95% 信頼区間 | |
|------------------|--------------------|-------------|----------------------------|--------|----------|-----------------|---------------|------|
| | | 自由度 | F値 | p値 | | | 下限値 | 上限値 |
| 月経困難症スコア変化量(12週) | 月経困難症スコア(投与前) | 1 | 20.81 | <0.001 | プラセボ群 | -1.4 | -1.9 | -0.9 |
| | 投与群 | 3 | 12.75 | <0.001 | 0.5mg/日群 | -2.6 | -3.1 | -2.1 |
| | 誤差 | 183 | | | 1mg/日群 | -3.0 | -3.5 | -2.6 |
| | | | | | 2mg/日群 | -3.5 | -3.9 | -3.0 |
| | 投与群の差 | 調整済み 平均値 | 両側95% 信頼区間 ^a | | | 検定 ^a | | |
| | | | 下限値 | 上限値 | 自由度 | t値 | p値 | |
| | 0.5mg/日群- プラセボ群 | -1.2 | -2.0 | -0.4 | 183 | -3.37 | 0.003 | |
| | 1mg/日群- プラセボ群 | -1.6 | -2.4 | -0.8 | 183 | -4.66 | <0.001 | |
| | 2mg/日群- プラセボ群 | -2.0 | -2.8 | -1.2 | 183 | -5.87 | <0.001 | |

統計モデル：月経困難症スコア変化量= β_0 (切片)+ β_1 (月経困難症スコア(投与前))+ β_2 (投与群)+誤差{正規分布}

a：プラセボ群を対照としたDunnnettの方法により調整

<副次的な解析>

主要評価項目に関する副次的な解析として、月経困難症スコア変化量に関し共分散分析を行い、投与 12 週時の参照薬群とプラセボ群との比較を行った結果、参照薬群とプラセボ群との差^{注)}の調整済み平均値は 0.9 (両側 95%信頼区間 : 0.2~1.5) で、参照薬群とプラセボ群との間に月経困難症スコア変化量の差が認められた。

注)プラセボ群-参照薬群

表 V-11 投与 12 週時の月経困難症スコア変化量 (FAS、LOCF)

| 月経困難症 スコア 変化量 | 投与群 | 例数 | 平均値 | 標準 偏差 | 中央値 |
|---------------------|----------|----|------|----------|------|
| 変化量 | プラセボ群 | 46 | -1.5 | 1.7 | -1.0 |
| | 0.5mg/日群 | 46 | -2.6 | 1.7 | -3.0 |
| | 1mg/日群 | 47 | -3.1 | 2.1 | -4.0 |
| | 2mg/日群 | 49 | -3.4 | 1.5 | -3.0 |
| | 参照薬群 | 47 | -2.3 | 1.7 | -3.0 |
| 投与前 | プラセボ群 | 46 | 4.6 | 1.0 | 5.0 |
| | 0.5mg/日群 | 46 | 4.4 | 1.0 | 4.0 |
| | 1mg/日群 | 47 | 4.5 | 0.9 | 5.0 |
| | 2mg/日群 | 49 | 4.3 | 0.9 | 4.0 |
| | 参照薬群 | 47 | 4.6 | 0.9 | 4.0 |
| 12週 | プラセボ群 | 46 | 3.1 | 1.6 | 3.0 |
| | 0.5mg/日群 | 46 | 1.8 | 1.8 | 1.0 |
| | 1mg/日群 | 47 | 1.4 | 2.0 | 0.0 |
| | 2mg/日群 | 49 | 1.0 | 1.4 | 0.0 |
| | 参照薬群 | 47 | 2.2 | 1.8 | 2.0 |

注) 本結果は参照薬群とジェノゲスト投与群との比較を示したものではない。

<各因子別：部分集団解析>

主要評価項目である投与 12 週時の月経困難症スコア変化量の結果に影響を及ぼす因子を検討した。

表 V-12 月経困難症スコア変化量の要約統計量（ベースライン）（FAS、LOCF）

| 項目 | 分類 | 投与群 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 平均値の両側95%信頼区間 | |
|-------------------|------|----------|----|------|------|------|---------------|------|
| | | | | | | | 下限値 | 上限値 |
| 月経困難症スコア (投与前) | 3~4点 | プラセボ群 | 21 | -0.9 | 1.2 | -1.0 | -1.5 | -0.3 |
| | | 0.5mg/日群 | 27 | -2.3 | 1.5 | -3.0 | -2.9 | -1.7 |
| | | 1mg/日群 | 22 | -2.5 | 1.7 | -3.0 | -3.3 | -1.8 |
| | | 2mg/日群 | 27 | -2.9 | 1.1 | -3.0 | -3.3 | -2.5 |
| | 5~6点 | プラセボ群 | 25 | -2.0 | 1.8 | -1.0 | -2.8 | -1.2 |
| | | 0.5mg/日群 | 19 | -2.9 | 2.1 | -4.0 | -3.9 | -2.0 |
| | | 1mg/日群 | 25 | -3.5 | 2.4 | -5.0 | -4.5 | -2.5 |
| | | 2mg/日群 | 22 | -4.0 | 1.8 | -5.0 | -4.7 | -3.2 |
| 疼痛の程度 (投与前) | 軽度 | プラセボ群 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 0.5mg/日群 | 1 | -2.0 | - | -2.0 | - | - |
| | | 1mg/日群 | 3 | -0.7 | 2.1 | 0.0 | -5.8 | 4.5 |
| | | 2mg/日群 | 0 | - | - | - | - | - |
| | 中等度 | プラセボ群 | 34 | -1.1 | 1.4 | -1.0 | -1.6 | -0.6 |
| | | 0.5mg/日群 | 32 | -2.4 | 1.6 | -3.0 | -3.0 | -1.8 |
| | | 1mg/日群 | 29 | -3.2 | 2.0 | -4.0 | -4.0 | -2.5 |
| | | 2mg/日群 | 35 | -3.1 | 1.4 | -3.0 | -3.6 | -2.7 |
| | 重度 | プラセボ群 | 12 | -2.8 | 1.7 | -2.5 | -3.8 | -1.7 |
| | | 0.5mg/日群 | 13 | -3.1 | 2.0 | -3.0 | -4.3 | -1.9 |
| | | 1mg/日群 | 15 | -3.3 | 2.2 | -4.0 | -4.5 | -2.1 |
| | | 2mg/日群 | 14 | -4.0 | 1.7 | -5.0 | -5.0 | -3.0 |
| 鎮痛剤の使用状況 (投与前) | なし | プラセボ群 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 0.5mg/日群 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 1mg/日群 | 0 | - | - | - | - | - |
| | | 2mg/日群 | 1 | -3.0 | - | -3.0 | - | - |
| | 軽度 | プラセボ群 | 9 | -0.9 | 1.4 | 0.0 | -1.9 | 0.2 |
| | | 0.5mg/日群 | 10 | -2.2 | 1.5 | -3.0 | -3.3 | -1.1 |
| | | 1mg/日群 | 8 | -2.5 | 1.2 | -3.0 | -3.5 | -1.5 |
| | | 2mg/日群 | 10 | -2.9 | 0.6 | -3.0 | -3.3 | -2.5 |
| | 中等度 | プラセボ群 | 13 | -1.2 | 1.4 | -1.0 | -2.0 | -0.3 |
| | | 0.5mg/日群 | 20 | -2.3 | 1.7 | -2.5 | -3.1 | -1.5 |
| | | 1mg/日群 | 20 | -2.8 | 2.0 | -4.0 | -3.7 | -1.9 |
| | | 2mg/日群 | 23 | -3.2 | 1.6 | -4.0 | -3.9 | -2.5 |
| | 重度 | プラセボ群 | 24 | -1.9 | 1.8 | -1.0 | -2.7 | -1.1 |
| | | 0.5mg/日群 | 16 | -3.1 | 1.9 | -4.0 | -4.2 | -2.1 |
| | | 1mg/日群 | 19 | -3.6 | 2.5 | -5.0 | -4.8 | -2.4 |
| | | 2mg/日群 | 15 | -4.0 | 1.8 | -5.0 | -5.0 | -3.0 |

②月経困難症スコア変化量（投与 8 週時）：副次評価項目

投与 8 週時の月経困難症スコア変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で -1.3 ± 1.7 、ジェノゲスト 0.5mg/日群で -2.5 ± 1.9 、1mg/日群で -3.0 ± 1.9 及び 2mg/日群で -3.3 ± 1.5 であった。共分散分析に基づいたプラセボ群とジェノゲスト投与群の調整済み平均値の差（投与前値による調整）及び両側 95%信頼区間（下限値、上限値）は、ジェノゲスト 0.5mg/日群で -1.3 ($-2.1, -0.4$)、1mg/日群で -1.7 ($-2.5, -0.8$) 及び 2mg/日群で -2.1 ($-2.9, -1.3$) であった。プラセボ群を対照とした Dunnett の多重比較の結果、投与 12 週時と同様にプラセボ群とジェノゲスト 0.5mg/日群、1mg/日群及び 2mg/日群の間に有意な差が認められた ($p=0.001$ 、 $p<0.001$ 及び $p<0.001$)。

③月経困難症スコアの完全消失の有無（投与 12 週又は投与中止時）：副次評価項目

投与 12 週時又は投与中止時において、月経困難症スコアが 0 となった患者を「月経困難症スコア完全消失例」とし、完全消失率を算出した。投与 12 週時の完全消失率は、プラセボ群で 4.3% (2/46 例)、ジェノゲスト 0.5mg/日群 26.1% (12/46 例)、1mg/日群 55.3% (26/47 例) 及び 2mg/日群 59.2% (29/49 例) であり、一般関連統計量に基づく CMH 検定（順位スコア）の結果、プラセボ群とジェノゲスト 0.5mg/日群、1mg/日群及び 2mg/日群の間に有意な差が認められた ($p=0.006$ 、 $p<0.001$ 及び $p<0.001$)。

④VAS（下腹痛、腰痛）及び VAS 変化量（投与 4 週、8 週、12 週又は投与中止時）：副次評価項目

投与前の VAS（平均値±標準偏差）(mm) は、プラセボ群で 62.54 ± 19.27 、ジェノゲスト 0.5mg/日群で 63.15 ± 15.27 、1mg/日群で 60.44 ± 13.63 、2mg/日群で 62.23 ± 16.58 であった。

投与 4 週時の VAS（平均値±標準偏差）(mm) は、プラセボ群で 51.21 ± 22.80 、ジェノゲスト 0.5mg/日群で 42.05 ± 26.02 、1mg/日群で 35.50 ± 20.44 、2mg/日群で 36.61 ± 21.87 であった。

(a) 投与 12 週時

投与 12 週時の VAS（平均値±標準偏差）(mm) は、プラセボ群で 41.53 ± 24.04 、ジェノゲスト 0.5mg/日群で 27.40 ± 27.59 、1mg/日群で 16.13 ± 23.01 、2mg/日群で 11.45 ± 15.87 であった。投与 12 週時の VAS 変化量（平均値±標準偏差）(mm) は、プラセボ群で -21.01 ± 26.77 、ジェノゲスト 0.5mg/日群で -35.74 ± 33.33 、1mg/日群で -44.31 ± 27.12 及び 2mg/日群で -50.78 ± 21.34 であった。共分散分析に基づいたプラセボ群とジェノゲスト投与群の調整済み平均値の差（投与前値による調整）及び両側 95%信頼区間（下限値、上限値）(mm) は、ジェノゲスト 0.5mg/日群で -14.17 ($-23.61, -4.73$)、1mg/日群で -25.24 ($-34.64, -15.83$) 及び 2mg/日群で -30.06 ($-39.35, -20.76$) であった。プラセボ群とジェノゲスト 0.5mg/日群、1mg/日群及び 2mg/日群の間に有意な差が認められた ($p=0.003$ 、 $p<0.001$ 及び $p<0.001$)。

(b) 投与 8 週時

投与 8 週時の VAS（平均値±標準偏差）(mm) は、プラセボ群で 42.00 ± 24.89 、ジェノゲスト 0.5mg/日群で 24.97 ± 28.52 、1mg/日群で 19.94 ± 23.50 、2mg/日群で 15.12 ± 19.24 であった。投与 8 週時の VAS 変化量（平均値±標準偏差）(mm) は、プラセボ群で -20.54 ± 27.60 、ジェノゲスト 0.5mg/日群で -38.17 ± 31.86 、1mg/日群で -40.49 ± 27.16 及び 2mg/日群で -47.10 ± 26.67 であった。共分散分析に基づいたプラセボ群とジェノゲスト投与群の調整済み平均値の差（投与前値による調整）及び両側 95%信頼区間（下限値、上限値）(mm) は、ジェノゲスト 0.5mg/日群で -17.08 ($-27.04, -7.12$)、1mg/日群で -21.87 ($-31.79, -11.95$) 及び 2mg/日群で -26.85 ($-36.66, -17.04$) であった。投与 12 週時と同様に、プラセボ群とジェノゲスト 0.5mg/日群、1mg/日群及び 2mg/日群の間に有意な差が認められた（いずれも $p<0.001$ ）。

【安全性の評価】

⑤有害事象

有害事象の発現率は、プラセボ群で 56.5% (26/46 例)、ジェノゲスト 0.5mg/日群で 97.8% (45/46 例)、1mg/日群で 95.7% (45/47 例) 及び 2mg/日群で 95.9% (47/49 例) であった。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 V-13 いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象 (安全性解析対象集団)

| PT(基本語) | 有害事象 | | | | | | | | | |
|------------------|----------------|------------|-------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|---------------|------------|
| | プラセボ群 (46例) | | 0.5mg/日群 (46例) | | 1mg/日群 (47例) | | 2mg/日群 (49例) | | 参照薬群 (47例) | |
| | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 例数 | 発現率 (%) |
| 全体 | 26 | (56.5) | 45 | (97.8) | 45 | (95.7) | 47 | (95.9) | 39 | (83.0) |
| 不正子宮出血 | 10 | (21.7) | 41 | (89.1) | 42 | (89.4) | 46 | (93.9) | 25 | (53.2) |
| 鼻咽頭炎 | 7 | (15.2) | 6 | (13.0) | 5 | (10.6) | 7 | (14.3) | 7 | (14.9) |
| 悪心 | 1 | (2.2) | 3 | (6.5) | 1 | (2.1) | 1 | (2.0) | 9 | (19.1) |
| 胃腸炎 | 3 | (6.5) | 2 | (4.3) | 1 | (2.1) | 1 | (2.0) | 1 | (2.1) |
| フィブリンD ダイマー増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.0) | 3 | (6.4) |
| 血中トリグリ セリド増加 | 0 | (0.0) | 1 | (2.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 11 | (23.4) |
| 下腹部痛 | 3 | (6.5) | 1 | (2.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.1) |

用語辞書：MedDRA/J Ver.20.1

⑥副作用

副作用の発現率は、プラセボ群で 34.8% (16/46 例)、ジェノゲスト 0.5mg/日群で 91.3% (42/46 例)、1mg/日群で 93.6% (44/47 例) 及び 2mg/日群で 93.9% (46/49 例) であった。ジェノゲスト投与群の主な副作用は、不正子宮出血、悪心であった。

治験薬の投与中止に至った副作用はジェノゲスト 0.5mg/日群で 4 例 5 件、1mg/日群で 3 例 6 件、2mg/日群で 2 例 3 件であった。ジェノゲスト投与群の合計 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った副作用は、頭痛、悪心及び不正子宮出血 (各 2 例) であった。

表 V-14 いずれかの群で発現率 5%以上の副作用 (安全性解析対象集団)

| PT(基本語) | 副作用 | | | | | | | | | |
|------------------|----------------|------------|-------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|---------------|------------|
| | プラセボ群 (46例) | | 0.5mg/日群 (46例) | | 1mg/日群 (47例) | | 2mg/日群 (49例) | | 参照薬群 (47例) | |
| | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 例数 | 発現率 (%) |
| 全体 | 16 | (34.8) | 42 | (91.3) | 44 | (93.6) | 46 | (93.9) | 36 | (76.6) |
| 不正子宮出血 | 10 | (21.7) | 41 | (89.1) | 42 | (89.4) | 46 | (93.9) | 25 | (53.2) |
| 悪心 | 1 | (2.2) | 1 | (2.2) | 1 | (2.1) | 1 | (2.0) | 9 | (19.1) |
| フィブリンD ダイマー増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.0) | 3 | (6.4) |
| 血中トリグリ セリド増加 | 0 | (0.0) | 1 | (2.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 8 | (17.0) |
| 下腹部痛 | 3 | (6.5) | 1 | (2.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.1) |

用語辞書：MedDRA/J Ver. 20.1

⑦血液凝固検査及び臨床検査値に関する有害事象

血液学的検査及び血液生化学的検査の各項目は、プラセボ群及びジェノゲスト投与群のいずれにおいても、平均値及び中央値が治験期間を通じて基準値内で推移した。血液凝固検査の各項目は、PT活性及びアンチトロンビン III 定量を除き、プラセボ群及びジェノゲスト投与群のいずれにおいても、平均値又は中央値が治験期間を通じて基準値内で推移した。PT活性及びアンチトロンビン III 定量は、プラセボ群及びジェノゲスト投与群のいずれにおいても平均値又は中央値が基準値外となる測定時期が散見されたが、医学的に問題となる変化とは考えられなかった。

プラセボ群及びジェノゲスト投与群に、重篤、重度の有害事象は認められず、中等度の有害事象が2mg/日群に1例（肝機能検査異常）認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は、2mg/日群の1例（フィブリンDダイマー増加、肝機能検査異常）に認められ、本患者はフィブリンDダイマー増加及び肝機能検査異常により治験薬の投与を休薬し、肝機能検査異常により治験薬の投与を中止した。いずれの事象も副作用であった。

表V-15 臨床検査値に関する有害事象（安全性解析対象集団）

| PT(基本語) | 有害事象 | | | | | | | |
|------------------------|----------------|------------|--------------------|------------|------------------|------------|------------------|------------|
| | プラセボ群 (46例) | | 0.5 mg/日群 (46例) | | 1 mg/日群 (47例) | | 2 mg/日群 (49例) | |
| | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 例数 | 発現率 (%) | 発現 例数 | 発現率 (%) |
| フィブリンDダイマー増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.0) |
| 肝機能検査異常 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.0) |
| アンチトロンビンIII増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | (0.0) | 1 | (2.2) | 1 | (2.1) | 0 | (0.0) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | (0.0) | 1 | (2.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 低比重リポ蛋白増加 | 0 | (0.0) | 1 | (2.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加 | 0 | (0.0) | 1 | (2.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血小板数増加 | 0 | (0.0) | 1 | (2.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 凝固検査異常 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| プロテインS減少 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

用語辞書：MedDRA/J Ver. 20.1

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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

a) 二重盲検比較試験

表 V-16 第Ⅲ相試験 (MJR3511D31) ¹⁰⁾の概要

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的 | 月経困難症患者におけるジェノゲスト 1 mg/日の有効性の検証及び安全性の検討を目的とする。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 |
| 対象 | 月経困難症患者 (投与例として 94 例) |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・経膈超音波断層法検査及び内診により月経困難症と診断された患者。 ・月経周期日数が 38 日以内の患者。 ・月経困難症に起因すると考えられる疼痛 (下腹痛又は腰痛) が、月経困難症スコアで 3 点以上の患者。 <p style="text-align: right;">等</p> |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・機能的月経困難症患者については、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫又は器質性月経困難症の既往を有する患者。 ・器質性月経困難症患者については、経膈超音波断層法検査の結果により粘膜下筋腫を合併すると診断された患者。なお、経膈超音波断層法検査の実施が困難な場合は経直腸超音波断層法検査をもって診断根拠とすることも可能とする。 ・経膈超音波断層法検査の結果、高度の子宮腫大 (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。なお、経膈超音波断層法検査の実施が困難な場合は経直腸超音波断層法検査をもって診断根拠とすることも可能とする。 ・子宮における器質疾患が原因と考えられる重度の貧血 (ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満) の既往を有する患者。 ・重度の貧血 (ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満) の合併を有する患者。 ・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 11.0g/dL 以上に復さない患者。 ・血栓症または塞栓症の合併あるいは既往を有する患者。 ・妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者。 <p style="text-align: right;">等</p> |
| 試験方法 | ジェノゲスト 1mg/日又はプラセボを 1 日 2 回に分け、月経周期第 2~5 日目より 12 週間経口投与した。 |
| 評価項目 | <p>有効性の評価</p> <p>主要評価項目：投与 12 週時の月経困難症スコア変化量</p> <p>副次評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 投与 12 週時の月経困難症スコア改善の有無 (2) 投与 12 週時の月経困難症スコア完全消失の有無 (3) 投与 12 週時の VAS (下腹痛または腰痛) 変化量 <p>安全性の評価</p> <p>主要評価項目：投与開始日以降の有害事象</p> <p>副次評価項目：投与開始日以降の因果関係が否定できない有害事象 (副作用)</p> <p>その他の項目：性器出血 (程度及び日数)、月経 (程度及び日数)</p> <p>その他の評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清エストラジオール濃度 ・SF-36 QOL |

| | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 解 析 計 画 | 有効性 |
| | <p>主要評価項目に関する主要な解析：月経困難症患者全体における 1mg/日群のプラセボ群に対する優越性の検証</p> <p>投与 12 週時の月経困難症スコア変化量に関して、目的変数を月経困難症スコア変化量、説明変数を投与群及び診断分類（機能性月経困難症及び器質性月経困難症）、共変量を投与前の月経困難症スコアとした共分散分析を行い、プラセボ群とジェノゲスト 1mg 群の比較を行った。</p> <p>主要評価項目に関する副次的な解析：月経困難症患者の診断分類による各部分集団の検討</p> <p>主要評価項目に関する主要な解析に用いた共分散分析から説明変数の診断分類の因子を除き、診断分類ごとに投与群間の差の両側 95%信頼区間を算出した。</p> <p>副次評価項目：連続変数の評価項目については、投与前の測定値及び診断分類で調整した共分散分析を行った。改善の有無等の 2 値データの評価項目については、投与前の測定値及び診断分類で調整した一般関連統計量に基づく CMH 検定を行った。</p> <p>補完方法：LOCF（欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行う）</p> |
| | 安全性 |
| | 投与開始日以降の有害事象及び副作用の発現率を算出した。 |

【有効性の評価】

①投与 12 週時の月経困難症スコア変化量：主要評価項目

<主要な解析>

投与 12 週時の月経困難症スコア変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群で -1.0 ± 1.8 、ジェノゲスト 1mg/日群で -3.3 ± 1.6 であった。説明変数を投与群及び診断分類、投与前の月経困難症スコアを共変量とした共分散分析の結果、プラセボ群に対するジェノゲスト 1mg/日群の優越性が検証された（ $p < 0.001$ ）。

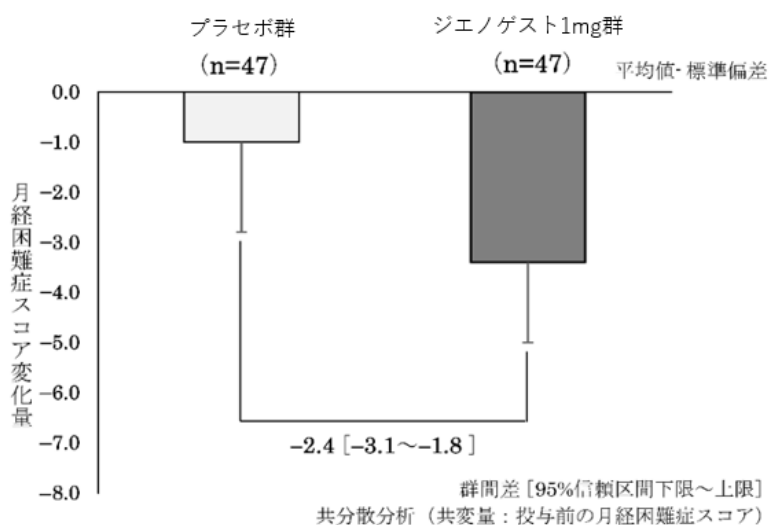


図 V-4 投与 12 週時の月経困難症スコア変化量（FAS、LOCF）

表V-17 投与12週時の月経困難症スコア変化量の共分散分析（FAS、LOCF）

| 月経困難症スコア | 投与群 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 25%点 | 中央値 | 75%点 | 最大値 |
|----------|--------|----|------|------|-----|------|------|------|-----|
| 変化量 | プラセボ群 | 47 | -1.0 | 1.8 | -5 | -2.0 | -1.0 | 0.0 | 2 |
| | 1mg/日群 | 47 | -3.3 | 1.6 | -6 | -4.0 | -3.0 | -3.0 | 2 |
| 投与前 | プラセボ群 | 47 | 4.6 | 1.1 | 3 | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 6 |
| | 1mg/日群 | 47 | 4.3 | 1.0 | 3 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 6 |
| 12週 | プラセボ群 | 47 | 3.6 | 1.7 | 0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 6 |
| | 1mg/日群 | 47 | 1.0 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0.0 | 2.0 | 5 |

| 目的変数 | 説明変数 | 共分散分析 | | 投与群 | 調整済み 平均値 | 両側95% 信頼区間 | | 群間差 ^a | 両側95% 信頼区間 | |
|----------------------------------|-----------------------|-------|--------|------------|-------------|---------------|------|------------------|---------------|------|
| | | F値 | p値 | | | 下限 | 上限 | | 下限 | 上限 |
| 月経 困難症 スコア 変化量 (12週) | 投与群 | 57.43 | <0.001 | プラ セボ群 | -1.0 | -1.4 | -0.5 | | | |
| | 月経困難症 スコア (投与前) | 14.36 | <0.001 | 1mg/日 群 | -3.4 | -3.8 | -2.9 | -2.4 | -3.1 | -1.8 |
| | 診断分類 | 2.82 | 0.096 | | | | | | | |

統計モデル：月経困難症スコア変化量= β_0 (切片)+ β_1 (投与群)+ β_2 (月経困難症スコア(投与前))+ β_3 (診断分類)
+誤差{正規分布}

a : 1mg/日群-プラセボ群

<副次的な解析>

<診断分類別：部分集団解析>

診断分類別（機能性月経困難症及び器質性月経困難症）の部分集団における共分散分析結果を表V-18及び表V-19に示した。主解析と同様に、機能性月経困難症集団及び器質性月経困難症集団共に、プラセボ群とジェノゲスト1mg/日群の間に有意な差が認められた（ $p<0.001$ 、 $p<0.001$ ）。

表V-18 投与12週時の月経困難症スコア変化量（機能性月経困難症）の共分散分析
（部分集団解析）（FAS、LOCF）

| 月経困難症 スコア | 投与群 | 例数 | 平均値 | 標準 偏差 | 最小値 | 25%点 | 中央値 | 75%点 | 最大値 |
|--------------|--------|----|------|----------|-----|------|------|------|-----|
| 変化量 | プラセボ群 | 23 | -1.5 | 1.6 | -4 | -3.0 | -1.0 | 0.0 | 1 |
| | 1mg/日群 | 23 | -3.3 | 1.6 | -6 | -4.0 | -3.0 | -3.0 | 2 |
| 投与前 | プラセボ群 | 23 | 4.6 | 1.0 | 3 | 4.0 | 5.0 | 5.0 | 6 |
| | 1mg/日群 | 23 | 4.3 | 1.0 | 3 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 6 |
| 12週 | プラセボ群 | 23 | 3.1 | 1.9 | 0 | 1.0 | 3.0 | 5.0 | 6 |
| | 1mg/日群 | 23 | 0.9 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0.0 | 1.0 | 5 |

| 目的変数 | 説明変数 | 共分散分析 | | 投与群 | 調整 済み 平均値 | 両側95% 信頼区間 | | 群間差 ^a | 両側95% 信頼区間 | |
|----------------------------------|-----------------------|-------|--------|------------|-----------------|---------------|------|------------------|---------------|------|
| | | F値 | p値 | | | 下限 | 上限 | | 下限 | 上限 |
| 月経 困難症 スコア 変化量 (12週) | 投与群 | 18.01 | <0.001 | プラ セボ群 | -1.4 | -2.1 | -0.7 | | | |
| | 月経困難症 スコア (投与前) | 3.65 | 0.063 | 1mg/日 群 | -3.4 | -4.1 | -2.8 | -2.0 | -3.0 | -1.1 |

統計モデル：月経困難症スコア変化量= β_0 (切片)+ β_1 (投与群)+ β_2 (月経困難症スコア(投与前))+誤差{正規分布}
a：1mg/日群-プラセボ群

表V-19 投与12週時の月経困難症スコア変化量（器質性月経困難症）の共分散分析
（部分集団解析）（FAS、LOCF）

| 月経困難 症 スコア | 投与群 | 例数 | 平均値 | 標準 偏差 | 最小値 | 25%点 | 中央値 | 75%点 | 最大値 |
|------------------|--------|----|------|----------|-----|------|------|------|-----|
| 変化量 | プラセボ群 | 24 | -0.6 | 1.8 | -5 | -1.0 | -0.5 | 0.5 | 2 |
| | 1mg/日群 | 24 | -3.3 | 1.5 | -6 | -4.0 | -3.5 | -2.5 | 0 |
| 投与前 | プラセボ群 | 24 | 4.6 | 1.2 | 3 | 3.0 | 5.0 | 6.0 | 6 |
| | 1mg/日群 | 24 | 4.4 | 1.1 | 3 | 4.0 | 4.0 | 5.0 | 6 |
| 12週 | プラセボ群 | 24 | 4.0 | 1.4 | 1 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 6 |
| | 1mg/日群 | 24 | 1.2 | 1.7 | 0 | 0.0 | 0.0 | 2.5 | 5 |

| 目的変数 | 説明変数 | 共分散分析 | | 投与群 | 調整 済み 平均値 | 両側95% 信頼区間 | | 群間差 ^a | 両側95% 信頼区間 | |
|----------------------------------|-----------------------|-------|--------|------------|-----------------|---------------|------|------------------|---------------|------|
| | | F値 | p値 | | | 下限 | 上限 | | 下限 | 上限 |
| 月経 困難症 スコア 変化量 (12週) | 投与群 | 41.44 | <0.001 | プラ セボ群 | -0.5 | -1.1 | 0.1 | | | |
| | 月経困難症 スコア (投与前) | 11.12 | 0.002 | 1mg/日 群 | -3.3 | -3.9 | -2.7 | -2.8 | -3.6 | -1.9 |

統計モデル：月経困難症スコア変化量= β_0 (切片)+ β_1 (投与群)+ β_2 (月経困難症スコア(投与前))+誤差{正規分布}
a：1mg/日群-プラセボ群

②投与 12 週時の月経困難症スコア改善の有無：副次評価項目

月経困難症スコアが 2 以上改善した被験者の割合を改善率としたとき、投与 12 週時の改善率は、プラセボ群で 31.9% (15/47 例) 及びジェノゲスト 1mg/日群で 89.4% (42/47 例) であり、一般関連統計量に基づく CMH 検定 (順位スコア) の結果、プラセボ群とジェノゲスト 1mg/日群の間に有意な差が認められた ($p<0.001$)。

<診断分類別：部分集団解析>

機能性月経困難症における投与 12 週時の改善率は、プラセボ群で 43.5% (10/23 例) 及びジェノゲスト 1mg/日群で 91.3% (21/23 例) であった。器質性月経困難症における投与 12 週時の改善率は、プラセボ群で 20.8% (5/24 例) 及びジェノゲスト 1mg/日群で 87.5% (21/24 例) であった。一般関連統計量に基づく CMH 検定 (順位スコア) の結果、診断分類別においても、投与 12 週時の改善率について、プラセボ群とジェノゲスト 1mg/日群の間に有意な差が認められた ($p<0.001$)。

③投与 12 週時の月経困難症スコア完全消失の有無：副次評価項目

投与 12 週時又は投与中止時において、月経困難症スコアが 0 となった患者を「月経困難症スコア完全消失例」とし、完全消失率を算出した。投与 12 週時の完全消失率は、プラセボ群で 6.4% (3/47 例) 及びジェノゲスト 1mg/日群で 57.4% (27/47 例) であり、一般関連統計量に基づく CMH 検定 (順位スコア) の結果、プラセボ群とジェノゲスト 1mg/日群の間に有意な差が認められた ($p<0.001$)。

<診断分類別：部分集団解析>

機能性月経困難症における投与 12 週時の完全消失率は、プラセボ群で 13.0% (3/23 例) 及びジェノゲスト 1mg/日群で 56.5% (13/23 例) であった。器質性月経困難症における投与 12 週時の完全消失率は、プラセボ群で 0% (0/24 例) 及びジェノゲスト 1mg/日群で 58.3% (14/24 例) であった。一般関連統計量に基づく CMH 検定 (順位スコア) の結果、診断分類別においても、投与 12 週時の完全消失率について、プラセボ群とジェノゲスト 1mg/日群の間に有意な差が認められた (機能性月経困難症 $p=0.003$ 及び器質性月経困難症 $p<0.001$)。

④投与 12 週時の VAS (下腹痛または腰痛) 変化量：副次評価項目

投与 12 週時の VAS 変化量 (平均値±標準偏差) (mm) は、プラセボ群で -7.27 ± 26.66 及びジェノゲスト 1mg/日群で -44.96 ± 28.28 であった。共分散分析に基づいたプラセボ群とジェノゲスト 1mg/日群の調整済み平均値の差及び両側 95%信頼区間 (下限値、上限値) (mm) は、 $-34.34(-44.32, -24.36)$ であった。

<診断分類別：部分集団解析>

機能性月経困難症及び器質性月経困難症における投与 12 週時の VAS 変化量に関し共分散分析を行った。機能性月経困難症において、投与 12 週時の VAS 変化量（平均値±標準偏差）（mm）は、プラセボ群で -15.42 ± 23.16 及びジェノゲスト 1mg/日群で -44.71 ± 27.30 であった。共分散分析に基づいたプラセボ群と 1mg/日群の調整済み平均値の差及び両側 95%信頼区間（下限値、上限値）（mm）は、 -27.00 （ -41.19 、 -12.81 ）であった。器質性月経困難症において、投与 12 週時の VAS 変化量（平均値±標準偏差）（mm）は、プラセボ群で 0.88 ± 27.91 及びジェノゲスト 1mg/日群で -45.19 ± 29.78 であった。共分散分析に基づいたプラセボ群とジェノゲスト 1mg/日群の調整済み平均値の差及び両側 95%信頼区間（下限値、上限値）（mm）は、 -41.63 （ -55.97 、 -27.30 ）であった。診断分類別においても、機能性月経困難症及び器質性月経困難症ともに、投与 12 週時の VAS 変化量の調整済み平均値の差及び両側 95%信頼区間について、プラセボ群とジェノゲスト 1mg/日群の間に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ ）。

⑤ SF-36 QOL：その他の評価項目（参考情報）

SF-36 QOL の 8 つの下位尺度のうち、投与前の「身体の痛み」スコア（平均値）は、プラセボ群で 37.72 及び 1mg/日群で 34.89 であり、投与終了時ではプラセボ群 51.29、ジェノゲスト 1mg/日群で 77.09 であった。「身体の痛み」スコア変化量の共分散分析に基づいたプラセボ群とジェノゲスト 1mg/日群の調整済み平均値の差及び両側 95%信頼区間（下限値、上限値）は 27.44（18.73、36.15）であり、プラセボ群とジェノゲスト 1mg/日群の間に有意な差が認められた（ $p < 0.001$ ）。その他の下位尺度（身体機能、日常役割機能（身体）、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康）の投与前及び投与終了時の間のスコア変化量の平均値は、いずれの群の値も小さかった。

【安全性の評価】

⑥ 有害事象

有害事象の発現率は、プラセボ群で 59.6%（28/47 例）、ジェノゲスト 1mg/日群で 93.6%（44/47 例）であった。発現率が 5%以上の有害事象は、プラセボ群及びジェノゲスト 1mg/日群いずれも上咽頭炎 [プラセボ群 19.1%（9 例）、ジェノゲスト 1mg/日群 8.5%（4 例）] 及び不正子宮出血 [プラセボ群 25.5%（12 例）、ジェノゲスト 1mg/日群 93.6%（44 例）] であった。

有害事象の発現率は、投与 4 週までが最も高く、以後減少した。また、両群ともに最も多く認められた不正子宮出血の発現時期別の発現率においても、同様の傾向が認められた。

重度及び死亡に関する有害事象は認められなかった。死亡を除く重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群で 2.1%（1/47 例）で、ジェノゲスト 1mg/日群では認められなかった。プラセボ群の重篤な有害事象の内容は人工流産であり副作用ではなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群で 4.3%（2/47 例）、ジェノゲスト 1mg/日群で 4.3%（2/47 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、プラセボ群で倦怠感、浮腫、妊娠時曝露（各 1 件）、ジェノゲスト 1mg/日群で感情不安定、不正子宮出血（各 1 件）であり、妊娠時曝露を除き、副作用であった。重症度はいずれも軽度であり、いずれも回復した。

⑦ 副作用

副作用の発現率（発現例数）は、プラセボ群で 29.8%（14/47 例）、ジェノゲスト 1mg/日群で 93.6%（44/47 例）であった。死亡を除く重篤な副作用はなかった。治験薬の投与中止に至った副作用の発現率（発現例数）は、プラセボ群で 2.1%（1/47 例）、ジェノゲスト 1mg/日群で 4.3%（2/47 例）であった。

5%以上に認められた副作用は、プラセボ群及びジェノゲスト 1mg/日群のいずれも不正子宮出血であり、発現率（発現例数）（以下、同順）は、それぞれ 19.1%（9 例）及び 93.6%（44 例）であった。これら不正子宮出血の副作用はいずれも軽度で、投与開始から発現までの日数（中央値）は、それぞれ 24.0 日及び 18.5 日であり、発現時期別の発現率はいずれの群も投与開始から投与 4 週までが最も高かった。ジェノゲスト 1mg/日群の治験薬投与の中止の 1 例を除き、いずれも無処置であった。

⑧診断分類別の分析

機能性月経困難症の有害事象の発現率は、プラセボ群で 56.5%（13/23 例）、ジェノゲスト 1mg/日群で 91.3%（21/23 例）であり、副作用の発現率は、プラセボ群で 30.4%（7/23 例）、ジェノゲスト 1mg/日群で 91.3%（21/23 例）であった。機能性月経困難症における不正子宮出血の副作用の発現率は、プラセボ群で 21.7%（5/23 例）、ジェノゲスト 1mg/日群で 91.3%（21/23 例）であった。投与開始から発現までの日数（中央値）は、プラセボ群で 12.0 日、ジェノゲスト 1mg/日群で 19.0 日であった。ジェノゲスト 1mg/日群の治験薬投与の中止の 1 例を除き、いずれも無処置であった。器質性月経困難症の有害事象の発現率は、プラセボ群で 62.5%（15/24 例）、ジェノゲスト 1mg/日群で 95.8%（23/24 例）であり、副作用の発現率は、プラセボ群で 29.2%（7/24 例）、ジェノゲスト 1mg/日群で 95.8%（23/24 例）であった。器質性月経困難症における不正子宮出血の副作用の発現率は、プラセボ群で 16.7%（4/24 例）、ジェノゲスト 1mg/日群で 95.8%（23/24 例）であった。投与開始から発現までの日数（中央値）は、プラセボ群で 26.0 日、ジェノゲスト 1mg/日群で 17.0 日であり、いずれの群においても無処置であった。

⑨性器出血

性器出血の日数（平均値±標準偏差）は、ジェノゲスト 1mg/日群では、投与前、投与 8 週及び 12 週時で、それぞれ 6.9±2.6 日、13.8±8.7 日及び 8.8±8.2 日であり、投与 8 週時に最も増加し、投与 12 週時には減少した。プラセボ群では、それぞれ 6.7±1.8 日、6.3±2.3 日及び 5.9±1.7 日であり、投与前、投与 8 週及び 12 週時で大きな変化は認められなかった。

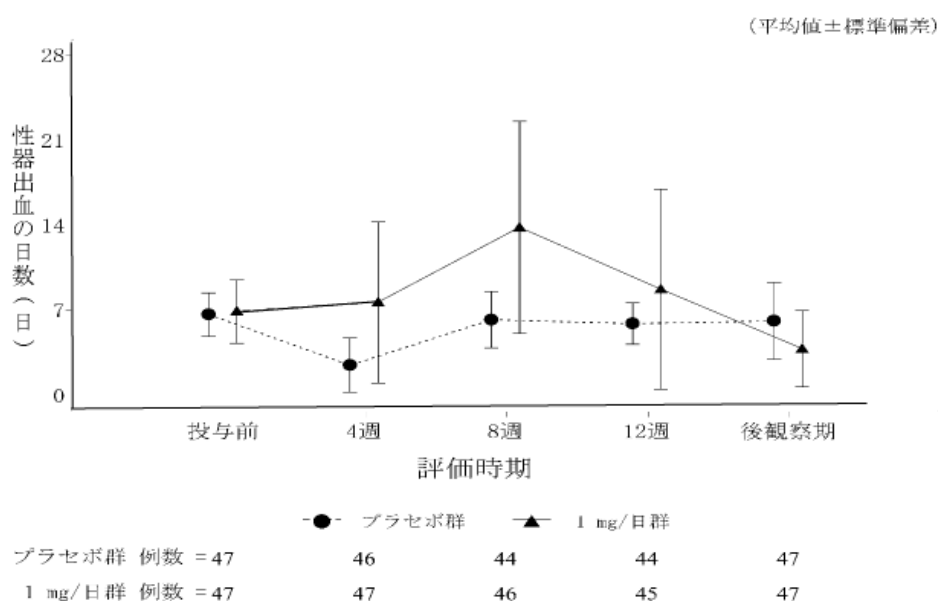


図 V-5 性器出血の日数（28 日ごと）の推移（安全性解析対象集団）

ジェノゲスト 1mg/日群の最も重い性器出血の程度(28日ごと)について、「通常の月経程度以上」(「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8週及び12週時ともに投与前に比し減少し、「通常の月経程度より少ない」(「ごく少量」又は「通常の月経より少ない」)を発現した患者の割合は増加した。プラセボ群では、投与前、投与8週及び12週時で「通常の月経程度以上」を発現した患者の全体にしめる割合が高値であった。

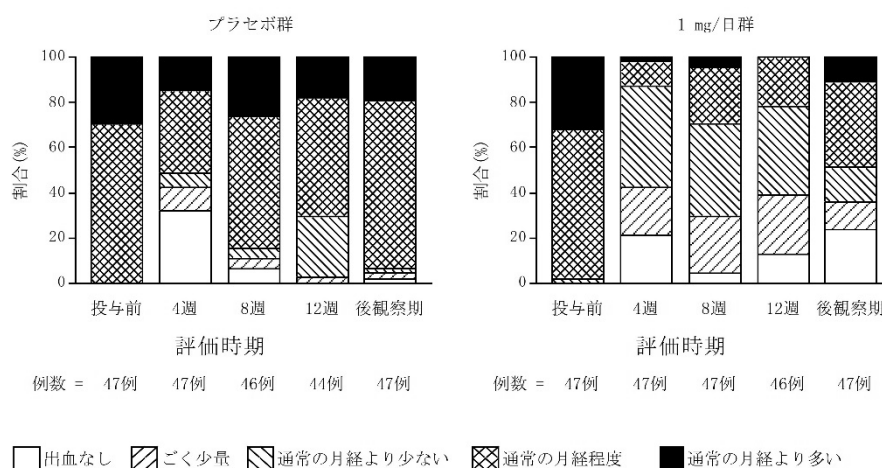


図 V-6 最も重い性器出血の程度(28日ごと)(安全性解析対象集団)

⑩再来月経発来までの日数

妊娠または人工流産後の LEP 製剤服用により後観察期を中止した 2 例(プラセボ群及びジェノゲスト 1 mg/日群各 1 例)を除き、全例で再来月経が確認された。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)はプラセボ群で 18.4±9.4 日、ジェノゲスト 1mg/日群で 28.8±9.7 日であった。

2) 安全性試験

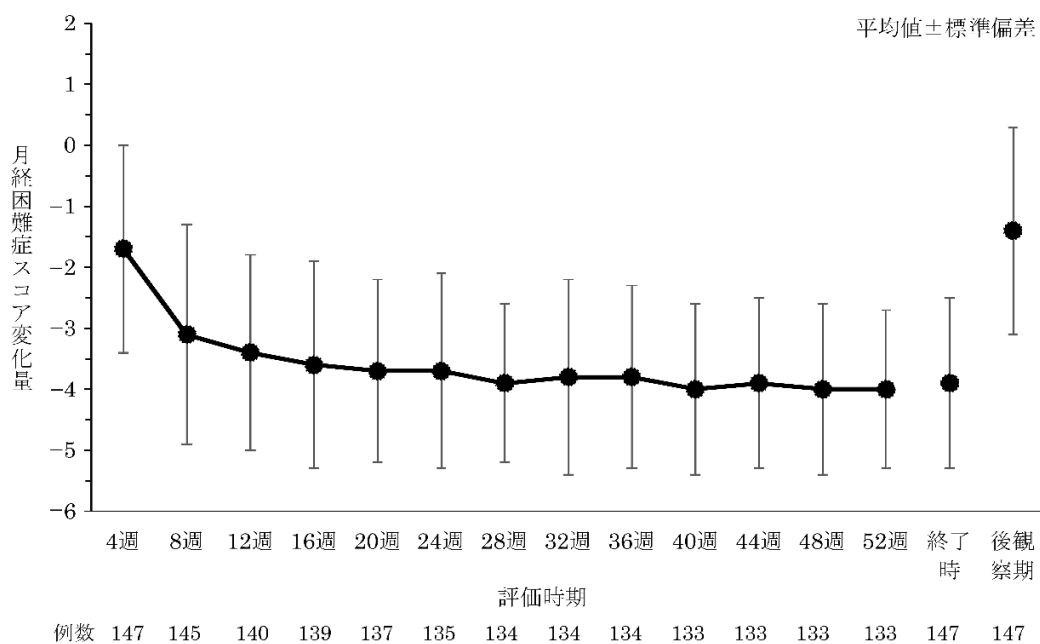
表V-20 長期投与試験 (MJR3511D41) ¹⁾の概要

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的 | 月経困難症患者におけるジェノゲスト 1 mg/日 (なお、症状に応じて 2 mg/日に増量可能とする) の長期投与による安全性及び有効性の検討を目的とする。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検試験 |
| 対象 | 月経困難症患者 (投与例として 147 例) |
| 主な選択基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・経膈超音波断層法検査及び内診により月経困難症と診断された患者。 ・月経周期日数が 38 日以内の患者。 ・月経困難症に起因すると考えられる疼痛 (下腹痛又は腰痛) が、月経困難症スコアで 3 点以上の患者。 |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・機能的月経困難症患者については、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫又は器質性月経困難症の既往を有する患者。 ・器質性月経困難症患者については、経膈超音波断層法検査の結果により粘膜下筋腫を合併すると診断された患者。なお、経膈超音波断層法検査の実施が困難な場合は経直腸超音波断層法検査をもって診断根拠とすることも可能とする。 ・経膈超音波断層法検査の結果、高度の子宮腫大 (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。なお、経膈超音波断層法検査の実施が困難な場合は経直腸超音波断層法検査をもって診断根拠とすることも可能とする。 ・子宮における器質疾患が原因と考えられる重度の貧血 (ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満) の既往を有する患者。 ・重度の貧血 (ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満) の合併を有する患者。 ・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 11.0g/dL 以上に復さない患者。 ・血栓症または塞栓症の合併あるいは既往を有する患者。 ・妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者。 |
| 試験方法 | ジェノゲスト 1mg/日 (症状に応じて 2mg/日) を 1 日 2 回に分け、月経周期 2～5 日目より 52 週間経口投与した。増量の条件: 1mg/日で投与を開始し、投与 12 週時以降の評価時期に月経困難症スコアに 2 以上の改善が認められない場合 (疼痛改善効果不十分)、患者の忍容性と治験薬の効果を十分に考慮して治験医師の判断で適宜 2mg/日に増量することを可能とした。 |
| 評価項目 | <p>有効性の評価</p> <p>主要評価項目は設定していない。</p> <p>副次評価項目:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 月経困難症スコア変化量 (2) 月経困難症スコア改善の有無 (3) 月経困難症スコア完全消失の有無 (4) VAS (下腹痛または腰痛) 変化量 <p>安全性の評価</p> <p>主要評価項目: 投与開始日以降の有害事象</p> <p>副次評価項目: 投与開始日以降の因果関係が否定できない有害事象 (副作用)</p> <p>その他の項目: 性器出血 (程度及び日数)、月経 (程度及び日数)</p> <p>その他の評価</p> <p>血清エストラジオール濃度</p> |
| 解析計画 | <p>有効性</p> <p>連続変数の評価項目については、要約統計量を算出する。2 値データ及びカテゴリカルデータの評価項目については、集計を行う。</p> <p>その他、副次評価項目である月経困難症スコア変化量の結果に影響を及ぼす因子を検討する目的で、部分集団解析を行った。</p> <p>安全性</p> <p>投与開始日以降の有害事象及び副作用の発現率を算出した。</p> |

【有効性の評価】

①月経困難症スコア変化量：副次評価項目

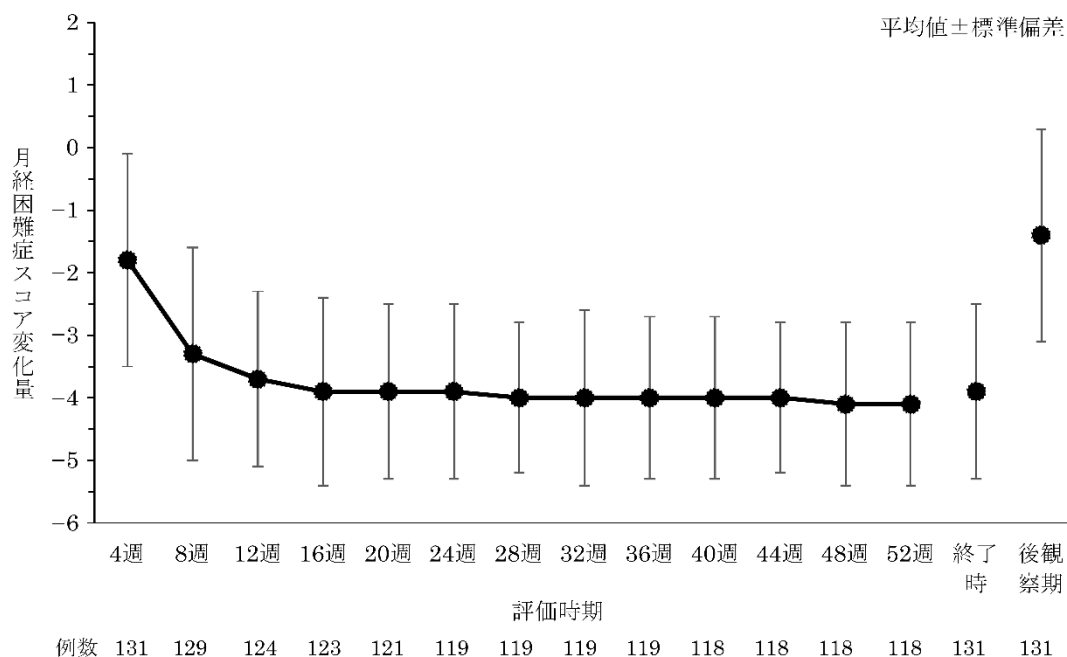
月経困難症スコアの投与前値（平均値±標準偏差）は 4.4 ± 1.0 であり、投与4週、8週、12週、16週、20週、24週及び52週時の変化量（平均値±標準偏差）は、 -1.7 ± 1.7 、 -3.1 ± 1.8 、 -3.4 ± 1.6 、 -3.6 ± 1.7 、 -3.7 ± 1.5 、 -3.7 ± 1.6 及び -4.0 ± 1.3 であった。投与終了時及び後観察期の変化量（平均値±標準偏差）は、 -3.9 ± 1.4 及び -1.4 ± 1.7 であった。



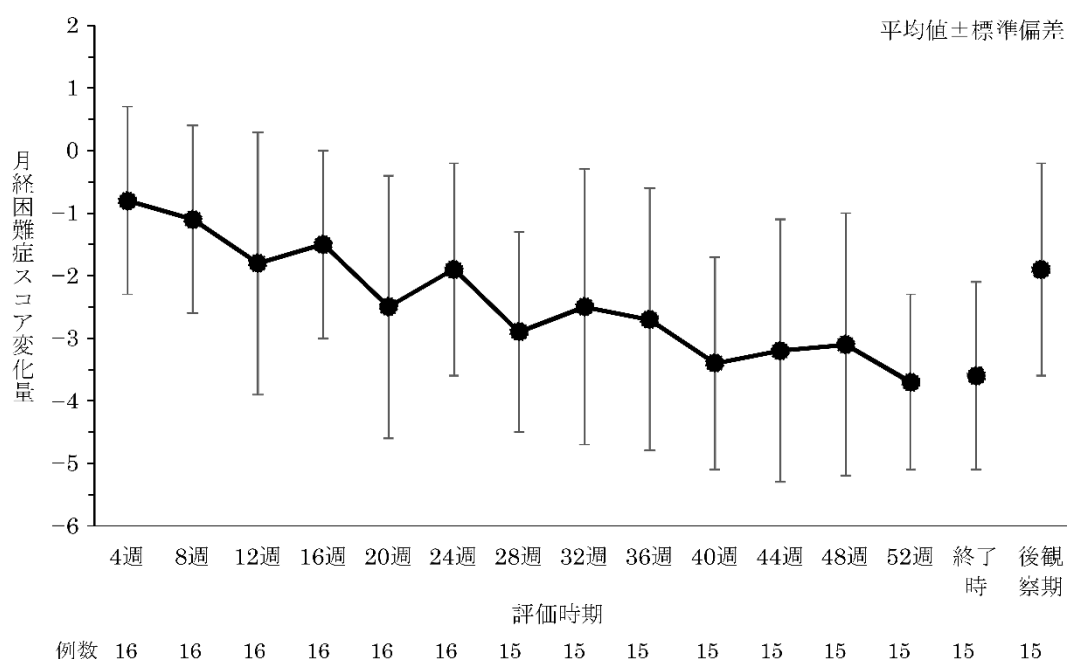
図V-7 月経困難症スコア変化量の推移 (FAS)

<用量変更有無別：部分集団解析>

用量変更の有無別（用量維持例及び増量例）の各評価時期における月経困難症スコア変化量（平均値±標準偏差）は、投与52週時では、用量維持例で -4.1 ± 1.3 、増量例で -3.7 ± 1.4 、投与終了時では、用量維持例で -3.9 ± 1.4 、増量例で -3.6 ± 1.5 、後観察期では、用量維持例で -1.4 ± 1.7 、増量例で -1.9 ± 1.7 であった。



図V-8 月経困難症スコア変化量の推移 用量維持例（部分集団解析）（FAS）



図V-9 月経困難症スコア変化量の推移 増量例（部分集団解析）（FAS）

②月経困難症スコアの改善の有無：副次評価項目

月経困難症スコア変化量が 2 以上改善した被験者の割合を「月経困難症スコアの改善率」としたとき、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週及び 52 週時の改善率は、52.4% (77/147 例)、82.8% (120/145 例)、87.1% (122/140 例)、89.2% (124/139 例)、91.2% (125/137 例)、89.6% (121/135 例) 及び 97.0% (129/133 例) であった。投与終了時の改善率は、94.6% (139/147 例) であった。

③月経困難症スコアの完全消失の有無：副次評価項目

各評価時期において、月経困難症スコアが 0 となった患者を「月経困難症スコア完全消失例」とし、完全消失率を算出した。月経困難症スコアの完全消失率は、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週及び 52 週時で、11.6% (17/147 例)、46.2% (67/145 例)、55.7% (78/140 例)、64.7% (90/139 例)、65.0% (89/137 例)、67.4% (91/135 例) 及び 73.7% (98/133 例) であった。投与終了時の完全消失率は、70.7% (104/147 例) であった。

④VAS（下腹痛または腰痛）変化量：副次評価項目

VAS の投与前値（平均値±標準偏差）(mm) は 58.60±20.05 であり、投与 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週及び 52 週時の変化量（平均値±標準偏差）(mm) は、-18.60±27.36、-42.60±26.33、-47.20±23.88、-49.04±24.64、-50.15±25.75、-51.33±25.06 及び -54.01±24.12 であった。投与終了時及び後観察期の変化量（平均値±標準偏差）(mm) は、-51.18±26.00 及び -18.67±29.93 であった。

【安全性の評価】

⑤有害事象：主要評価項目

有害事象の発現率は 98.6% (145/147 例) であった。5%以上に認められた有害事象は、不正子宮出血 94.6% (139/147 例)、上咽頭炎 40.1% (59/147 例)、インフルエンザ、倦怠感及び月経過多の各 7.5% (11/147 例)、頭痛 6.1% (9/147 例)、膀胱炎、胃腸炎、悪心及び乳房不快感の各 5.4% (8/147 例) であった。死亡に至った有害事象はなかった。死亡を除く重篤な有害事象は 3 例 3 件で、内訳は、急性腎盂腎炎、視神経炎及び腸炎であった。いずれも副作用ではなかった。重症度別の有害事象の発現率は、軽度が 98.6% (145/147 例) 及び中等度が 9.5% (14/147 例) であり、重度はなかった。

<用量変更有無別の分析>

有害事象の発現率は用量維持例で 98.5% (129/131 例)、増量例で 100% (16/16 例) であった。最も発現率の高い有害事象は、不正子宮出血であり、用量維持例で 93.9% (123/131 例)、増量例 100% (16/16 例) であった。増量例では、月経過多の有害事象発現率が 18.8% (3/16 例) と高いが、いずれも用量変更前に発現した事象であった。用量変更後に発現した有害事象は 11 例 38 件であった。増量例 16 例のうち 1 例が、治験薬の用量変更前に発現した有害事象（不正子宮出血）を理由に治験薬の投与を中止した。

⑥副作用：副次評価項目

副作用の発現率は96.6% (142/147 例) であった。5%以上に認められた副作用は、不正子宮出血94.6% (139/147 例)、倦怠感及び月経過多の各7.5% (11/147 例)、乳房不快感5.4% (8/147 例) であった。

重症度別の副作用の発現率は、軽度が96.6% (142/147 例) 及び中等度が1.4% (2/147 例) であった。中等度の副作用2例の内訳は、動悸及び呼吸困難の1例、接触皮膚炎の1例であった。

2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った副作用は、感情不安定及び不正子宮出血(各2例)であった。重症度は、中等度の動悸及び呼吸困難を除き、いずれも軽度であった。中等度の動悸及び呼吸困難を除き、いずれも回復した。中等度の動悸及び呼吸困難は、後観察期においても回復せずに追跡調査を実施し、転帰は「軽快」であった。治験責任医師は、他院での通常診療による観察で問題ないと判断し、追跡調査を終了した。

表V-21 2%以上に認められた副作用の集計 (安全性解析対象集団)

| PT(基本語) | 副作用 | |
|---------|-----------|--------|
| | 全体(147 例) | |
| | 発現例数 | 発現率(%) |
| 全体 | 142 | (96.6) |
| 不正子宮出血 | 139 | (94.6) |
| 倦怠感 | 11 | (7.5) |
| 月経過多 | 11 | (7.5) |
| 乳房不快感 | 8 | (5.4) |
| 頭痛 | 7 | (4.8) |
| 悪心 | 6 | (4.1) |
| 傾眠 | 6 | (4.1) |
| 浮腫 | 5 | (3.4) |
| 卵巣嚢胞 | 5 | (3.4) |
| ほてり | 5 | (3.4) |
| 体重増加 | 4 | (2.7) |
| 感情不安定 | 4 | (2.7) |
| 便秘 | 3 | (2.0) |
| 下痢 | 3 | (2.0) |
| 浮動性めまい | 3 | (2.0) |
| 不眠症 | 3 | (2.0) |

用語辞書：MedDRA/J Ver.20.1

<用量変更有無別の分析>

副作用の発現率は用量維持例で96.2% (126/131 例)、増量例で100% (16/16 例) であった。最も発現率の高い副作用は、不正子宮出血であり、用量維持例で93.9% (123/131 例)、増量例で100% (16/16 例) であった。用量変更後に発現した副作用は5例10件で、内訳は、体重増加(2例)、不正子宮出血、悪心、卵巣嚢胞、浮腫、耳鳴、ほてり、抑うつ症状及び不眠症(各1例)であり、重症度はいずれも軽度であった。

⑦不正子宮出血

不正子宮出血の有害事象の発現率は94.6% (139/147例、142件)であり、重症度はいずれも軽度であった。副作用は94.6% (139/147例、139件)であった。不正子宮出血の有害事象発現例における投与開始から発現までの日数(中央値)は20.0日であり、投与4週までの発現例が最も多かった。いずれも後観察期終了時までには回復した。

不正子宮出血139例の発現時期は、投与12週までが131例、12週～24週では6例、24週～36週では1例、36週～48週では1例であり、以降では認められなかった。

⑧貧血関連の有害事象

貧血関連の有害事象の発現率は2.7% (4/147例、4件)であり、重症度はいずれも軽度であった。副作用の発現率は2.0% (3/147例、3件)であった。貧血関連の有害事象発現例4例における投与開始から発現までの日数は、31日、33日、35日及び231日であった。いずれも治験薬投与期間中に回復した。

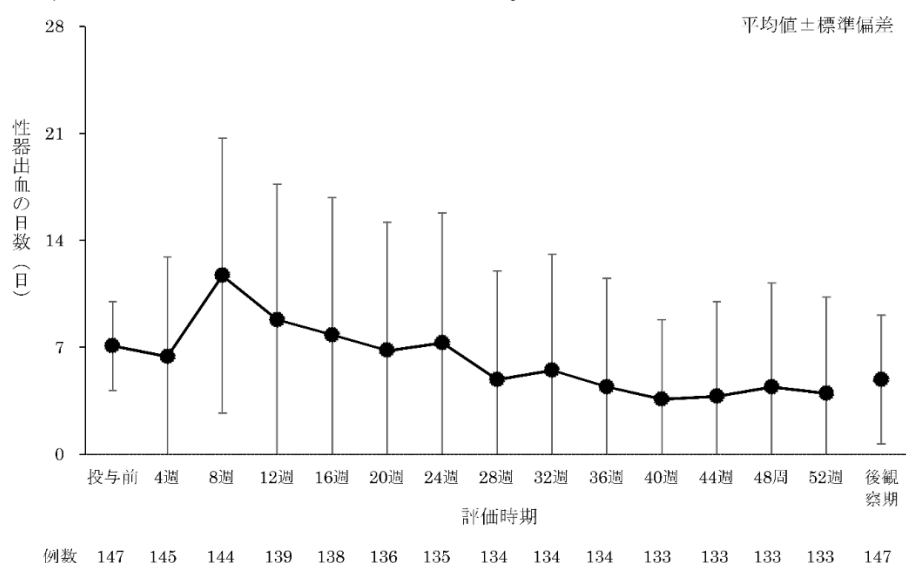
⑨診断分類別の分析

有害事象の発現率は機能性月経困難症で98.6% (73/74例)、器質性月経困難症で98.6% (72/73例)であった。

副作用の発現率は機能性月経困難症で95.9% (71/74例)、器質性月経困難症で97.3% (71/73例)であった。機能性月経困難症において5%以上に認められた副作用は、不正子宮出血91.9% (68/74例)、月経過多8.1% (6/74例)、乳房不快感及び倦怠感の各5.4% (4/74例)であった。器質性月経困難症では、不正子宮出血97.3% (71/73例)、倦怠感9.6% (7/73例)、頭痛8.2% (6/73例)、傾眠、悪心及び月経過多の各6.8% (5/73例)、ほてり、乳房不快感及び卵巣嚢胞の各5.5% (4/73例)であった。

⑩性器出血

各評価時期(28日ごと)の性器出血の日数(平均値±標準偏差)の推移は、投与前、投与8週、12週、16週、20週、24週及び52週で、7.1±2.9日、11.7±9.0日、8.8±8.9日、7.8±9.0日、6.8±8.4日、7.3±8.5日及び4.0±6.3日であった。

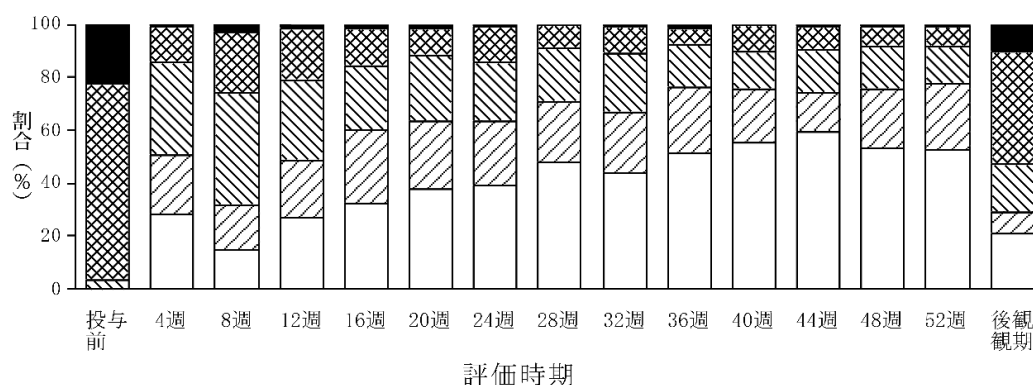


図V-10 性器出血の日数(28日ごと)の推移(安全性解析対象集団)

最も重い性器出血の程度（28 日ごと）において、「通常の月経程度」又は「通常の月経より多い」の割合は、投与前、投与 8 週、12 週、16 週、20 週、24 週及び 52 週で、96.6%（142/147 例）、25.5%（37/145 例）、21.0%（30/143 例）、15.8%（22/139 例）、11.6%（16/138 例）、14.7%（20/136 例）及び 8.3%（11/133 例）であった。

「ごく少量」又は「通常の月経より少ない」の割合は、3.4%（5/147 例）、59.3%（86/145 例）、51.7%（74/143 例）、51.8%（72/139 例）、50.7%（70/138 例）、46.3%（63/136 例）及び 39.1%（52/133 例）であった。

「出血なし」の割合は、0%（0/147 例）、15.2%（22/145 例）、27.3%（39/143 例）、32.4%（45/139 例）、37.7%（52/138 例）、39.0%（53/136 例）及び 52.6%（70/133 例）であった。



例数 = 147例 145例 145例 143例 139例 138例 136例 135例 134例 134例 134例 133例 133例 133例 147例

□ 出血なし ▨ ごく少量 ▩ 通常の月経より少ない ▤ 通常の月経程度 ■ 通常の月経より多い

図 V-11 最も重い性器出血の程度（28 日ごと）（安全性解析対象集団）

⑪ 再来月経発来までの日数

再来月経は全例で確認された。そのうち、後観察期終了後に再来月経の発来が確認された 3 例を除く 144 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（中央値））は 28.5±8.4 日（27.5 日）であった。

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

(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

該当しない

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

該当しない

(7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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、レボノルゲストレル

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ジェ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、卵巢機能抑制及び子宮内膜細胞の増殖抑制により過剰なプロスタグランジン産生を抑制することから、月経困難症に対する有効性を示すと考えられる¹²⁾。

1) 卵巢機能抑制作用

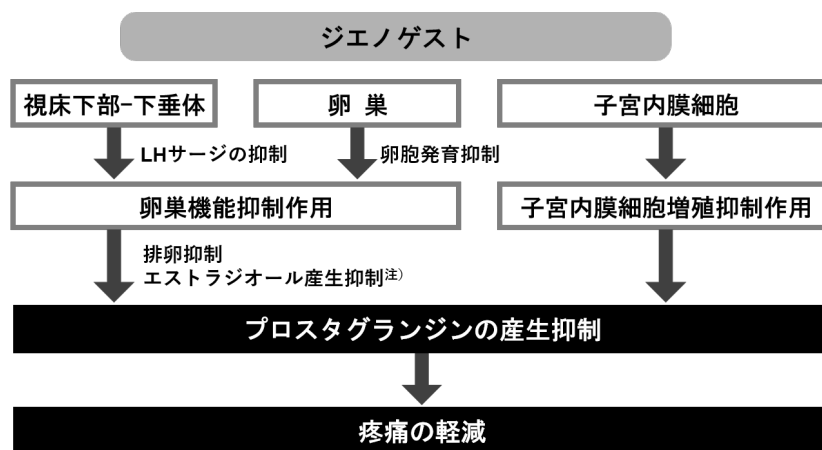
◇ジェノゲストは視床下部-下垂体に作用することにより LH サージを抑制し、排卵抑制作用を示す。

◇ジェ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

◇ジェ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。

◇ジェ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 ジェノゲストの推定薬理作用

注) 血清エストラジオール濃度の変化量において、ジェノゲスト 2mg/日ではプラセボ群との有意差が示されたが、1mg/日では有意差が示されなかった。(V. 5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験3) 第II相試験) 及び「VI. 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績2) 卵巢機能抑制作用」の項参照)

(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及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*)¹³⁻¹⁶⁾

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 (ER α) 及びエストロゲン受容体 β (ER β) 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 (IC₅₀ 値) を求めた。

ジェノゲストは 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、ER α 及び ER β に対する結合能は弱かった。

表 VI-1 ジェノゲストのヒトステロイドホルモン受容体についての IC₅₀ 値

| 試験物質 | IC ₅₀ 値 (nmol/L) | | | | |
|------------------------|-----------------------------|-------|--------|-------------|------------|
| | PR | AR | GR | ER α | ER β |
| ジェノゲスト | 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 : ³H-プロゲステロン、AR : ³H-ジヒドロテストステロン、GR : ³H-デキサメタゾン、

ER α / β : ³H-エストラジオール

各受容体に対する標準物質の IC₅₀ 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)、

ER α : α -エストラジオール (3.6nmol/L)、ER β : 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及びアンタゴニスト活性 (*in vitro*)¹⁷⁻²⁰⁾

ジェノゲストのヒト PR、AR、GR、ER α 、ER β 及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及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 (EC₅₀ 値) を求めた。

ジェノゲストは PR に対する選択的なアゴニスト活性を示したが、AR、GR、ER α 、ER β 及び MR に対するアゴニスト活性を示さなかった。

表 VI-2 ジェ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¹⁷⁻¹⁹⁾

| 試験物質 | EC ₅₀ 値 (nmol/L) | | | | | |
|------------------------|-----------------------------|--------|--------|-------------|------------|--------|
| | PR | AR | GR | ER α | ER β | MR |
| ジェノゲスト | 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 : 測定していない。

各受容体に対する標準物質 (アゴニスト) の EC₅₀ 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)、

ER α : α -エストラジオール (0.4nmol/L)、ER β : 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 及び 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、各受容体の特異的な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、IC₅₀ 値を求めた。

ジェノゲストは AR に対するアンタゴニスト活性を示した (IC₅₀=775.0nmol/L)。

表 VI-3 ジェ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^{19,20)}

| 試験物質 | IC ₅₀ 値 (nmol/L) | | |
|------------------------|-----------------------------|--------|--------|
| | AR | GR | MR |
| ジェノゲスト | 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 IC₅₀ 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 : スピロラクトン (26.2nmol/L)

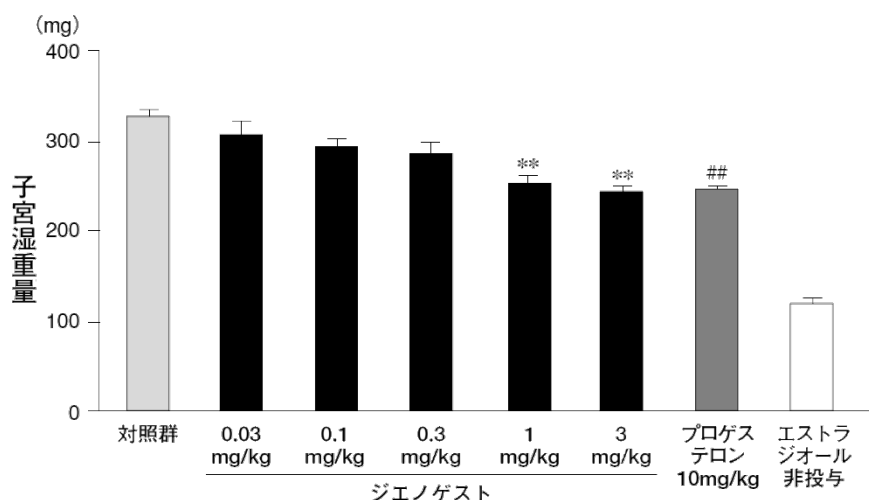
ジェノゲストの臨床用量 (1mg/日) 投与時の C_{max} は 72nmol/L⁸⁾ であることから、本用量では選択的なプロゲステロン作用を示すと考えられた。

③ジェノゲストのプロゲステロン作用 (ラット) ^{21,22)}

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 (E₂) 1 μ g/kg を 1 日 1 回、4 日間反復皮下投与した。E₂ の投与 4 日目に E₂ と同時に溶媒 (対照群) 又はジェノゲスト 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、E₂ 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 E₂ 非投与群を設けた。

E₂ の投与により子宮重量が増加したが (対照群)、ジェノゲスト 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)。

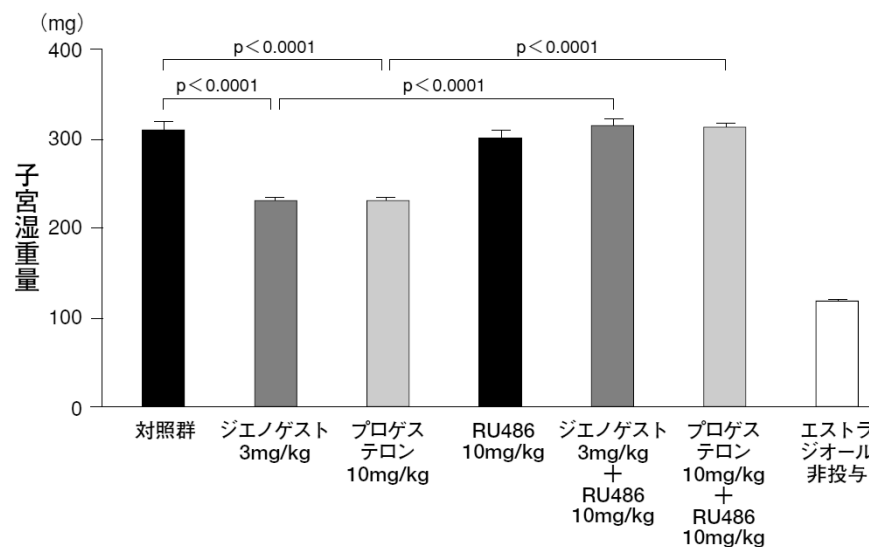
なお、ジェノゲスト及びプロゲステロンの子宮重量抑制効果は、プロゲステロン受容体のアンタゴニストである RU486 の投与 (10mg/kg 皮下投与) により拮抗された。



図VI-2 ラットにおけるジェ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 ラットにおけるジェ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。

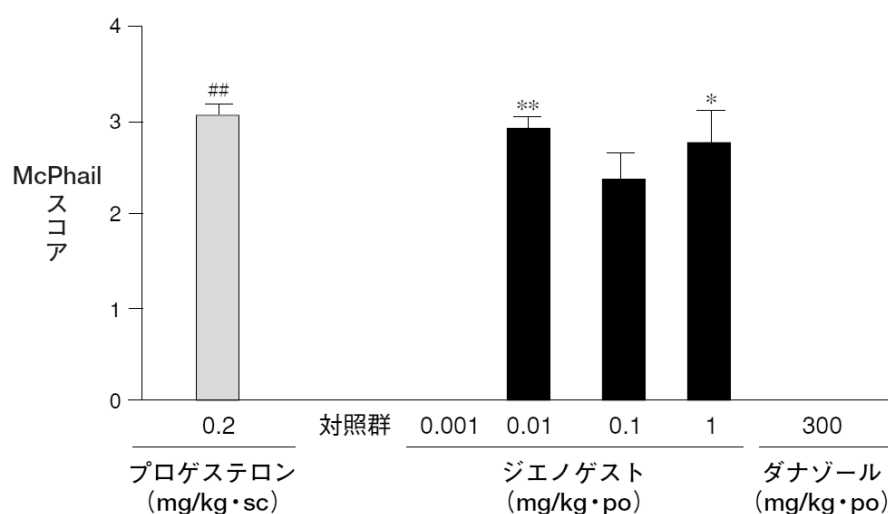
t-検定により 2 群間の検定を実施した。

④ジェノゲストのプロゲステロン作用 (McPhail 試験 : ウサギ) ²³⁾

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 (ジェノゲストは 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。ジェノゲストの 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、ジェノゲストは、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 ウサギにおけるジェ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

【参考】子宮内膜症患者 ²⁴⁾

子宮内膜症患者を対象とした臨床薬理試験で、ジェノゲスト 2mg を 1 日 2 回に分け 16 週間経口投与した。ジェ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、ジェ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）²⁵⁻²⁷⁾

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

表VI-4 ジェ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/年齢/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 ⁺ 及び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

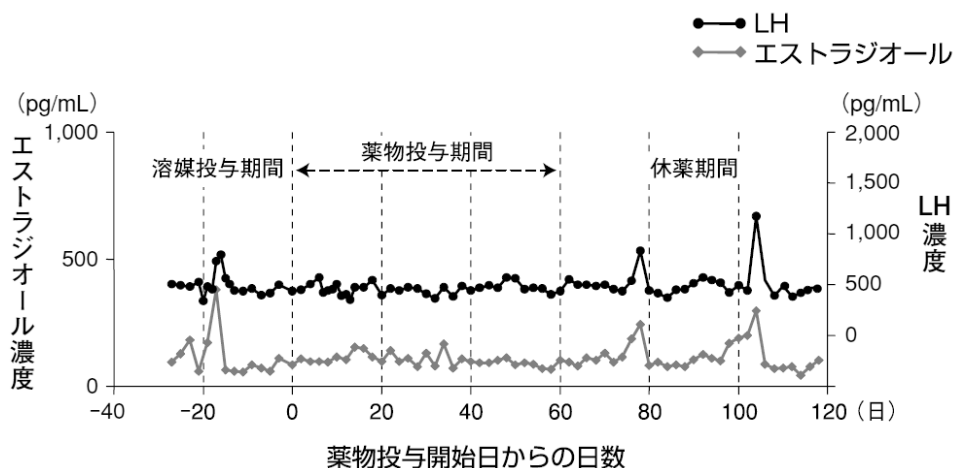
①反復経口投与の卵巣機能に及ぼす影響（カニクイザル）²⁸⁾

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、ジェノゲスト0.003、0.01又は0.03mg/kgを1日1回、反復経鼻胃内投与し、さらにジェ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、エストラジオール及びプロゲステロン濃度を測定した。

ジェノゲストの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。ジェノゲスト0.01及び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、ジェノゲスト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、月経周期の停止及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 ジェノゲストの反復投与で月経周期の停止及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

| ジェノゲスト投与量 | 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

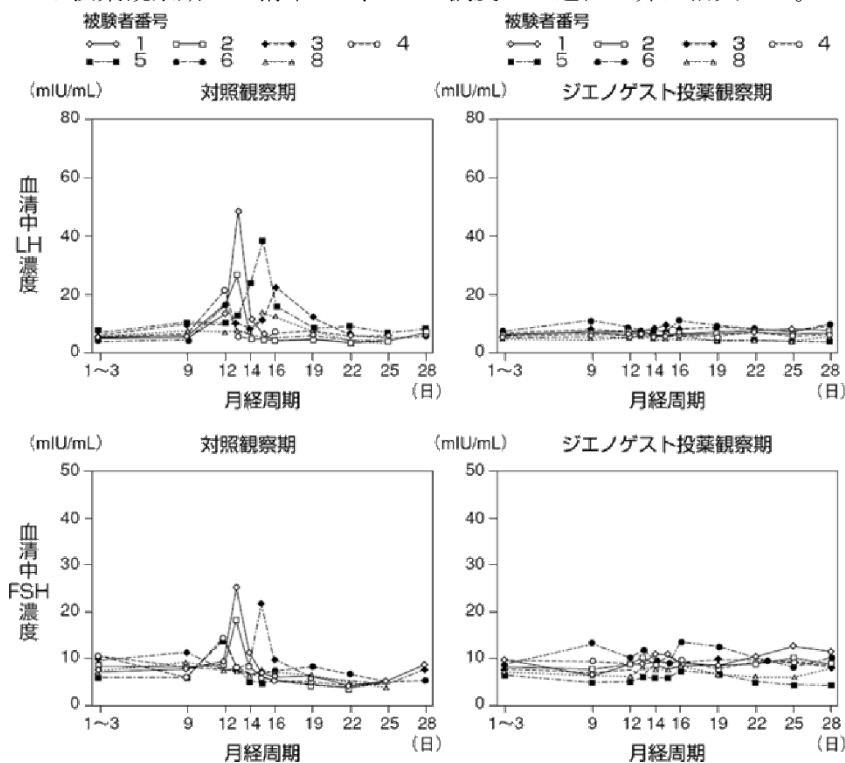
②反復経口投与の卵巣機能に及ぼす影響

【参考】健康成人女性(ジェノゲスト2mg/日)²⁹⁾

健康成人女性7例に、ジェノゲスト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、ジェ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

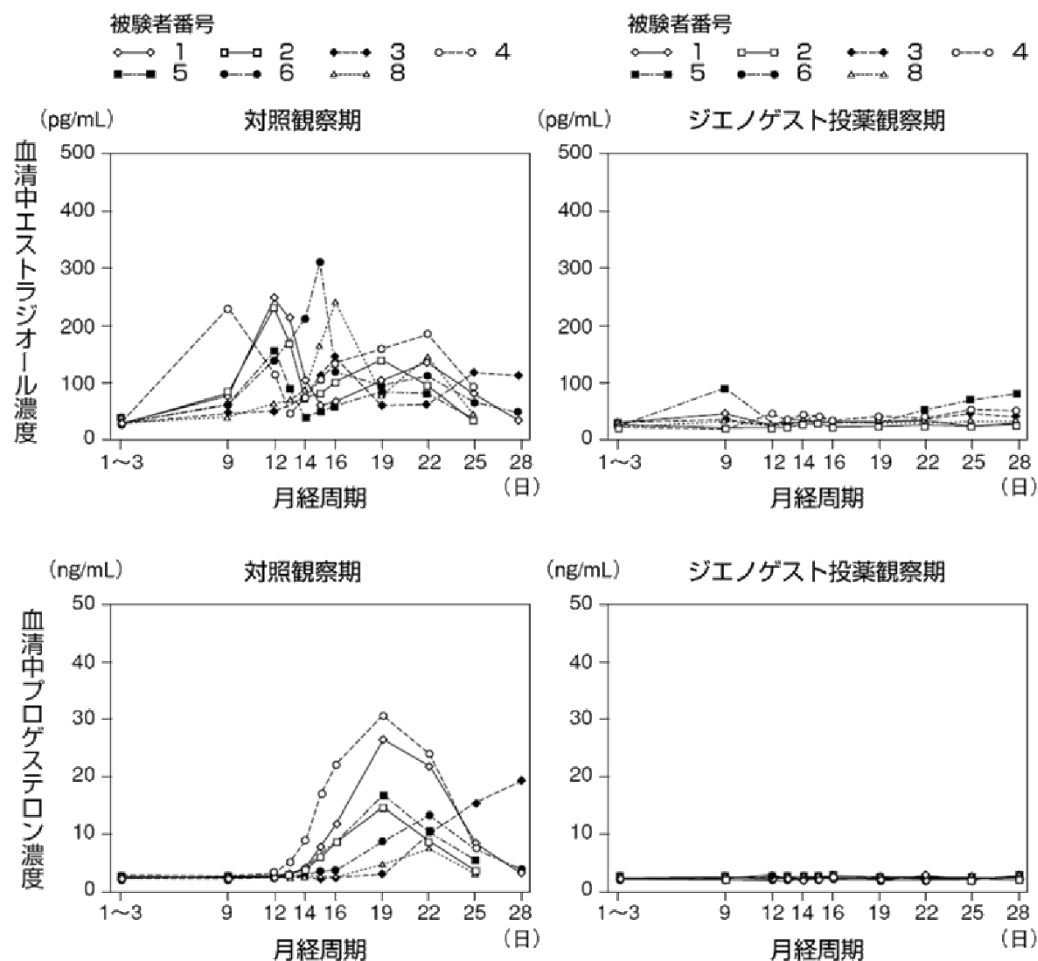
対照観察期には通常の月経周期にみられる血清中LH、FSH濃度の一過性上昇が認められたが、ジェノゲスト投薬観察期に血清中LH、FSH濃度の一過性上昇は消失した。



図VI-6 健康成人女性にジェノゲスト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みられる 2 相性の血清中エストラジオール濃度のピーク及び 1 相性のプロゲステロン濃度のピークが認められたが、ジェ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 健康成人女性にジェノゲスト 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 [プロゲステロン濃度]

月経困難症患者⁹⁾

月経困難症患者にジェノゲスト 0.5~2mg又はプラセボを1日2回に分け12週間経口投与した。投与3週時の血清プロゲステロン濃度は、投与前からの変化量において、プラセボ群、0.5 mg/日群、1 mg/日群、2 mg/日群で有意な低下が認められた (Wilcoxon 1標本検定、有意水準：両側5%)。プラセボ群との対比較では、0.5 mg/日群、1 mg/日群及び2 mg/日群で有意な低下が認められ (Wilcoxon 2標本検定、有意水準：両側5%)、いずれの群においても血清プロゲステロン濃度を指標とした排卵抑制作用が示された。

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

【参考】子宮内膜症患者³⁰⁾

子宮内膜症患者にジェノゲスト 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。

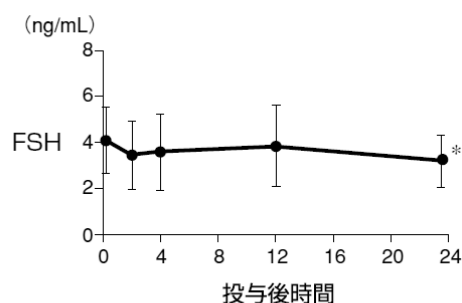
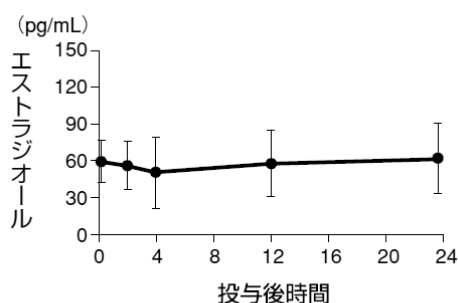
①~③の成績から、ジェノゲストはプロゲステロンと同様に、視床下部-下垂体系の刺激による LH サージの誘導及び排卵を抑制するものと推定された。

④単回投与のエストラジオール及び FSH に及ぼす影響 (カニクイザル)³¹⁾

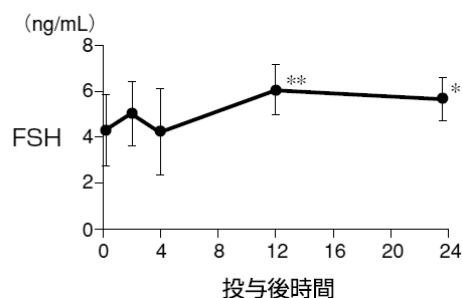
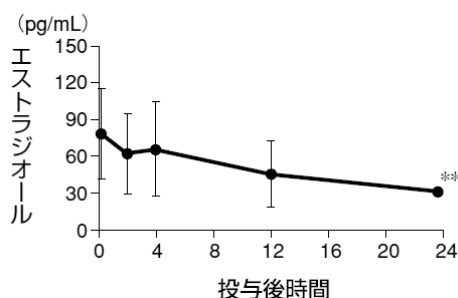
雌性カニクイザル (一群 4 例) を用い、月経周期 7 日に溶媒 (対照群) あるいはジェノゲスト 0.1mg/kg を単回経鼻胃内投与した。血漿中 FSH 濃度及び血漿中エストラジオール (E₂) 濃度については、溶媒あるいはジェノゲストの投与前、投与 2、4、12 及び 24 時間後に測定した。

対照群の血漿中 E₂ 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。ジェノゲスト 0.1mg/kg 投与群における投与 24 時間後の血漿中 E₂ 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 及び 24 時間に有意に上昇した。したがって、ジェノゲストによる血漿中 E₂ 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。

対照群



ジェノゲスト0.1mg/kg群



図VI-8 ジェノゲストの血漿中エストラジオール及び 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）³¹⁾

ジェ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）あるいはジェノゲスト（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。

ジェノゲスト投与群の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、ジェ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 ジェ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 | + | - |
| ジェノゲスト群 | 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

【参考】子宮内膜症患者³⁰⁾

子宮内膜症患者9例にジェノゲスト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、ジェ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〔エストラジオール濃度〕

月経困難症患者⁹⁾

月経困難症患者にジェノゲスト0.5~2mg又はプラセボを1日2回に分け12週間経口投与した。投与3週時の血清エストラジオール濃度は、投与前からの変化量において、プラセボ群、ジェノゲスト0.5mg/日群及び1mg/日群では有意な低下が認められなかったが（ $p=0.196$ 、 $p=0.423$ 、 $p=0.164$ ）、2mg/日群では有意な低下が認められた（ $p<0.001$ ）（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準：両側5%）。また、プラセボ群との対比較では、ジェノゲスト0.5mg/日群及び1mg/日群で有意な差が認められなかったが（ $p=0.198$ 、 $p=0.899$ ）、2mg/日群では有意な低下が認められた（ $p=0.017$ ）（Wilcoxon 2 標本検定、有意水準：両側5%）。

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

【参考】子宮腺筋症患者

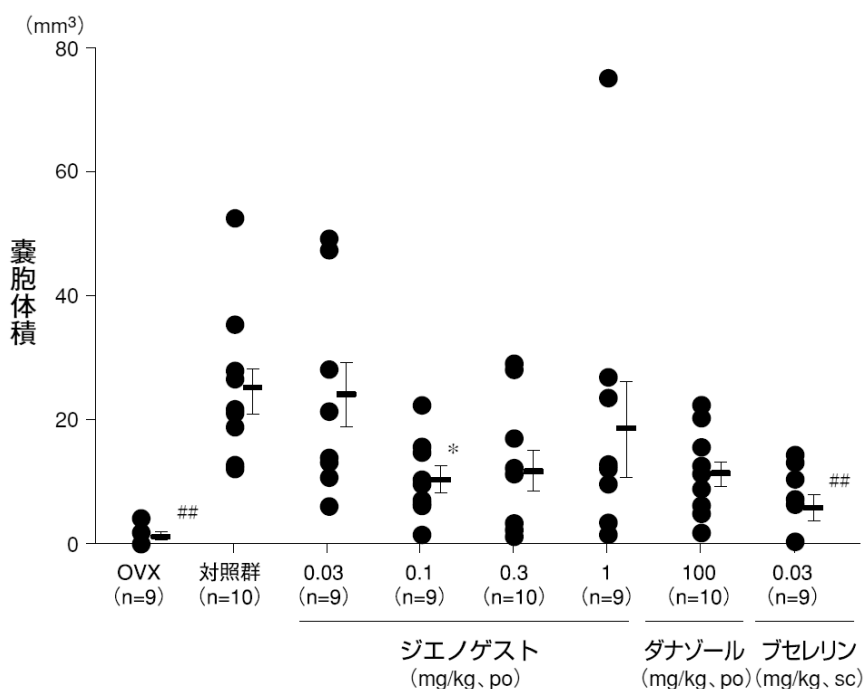
子宮腺筋症患者にジェノゲスト 1 日 1mg、2mg 又はプラセボを 16 週間連日経口投与したとき、血清中エストラジオール濃度に統計学的に有意な用量反応関係が認められた^{32,33)}。また、プラセボに比し、ジェノゲスト 1 日 2mg で統計学的に有意な血清中エストラジオール濃度抑制作用が認められた^{34,35)}。

④～⑦の成績から、ジェ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。

3) 子宮内膜細胞増殖抑制作用

①【参考】子宮内膜自家移植モデル（ラット）³⁶⁾

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、移植内膜の生着及び囊胞の形成を確認した後、溶媒（対照群）又は試験物質（ジェノゲストは 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。最終投与の翌日に囊胞の大きさを測定し、囊胞体積を算出した。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。ジェノゲストは 0.1mg/kg 以上の用量で囊胞体積を縮小させた。



図VI-9 ジェノゲスト、ブセレリン及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囊胞体積に及ぼす影響

OVX は卵巣摘出群を表す。

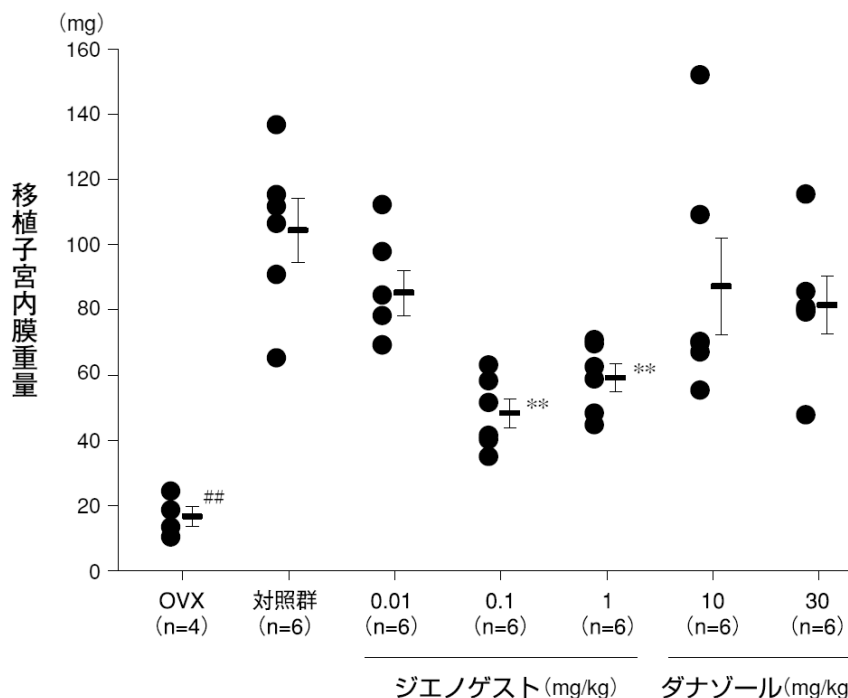
図中の () 内の数値は各群の例数、各点は動物ごとの囊胞体積、横棒及び縦棒は各群の平均値±標準誤差を示す。

* :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【参考】子宮内膜自家移植モデル（ウサギ）³⁷⁾

雌性ウサギ (New Zealand White、一群 4 例又は 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及び背側の計 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 (ジェノゲストは 0.01~1mg/kg、ダナゾールは 10 及び 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。ジェノゲストの 0.1 及び 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 ジェノゲスト及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、横棒及び縦棒は各群の平均値±標準誤差を示す。

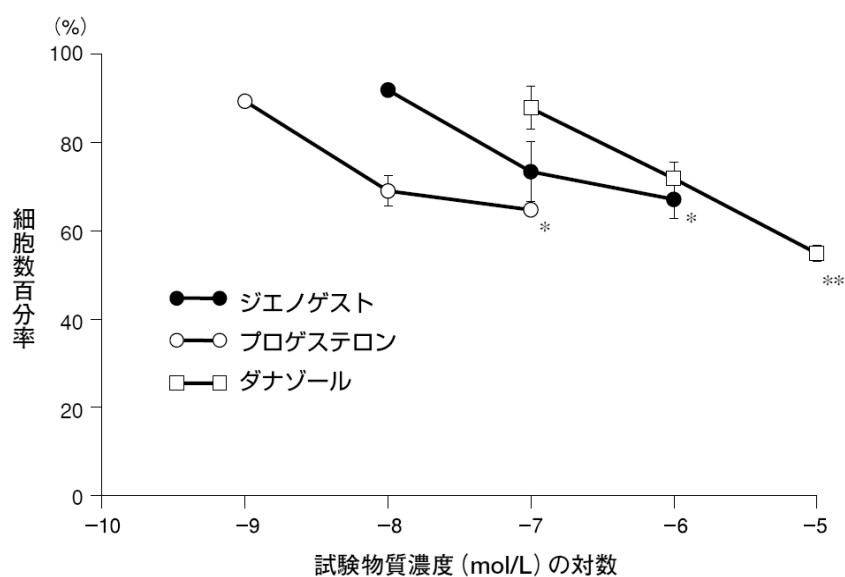
** : p<0.01 vs. 対照群 (Dunnett の多重比較検定)

: 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*)³⁸⁾

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。

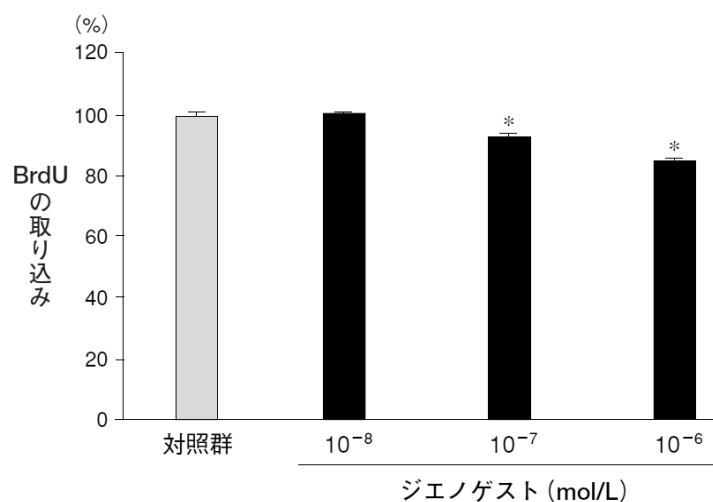
各群の細胞数百分率 (%) は対照群の細胞数の平均値を100%として算出した。

* : $p < 0.05$ 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【参考】子宮内膜症間質細胞の増殖抑制作用 (*in vitro*)³⁹⁾

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）あるいはジェノゲスト 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 プレーットの試験を 4 回繰返した。ジェノゲストは 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 ジェ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 プレーットで実施）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

1. 血中濃度の推移

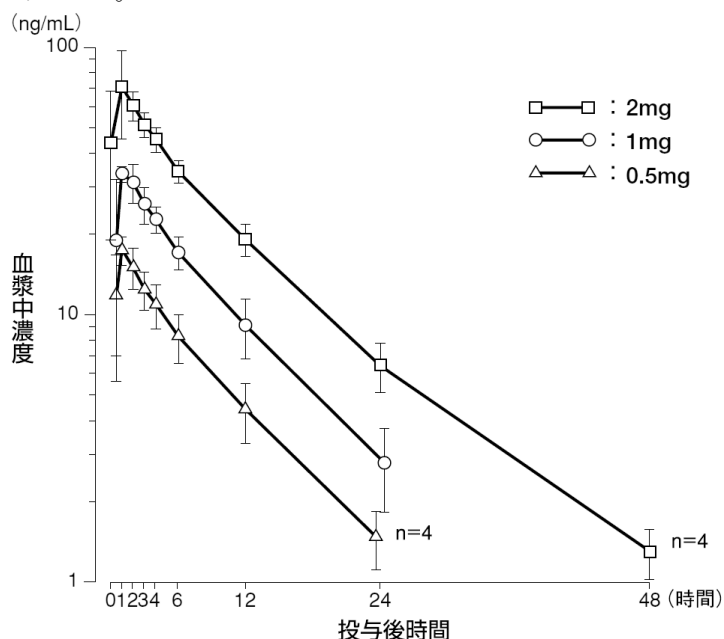
(1) 治療上有効な血中濃度

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

健康成人女性にジェノゲスト 0.5mg、1mg、2mg（各群 6 例）を絶食下单回経口投与したときの血漿中ジェノゲスト濃度推移及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} 及び AUC_{0-∞} 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⁷⁾。



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

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。

表VII-1 健康成人女性にジェ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 _{1/2α} (hr) | t _{1/2β} (hr) | AUC _{0-∞} (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。

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

2) 反復経口投与

○健康成人女性^{8,40)}

健康成人女性にジェノゲスト 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。

ジェノゲスト 0.5mg 1 日 2 回を反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表VII-2 反復投与時の薬物動態パラメータ

| 投与回数 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2β} (hr) | AUC ^{注)} (ng・hr/mL) |
|------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 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 |

表中の数値は6例の平均値±標準偏差で示す。

注) 1回目のAUCは無限大時間まで外挿した値。11回目は投与12時間後までの値。

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

3) 生物学的同等性試験

該当資料なし

(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^{7,8,40)}

健康成人女性にジェノゲスト 0.5mg、1mg、2mg を単回経口投与したとき、摂食による吸収の遅延は認められるものの、吸収率及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-3 絶食下及び非絶食下の薬物動態パラメータ (0.5mg)

| 投与条件 | n | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2β} (hr) | AUC _{0-∞} (ng・hr/mL) |
|------|---|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| 絶食下 | 6 | 17.5±2.2 | 0.9±0.2 | 7.06±1.00 | 154.9±34.2 |
| 非絶食下 | 6 | 12.4±0.4 | 2.3±1.0 | 8.82±1.48 | 166.5±39.5 |

表中の数値は平均値±標準偏差を示す。

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

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

【参考】

クラリスロマイシン

健康成人女性 10 例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、ジェノゲスト 1mg とクラリスロマイシン 200mg を 1 回併用したとき、ジェノゲストの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はジェノゲスト 1mg 単独投与時に比し、それぞれ 1.20 倍、1.86 倍に上昇した⁴⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(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

該当資料なし

【参考】

健康成人女性にジェノゲスト 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⁷⁾。 (CL_{tot} : 全身クリアランス、 F : 吸収率)

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

(5) 分布容積

健康成人女性 6 例にジェノゲスト 0.5mg を絶食単回経口投与したときのみかけの分布容積 ($V_d\beta/F$) は、33.79L であった⁷⁾。

(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

該当資料なし

【参考】子宮内膜症患者

128例の子宮内膜症患者からジェノゲスト 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点及び9例の子宮内膜症患者からジェノゲスト 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^{7,8,40,42}。

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

ジェノゲスト 2mg を20例の白人健康成人男性に絶食下单回経口（錠剤）及び静脈内投与し、生物学的利用率の評価を行った結果、 $AUC_{0-\infty}$ 比較による生物学的利用率は90.55%であった（外国人データ）⁴³。

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

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）⁴⁴

妊娠12日目及び18日目の雌性ラット（Wistar系、1群3例）に、¹⁴Cジェノゲストを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日目及び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時間及び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日目の胎児及び胎児の各組織内放射能濃度は、投与1時間及び4時間後において母獣の血漿中放射能濃度より低く、24及び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、ジェ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）⁴⁵⁾

分娩後 10 日目の雌性ラット（Wistar 系、1 群 3 例）に、^[14C] ジエノゲストを 1mg/kg 単回経口投与したときの乳汁及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）⁴⁴⁾

雌性ラット（Wistar 系、1 群 3 例）に、^[14C] 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、卵巣及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-4 Wistar系雌性ラットに¹⁴C] 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 |
| 脾 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 巢 | 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 (バックグラウンド値の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)

[¹⁴C] 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⁴⁶⁾。

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⁴⁷⁾。

表VII-5 ヒトでの血漿蛋白結合率⁴⁵⁾

| 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 |

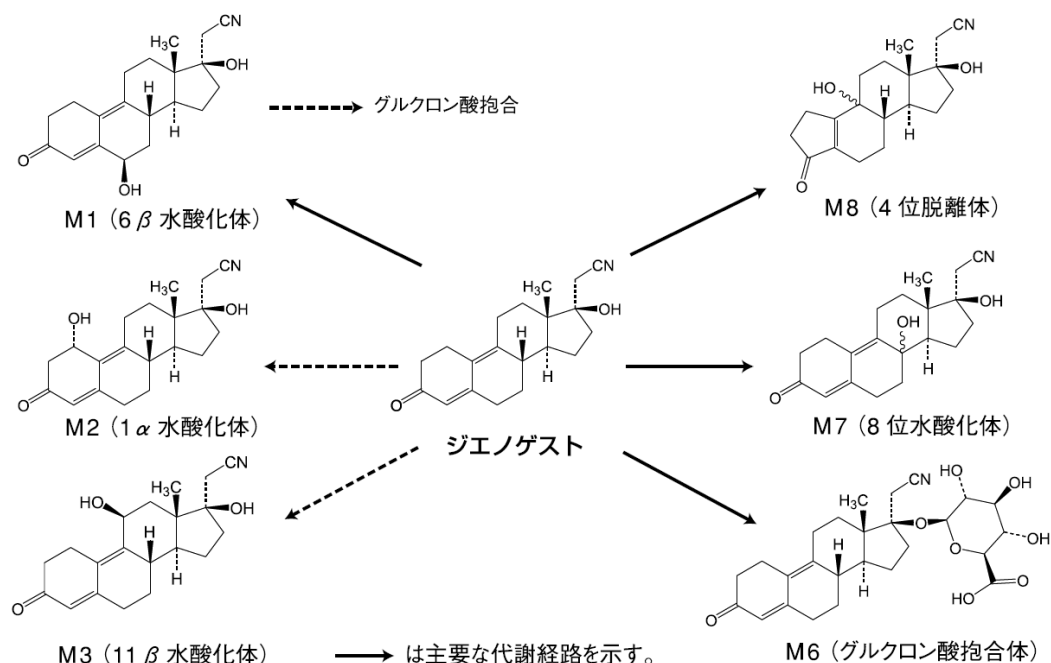
表中の数値は3例の平均値±標準偏差を示す。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人女性 6 例にジェノゲスト 2mg を絶食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及びグルクロン酸抱合体が排泄された⁷⁾。

In vitro 及び臨床試験の結果より、ジェ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ェ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⁴⁸⁻⁵⁰⁾。推定代謝経路を以下に示す。



図Ⅷ-2 ヒトにおける推定代謝経路

(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、ジェノゲストの代謝には、主に CYP3A4 が関与すると考えられた^{49,50)}。

また、健康成人女性 6 例にジェノゲスト 2mg を 1 日 2 回、計 11 回 (6 日間) 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 (100 μ mol/L) においても、ジェノゲストは CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 活性をほとんど阻害しなかった^{51,52)}。(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ジェノゲスト 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 (外国人データ)⁴³⁾。

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

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ジェ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及び活性化能) が認められていないことより、代謝物が有効性及び安全性に寄与する可能性は低いと考えられた^{18,53)}。

表Ⅶ-6 ジェ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 (IC₅₀ 値)

| 試験物質 | IC ₅₀ 値 (nmol/L) | | | | |
|--------|-----------------------------|--------|--------|-----------------|-----------------|
| | PR | AR | GR | ER _α | ER _β |
| ジェノゲスト | 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 : ³H-プロゲステロン、AR : ³H-ジヒドロテストステロン、GR : ³H-デキサメタゾン、

ER α/β : ³H-エストラジオール

各受容体に対する標準物質の IC₅₀ 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)、ER α : β-エストラジオール (3.1nmol/L)、

ER β : β-エストラジオール (3.4nmol/L)

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中

【参考】海外データ (外国人)⁵⁴⁾

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

表Ⅶ-7 成人女性における [³H] ジェノゲスト (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。

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

(2) 排泄率

1) 単回経口投与

○単回経口投与試験の結果⁷⁾

ジェノゲスト 0.5mg、1mg、2mg を健康成人女性（各群 6 例）に絶食下单回経口投与したときの投与 72 時間後までの尿中ジェノゲスト及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、ジェノゲスト及び 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⁴⁾

ジェノゲスト 1mg を 10 例の健康成人女性に絶食下单回経口投与し、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-8 ジェノゲスト 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。

2) 反復経口投与^{8,40)}

ジェノゲスト 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。

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

(3) 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

該当資料なし

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 [不正子宮出血が増悪し、大量出血を起こすおそれがある。] [8.4、11.1.1、17.1.1 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。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1 参照）

2.2 非臨床試験（ラット又はウサギ）において、親世代動物においては受胎阻害、流産及び妊娠期間の延長、次世代動物においては着床前及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。

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項及び「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」の項参照）

2.3 ディナゲスト錠 1mg^注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。

注) ディナゲスト錠 1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

2.4 ディナゲスト錠 1mg^注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、重篤な不正子宮出血・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、重篤な不正子宮出血・貧血は報告されていない。

また、国内市販後において集積された重篤な不正子宮出血・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、患者の安全性を考慮し、「高度の子宮腫大を有する患者」及び「重度の貧血の合併を有する患者」を除外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、重篤な不正子宮出血・貧血は認められなかった。

以上を踏まえ、重篤な不正子宮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。（ディナゲスト錠 1mg 及びディナゲスト OD 錠 1mg 「子

宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能追加承認時)

一方、「重度の貧血の既往を有する患者」は子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験に組み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. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.4、「Ⅷ. 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項 11.1.1 及び「Ⅴ. 5 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験 a) 二重盲検比較試験」参照)

注) ディナゲスト錠1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

< 「禁忌」の判断の目安 >

ディナゲスト錠1mg^{注)}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子宮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子宮出血を有する患者及び重度の貧血の合併又は既往を有する患者では、不正子宮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*及び長期投与試験)及び月経困難症患者を対象とした国内臨床試験では、患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

注) ディナゲスト錠1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

≪ ディナゲスト錠 0.5mg 月経困難症患者を対象とした国内臨床試験の除外基準 (一部抜粋) ≫

第Ⅱ相試験^{注)}(対象：機能性月経困難症患者)

- ・ Visit 1^{a)}において重度及び中等度の貧血(ヘモグロビン値10.0g/dL未満)を有する患者。

第Ⅲ相試験及び長期投与試験(対象：機能性及び器質性月経困難症患者)

- ・ 子宮における器質疾患が原因と考えられる重度の貧血(ヘモグロビン値8.0g/dL未満)の既往を有する患者。
- ・ Visit 1^{a)}の血液学的検査の結果、重度の貧血(ヘモグロビン値8.0g/dL未満)の合併を有する患者。
- ・ Visit 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。
- ・ 同意取得日からVisit 2^{b)}までの経腔超音波断層法検査の結果、高度の子宮腫大(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。なお、経腔超音波断層法検査の実施が困難な場合は経直腸超音波断層法検査をもって診断根拠とすることも可能とする。
- ・ 器質性月経困難症患者については、同意取得日からVisit 2^{b)}までの経腔超音波断層法検査の結果により粘膜下筋腫を合併すると診断された患者。なお、経腔超音波断層法検査の実施が困難な場合は経直腸超音波断層法検査をもって診断根拠とすることも可能とする。

注) 器質性月経困難症患者は対象としていないため、子宮の大きさに関する除外基準は設定していない。

a) Visit 1：同意取得時 b) Visit 2：割付登録前

≪ 参考：ディナゲスト錠 1mg 子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験の除外基準

(子宮の大きさ及び貧血関連抜粋) ≫

- ・ 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。
- ・ Visit 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。
- ・ 同意取得日からVisit 2^{b)}までの経腔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) Visit 1：同意取得時 b) Visit 2：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」を参照すること。

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、器質的疾患を伴う患者では、器質的疾患の類似疾患（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 本剤投与後に不正子宮出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。不正子宮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不正子宮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。
- ・不正子宮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ディナゲスト錠 1mg^{注)}の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。

注) ディナゲスト錠 1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

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。

- ・不正子宮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 器質的疾患は類似疾患との鑑別が困難なことがあり、本剤投与中に腫瘍が増大したり、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⁵⁵⁾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⁵⁶⁾されている。

8.3 ディナゲスト錠1mg^{注)}(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。

(ディナゲスト錠1mg承認時)

**：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

注) ディナゲスト錠1mgの効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

8.4 ディナゲスト錠1mg^{注)}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、不正子宮出血が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、ディナゲスト錠1mg^{注)}の子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験のうち、二重盲検比較試験及び長期投与試験の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。(ディナゲスト錠1mg承認時)

その後、ディナゲスト錠1mg^{注)}の国内市販後の副作用報告において、重篤な不正子宮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、「大量の不正子宮出血」及び「輸血」に関する内容を追加記載した。((ディナゲスト錠1mg、2013年5月)

「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。(ディナゲスト錠 1mg 及びディナゲスト OD 錠 1mg 「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能追加承認時)

- ・不正子宮出血や貧血に対し、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。(「Ⅷ. 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項 11.1.1 参照)
- ・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、重篤な不正子宮出血・貧血は認められなかった。

国内市販後において集積された重篤な不正子宮出血・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。(「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.4 参照)

- ・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、子宮腺筋症又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

注) ディナゲスト錠 1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

ディナゲスト錠 1mg^{注)} 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 (子宮筋腫又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

注) ディナゲスト錠 1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

8.5・本剤投与中は不正子宮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。

- ・月経困難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。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。なお、ディナゲスト錠 1mg^{注)} 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。

注) ディナゲスト錠1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

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。ディナゲスト錠 1mg^{注)} 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。(ディナゲスト錠 1mg 承認時)

注) ディナゲスト錠1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

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

不正子宮出血が増悪し、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、ジエノゲストを1日2mg^{注)}、52週間投与後の骨密度変化率は-1.2%であった⁵⁷⁾。[9.7 参照]

注) 本剤の承認された用法及び用量は「1日1mgを2回に分け経口投与」である。

(解説)

9.1.1 ディナゲスト錠 1mg^{注)} の子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験において、重篤な不正子宮出血・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、子宮腺筋症又は子宮筋腫を有する患者における重篤な不正子宮出血・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、子宮腺筋症又は子宮筋腫を有する患者における重篤な不正子宮出血・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、ディナゲスト錠 1mg 及びディナゲスト OD 錠 1mg 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子宮出血・貧血症例の集積状況及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 4. 参照)

*：重篤な不正子宮出血の発現率については、「Ⅷ. 8. 副作用」の項(2)の1)参照

注) ディナゲスト錠1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

9.1.2 ディナゲスト錠 1mg^{注)} 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、プロゲステ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。

注) ディナゲスト錠 1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

うつ病発現例（ディナゲスト錠 1mg^{注)} 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 | うつ病、動悸、不眠症、不安、 食欲減退、多汗症発現。 | 消失 |
| | | | | 投与 50 日目 | 特にうつ病が著明であるため 本剤中止。無処置。 | |
| | | | | 中止 6 日後 | 上記すべての症状消失。 | |

a：ディナゲスト錠 1mg の承認された用法及び用量は「1 日 2mg を 2 回に分け経口投与」である。

また、本剤の承認された用法及び用量は「1 日 1mg を 2 回に分け経口投与」である。

注) ディナゲスト錠 1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」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、ジェノゲスト（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 $-1.2 \pm 2.3\%$ 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 ヶ月後の腰椎骨密度変化率は $-0.6 \pm 2.4\%$ 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⁵⁷⁾。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、子宮内膜症患者、子宮腺筋症患者及び月経困難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。（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（7）小児等」の項参照）

(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)

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)

ディナゲスト錠 0.5mg の国内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。ラット（経口）及びウサギ（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、流産及び妊娠期間の延長、次世代動物で着床前及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⁵⁸⁻⁶²。「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験の項参照)

(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)

授乳期のラット（経口）において、ジェノゲストの乳汁中への移行が認められている⁴⁵。(IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験の項参照)

(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)

ディナゲスト錠 0.5mg 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。なお、最大骨塩量に達していない患者について、「VIII. 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」の項 9.1.3 を参照すること。

(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體 エストリオール誘導體 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。 | エストロゲン依存性の疾患については、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、ジェノゲストは主として薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝され^{49,50)}、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 阻害剤がジェノゲストの代謝を阻害することが確認された^{63,64)}。

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、ジェノゲスト 1mg とクラリスロマイシン 200mg を 1 回併用したとき、ジェノゲストの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はジェノゲスト 1mg 単独投与時に比し、それぞれ 1.20 倍、1.86 倍に上昇した⁴¹⁾。(「VII. 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」の項 2) 参照)

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⁶⁵⁾。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>

ジェノゲストは、ヒトに 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 (100 μ mol/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^{51,52)}。

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 重篤な不正子宮出血（頻度不明）、重度の貧血（頻度不明）

本剤投与後に不正子宮出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血量が多く持続日数が多い場合や一度に大量の不正子宮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 ディナゲスト錠 1mg^{注)}の子宮内膜症の製造販売後調査及び国内市販後の副作用報告において、重篤な不正子宮出血及び重篤な貧血関連の事象が認められていることから、設定した。なお、月経困難症患者を対象とした臨床試験では、重篤な不正子宮出血、重度の貧血は認められなかった。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.4 及び「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

注) ディナゲスト錠 1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

11.1.2 ディナゲスト錠 1mg^{注)}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、設定した。なお、月経困難症患者を対象とした国内臨床試験では、アナフィラキシーは認められなかった。（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項 3. の項参照）

| 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 ^a (初回投与) | 10:00 | ディナゲスト錠 1mg 1 錠を初めて内服。 | 軽快 |
| | | 10:15 | 右眼瞼腫脹・発赤、呼吸困難感が出現。 | | |
| | | 11:25 | 救急外来受診。喘鳴 (+)。 | | |
| | | 11:30 | 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。 | | |
| | | 12:00 | 点滴終了。 | | |
| | | 13:00 | 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、ディナゲスト錠 1mg 内服中止を指示し、帰宅可とした。 | | |

a : ディナゲスト錠 1mg の承認された用法及び用量は「1 日 2mg を 2 回に分け経口投与」である。

また、本剤の承認された用法及び用量は「1 日 1mg を 2 回に分け経口投与」である。

注) ディナゲスト錠 1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|--------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | 3%以上 | 3%未満 | 頻度不明 |
| 低エストロゲン症状 | 頭痛 | ほてり、めまい、不眠、動悸 | 不安、抑うつ、発汗 |
| 子宮 | 不正子宮出血 (93.8%) | | 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 <small>注)</small> | ざ瘡、脱毛 | 皮膚乾燥 |
| 精神神経系 | 傾眠 | いらいら感、しびれ感 | 片頭痛 |
| 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、胃 部不快感、下痢、口内 炎 | 腹部膨満感、嘔吐 |
| 血液 | | 貧血、白血球減少 | |
| 筋骨格系 | | 関節痛 | 背部痛、肩こり、骨塩 量低下 |
| その他 | 倦怠感 | 浮腫、耳鳴、体重増加 | 疲労、発熱、血糖値上 昇、コレステロール上 昇 |

注) 不正子宮出血の持続により、このような症状があらわれることがある。

(解説)

「3%以上」、「3%未満」については、月経困難症患者を対象とした臨床試験（第Ⅲ相試験及び長期投与試験）における、ディナゲスト錠 0.5mg、1日 1mg 投与時の副作用に基づき記載した。「頻度不明」については、月経困難症患者を対象とした臨床試験では認められず、ディナゲスト錠 1mg ^{注)} の子宮内膜症患者を対象とした臨床試験及び子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験*で認められた副作用に基づき記載した。

*：子宮内膜症：非劣性試験、長期投与試験、子宮腺筋症：第Ⅲ相試験、長期投与試験

注) ディナゲスト錠 1mg の効能又は効果は、「子宮内膜症」及び「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」

◆副作用頻度一覧表等

先発医薬品ディナゲスト錠0.5mg、第Ⅲ相試験(MJR3511D31) 長期投与試験 (MJR3511D41)を併合

| | |
|-------------|---------------|
| 安全性評価対象例数 | 194 例 |
| 副作用発現例数 (%) | 186 例 (95.9%) |

| 副作用 ^a | 発現例数 | 発現率 (%) |
|---------------------------------|------|---------|
| 感染症および寄生虫症 | 7 | (3.6) |
| 外陰部炎 | 2 | (1.0) |
| 外陰部腫カンジダ症 | 2 | (1.0) |
| 膀胱炎 | 1 | (0.5) |
| 扁桃炎 | 1 | (0.5) |
| 外陰腫炎 | 1 | (0.5) |
| 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 | (1.0) |
| 子宮平滑筋腫 | 2 | (1.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 | (1.5) |
| 貧血 | 2 | (1.0) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 | (0.5) |
| 代謝および栄養障害 | 2 | (1.0) |
| 食欲亢進 | 2 | (1.0) |
| 精神障害 | 10 | (5.2) |
| 感情不安定 | 5 | (2.6) |
| 不眠症 | 2 | (1.0) |
| 易刺激性 | 2 | (1.0) |
| 神経症 | 1 | (0.5) |
| 神経系障害 | 17 | (8.8) |
| 頭痛 | 8 | (4.1) |
| 傾眠 | 6 | (3.1) |
| 浮動性めまい | 3 | (1.5) |
| 体位性めまい | 1 | (0.5) |
| 感覚鈍麻 | 1 | (0.5) |
| 神経痛 | 1 | (0.5) |
| 失神 | 1 | (0.5) |
| 振戦 | 1 | (0.5) |
| 尺骨神経麻痺 | 1 | (0.5) |
| 耳および迷路障害 | 1 | (0.5) |
| 耳鳴 | 1 | (0.5) |
| 心臓障害 | 2 | (1.0) |
| 動悸 | 2 | (1.0) |
| 血管障害 | 4 | (2.1) |
| ほてり | 4 | (2.1) |
| 呼吸器、胸部および縦隔障害 | 2 | (1.0) |
| 呼吸困難 | 2 | (1.0) |
| 胃腸障害 | 17 | (8.8) |
| 悪心 | 5 | (2.6) |
| 便秘 | 4 | (2.1) |
| 上腹部痛 | 3 | (1.5) |
| 下痢 | 3 | (1.5) |
| 腹部不快感 | 2 | (1.0) |

| 副作用 ^a | 発現例数 | 発現率 (%) |
|--------------------|------|---------|
| 下腹部痛 | 2 | (1.0) |
| 口内炎 | 1 | (0.5) |
| 肝胆道系障害 | 1 | (0.5) |
| 肝機能異常 | 1 | (0.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 11 | (5.7) |
| ざ瘡 | 3 | (1.5) |
| 脱毛症 | 2 | (1.0) |
| 接触皮膚炎 | 2 | (1.0) |
| 皮膚炎 | 1 | (0.5) |
| 薬疹 | 1 | (0.5) |
| 湿疹 | 1 | (0.5) |
| 発疹 | 1 | (0.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | (0.5) |
| 関節痛 | 1 | (0.5) |
| 生殖系および乳房障害 | 183 | (94.3) |
| 不正子宮出血 | 182 | (93.8) |
| 月経過多 | 13 | (6.7) |
| 乳房不快感 | 8 | (4.1) |
| 卵巣嚢胞 | 6 | (3.1) |
| 乳房痛 | 3 | (1.5) |
| 外陰腫そう痒症 | 2 | (1.0) |
| 乳房圧痛 | 1 | (0.5) |
| 卵巣腫大 | 1 | (0.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 15 | (7.7) |
| 倦怠感 | 11 | (5.7) |
| 浮腫 | 4 | (2.1) |
| 胸部不快感 | 1 | (0.5) |
| 臨床検査 | 10 | (5.2) |
| 肝機能検査値上昇 | 3 | (1.5) |
| 体重増加 | 2 | (1.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | (0.5) |
| 血圧上昇 | 1 | (0.5) |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 | (0.5) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | (0.5) |
| 尿中血陽性 | 1 | (0.5) |
| 白血球数減少 | 1 | (0.5) |

用語辞書 : MedDRA/J Ver.20.1
a : 長期投与試験(MJR3511D41) の 2 mg/日への増量例は、初回用量変更日以降に発現した事象を除いた

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

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⁶⁶⁾

| 項目 | 動物種 | 例数 | 投与方法 | 結果 |
|------------------------|---------------------|--------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一般症状及び行動 | 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 | <i>in vitro</i> | 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 | 単回経口 | 3、10、30mg/kg で血圧、心拍数、心電図PR 間隔、QRS 幅及び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、電撃及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 | <i>in vitro</i> | 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、ヒスタミン及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及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。 ジェノゲストは10 ⁻⁴ mol/L では、ウサギ回腸、モルモット回腸及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⁶⁷⁻⁷⁴⁾

| 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 | — | <i>in vitro</i> | $10^{-7} \sim 10^{-5}$ 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 | — | <i>in vitro</i> | $10^{-8} \sim 10^{-6}$ mol/L で影響なし |
| | 骨芽細胞の分化 | 正常ヒト骨芽細胞 | — | <i>in vitro</i> | $10^{-7} \sim 10^{-5}$ 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 | — | <i>in vitro</i> | $10^{-7} \sim 10^{-5}$ 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 | — | <i>in vitro</i> | IC ₅₀ は 9.5×10^{-7} mol/L |
| 血液凝固系因子に及ぼす影響 | 血小板凝集能及び血液凝固時間 | ラット | 4 | <i>in vitro</i> | $10^{-6} \sim 10^{-5}$ mol/L で影響なし |
| | 血小板凝集能及び血液凝固時間 | 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

マウス、ラット及び雌イヌを用いた単回経口投与毒性試験の結果、マウス及びイヌでは死亡例は認められなかったが、ラットでは2g/kg投与により雌10例中1例が死亡した。

表Ⅸ-3 単回投与毒性試験⁷⁵⁾

| 動物種 | 投与量 | 投与経路 | LD ₅₀ 値 | 概略の致死量 |
|-------------|---------|------|--------------------|----------------------|
| マウス (雌雄) | 0、2g/kg | 経口 | >2g/kg | >2g/kg |
| ラット (雌雄) | 0、2g/kg | 経口 | >2g/kg | >2g/kg (雄)、2g/kg (雌) |
| イヌ (雌) | 1、2g/kg | 経口 | — | >2g/kg |

(2) 反復投与毒性試験

表IX-4 反復投与毒性試験⁷⁶⁻⁸¹⁾

| 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 | ≥ 0.03 mg/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 | ≥ 1 mg/kg：フィブリノーゲン量の増加、プラスミノゲン活性の上昇 10mg/kg：ALT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及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 | ≥ 0.3 mg/kg：フィブリノーゲン量の増加、プラスミノゲン活性の上昇 10mg/kg：ALT活性の上昇 |

(3) 遺伝毒性試験

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及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⁸²⁾。

(4) がん原性試験

マウス（雌雄）及びラット（雌）を用いて104週間経口投与が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及び下垂体腺腫（良性）の増加が認められた。ラットではジェ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ェノゲストの代謝物（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[※]では血中及び尿中のいずれにも検出されなかった^{83,84)}。

※「VII.6. (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率」及び「VII.7. (2) 排泄率」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）⁵⁸⁾

雌親動物では、一般状態、体重及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、着床数の減少傾向及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、着床前及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及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）⁵⁹⁾

母獣では、10mg/kg 投与により受胎阻害（全例）、投与期間中及び妊娠期間中の摂餌抑制及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・死亡胚数及び胎盤重量の増加傾向、骨化遅延（仙尾椎骨化数及び前肢基節骨数の減少、中手骨、中足骨及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及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）⁶⁰⁾

母獣（F₀）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（F₁）では、3mg/kg 投与によっても外表奇形は認められず、内臓異常及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（F₁、F₂）では、ジェ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、次世代及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）⁶¹⁾

母獣では、3mg/kg 投与により流産及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、生存胎児数の減少及び生存胎児体重の抑制傾向が認められたが、ジェ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及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) ラット周産期及び授乳期投与試験（投与量：0、0.1、0.3、1mg/kg/日）⁶²⁾

母獣（F₀）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（F₁）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）及び受胎率（雌雄）の低下傾向が認められた。また、1mg/kg 群で小型の卵巣、閉鎖卵胞の増加及び黄体数減少の出現率の増加並びに下垂体重量の増加が認められた。

母獣（F₁）では、0.3mg/kg 以上の群で着床数の減少及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（F₂）では、1mg/kg 群で出生児数の減少及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

1) 抗原性試験⁸⁵⁾

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及びマウス-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：ジェノゲスト錠 0.5mg 「モチダ」

処方箋医薬品^{註)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ジェノゲスト 該当しない

2. 有効期間

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

20. 取扱い上の注意

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可能性がある(「IV.6 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向資材：あり(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ディナゲスト錠 1mg、ディナゲスト錠 0.5mg

同 効 薬：ヤーズ配合錠、ジェミーナ配合錠、プラノバル配合錠、ミレーナ 52mg (子宮内黄体ホルモン放出システム)、ルナバル配合錠 LD/ルナバル配合錠 ULD

7. 国際誕生年月日

2007年10月31日

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

| 販 売 名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|------------------------|------------|------------------|------------|------------|
| ジェノゲスト錠 0.5mg 「モチダ」 | 2022年2月15日 | 30400AMX00099000 | 2022年6月17日 | 2022年6月17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

該当しない

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、投与期間に関する制限は定められていない。

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 |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|-------------|----------------------|
| ジェノゲスト錠0.5mg 「モチダ」 | 2499010F3034 | 2499010F3034 | 129084401 | 622908401 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本産科婦人科学会 編：産科婦人科用語集・用語解説集. 改訂第 4 版.; 日本産科婦人科学会, 2018. : 60
- 2) 百枝 幹雄 他：新女性医学大系: 中山書店 1998 : 371-374
- 3) 日本産婦人科医会 編:産婦人科診療ガイドライン - 婦人科外来編; 日本産科婦人科学会, 2020. : 106-107
- 4) 青野 敏博 他：産婦人科外来処方マニュアル 第 4 版.; 医学書院 2013 : 68-69
- 5) 百枝 幹雄：臨床婦人科産科 2018 ; 72 (4) : 79-81
- 6) Harada, T. et al. : Fertil. Steril. 2008 ; 90 (5) : 1583-1588 (PMID : 18164001)
- 7) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲスト (MJR-35) の第 I 相試験－単回投与試験－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.6.3)
- 8) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲスト (MJR-35) の第 I 相試験－反復投与試験－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.7.6.3)
- 9) 持田製薬販売社内資料：第 II 相試験－機能性月経困難症患者における有効性および安全性を検討する試験－ (ディナゲスト錠 0.5mg : 2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.6.1)
- 10) 持田製薬販売社内資料：第 III 相試験－月経困難症患者における有効性および安全性を検討する試験－ (ディナゲスト錠 0.5mg : 2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.6.2)
- 11) 持田製薬販売社内資料：長期投与試験－月経困難症患者における長期投与の安全性および有効性の検討－ (ディナゲスト錠 0.5mg : 2020 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.6.3)
- 12) 起原又は発見の経緯 (ディナゲスト錠 1mg : 2016 年 12 月 2 日承認、CTD 1.5.2)
- 13) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－ヒトプロゲステロン受容体に対する結合能の検討－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.2)
- 14) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－ヒトエストロゲン受容体に対する結合能の検討－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.2)
- 15) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－ヒトアンドロゲン受容体に対する結合能の検討－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.2)
- 16) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－ヒトグルココルチコイド受容体に対する結合能の検討－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.2)
- 17) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－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－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.2)
- 18) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－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－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.2)
- 19) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－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－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.2)
- 20) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－ヒトアンドロゲン・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－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.2)
- 21) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－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－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.2)

- 22) 持田製薬販売社内資料：ジェノグストの薬理試験－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－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.6.2.2)
- 23) 持田製薬販売社内資料：ジェノグストの薬理試験－ウサギ子宮腺の発達に及ぼす影響(McPhail試験)－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.6.2.2)
- 24) Irahara, M., et al. : *Reprod. Med. Biol.* 2007 ; 6 (4) : 223-228 (PMID : 29699280)
- 25) 持田製薬販売社内資料：ジェノグストの薬理試験－ラットを用いたアンドロゲン作用の検討－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.6.2.3)
- 26) 持田製薬販売社内資料：ジェノグストの薬理試験－ラットを用いたグルココルチコイド作用の検討－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.6.2.3)
- 27) 持田製薬販売社内資料：ジェノグストの薬理試験－ラットを用いたミネラルコルチコイド作用の検討－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.6.2.3)
- 28) 持田製薬販売社内資料：ジェノグストの薬理試験－反復経口投与によるサル生殖内分泌に及ぼす影響－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.6.2.2)
- 29) 持田製薬販売社内資料：ジェノグスト(MJR-35)の臨床薬理試験－健康成人女性におけるホルモン動態試験－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.7.6.5)
- 30) 持田製薬販売社内資料：ジェノグスト(MJR-35)の臨床薬理試験－子宮内膜症患者におけるホルモン動態試験－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.7.2)
- 31) Sasagawa, S., et al. : *J. Endocrinol. Invest.* 2008 ; 31 (7) : 636-641 (PMID : 18787383)
- 32) 持田製薬販売社内資料：ジェノグスト(MJR-35)の子宮腺筋症患者を対象とした後期第II相試験(ディナゲスト錠 1mg:2016年12月2日承認、CTD 2.7.6.1.2)
- 33) 大須賀 穰 他：薬理と治療 2017 ; 45 (6) : 907-920
- 34) 持田製薬販売社内資料：ジェノグスト(MJR-35)の子宮腺筋症患者を対象とした第III相試験(ディナゲスト錠 1mg:2016年12月2日承認、CTD2.7.6.1.3)
- 35) Osuga, Y. et al. : *Fertil. Steril.* 2017 ; 108 (4) : 673-678 (PMID : 28911934)
- 36) 持田製薬販売社内資料：ジェノグストの薬理試験－ラット子宮内膜自家移植モデルにおける有効性－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.6.2.2)
- 37) 持田製薬販売社内資料：ジェノグストの薬理試験－ウサギ子宮内膜自家移植モデルにおける有効性－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.6.2.2)
- 38) 持田製薬販売社内資料：ジェノグストの薬理試験－ヒト子宮内膜間質細胞の増殖に及ぼす影響－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.6.2.2)
- 39) Fu, L. et al. : *Fertil. Steril.* 2008 ; 89 (5 Suppl) : 1344-1347 (PMID : 17511992)
- 40) 持田製薬販売社内資料：ジェノグスト(MJR-35)の第I相試験－反復投与追加試験－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 41) 持田製薬販売社内資料：ジェノグスト(MJR-35)の臨床薬物動態試験－クラリスロマイシン併用の薬物相互作用－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.7.6.4)
- 42) 持田製薬販売社内資料：ジェノグスト(MJR-35)の臨床薬物動態試験－子宮内膜症患者を対象とした母集団薬物動態解析－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.7.2.2)
- 43) 持田製薬販売社内資料：ジェノグスト(MJR-35)の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－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.7.6.1)
- 44) 持田製薬販売社内資料：ジェノグストの薬物動態試験－組織分布試験－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.6.4.4)
- 45) 持田製薬販売社内資料：ジェノグストの薬物動態試験－乳汁移行性の検討－(ディナゲスト錠 1mg:2007年10月19日承認、CTD2.6.4.6)
- 46) 持田製薬販売社内資料：ジェノグストの薬物動態試験－ヒト血漿たん白結合(1)－(ディナゲ

- スト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.4.4)
- 47) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬物動態試験－ヒト血漿たん白結合 (2)－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.7.2.2)
 - 48) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬物動態試験－ヒトにおける推定代謝経路－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.4.5)
 - 49) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬物動態試験－代謝に関与する CYP 分子種の検討(1)－ (ディナゲスト錠 1mg、2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.5)
 - 50) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬物動態試験－代謝に関与する CYP 分子種の検討(2)－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.5)
 - 51) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬物動態試験－CYP 分子種に対する阻害作用の検討 (1)－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.7)
 - 52) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬物動態試験－CYP 分子種に対する阻害作用の検討 (2)－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.7)
 - 53) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－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－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.3)
 - 54) Hobe, G., et al. : Dienogest –Prälinik und klinik eines neuen gestagens– (Teichmann, A.T., ed) , Walter de Gruyter, 105 (1995)
 - 55) 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 (2010)
 - 56) 小林浩：産婦人科の実際 2005 ; 54 (4) : 677-682
 - 57) Ebert, A.D. et al. : J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2017 ; 30 (5) : 560-567 (PMID : 28189702)
 - 58) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－ラットにおける妊娠前投与試験－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.6.6)
 - 59) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－ラットにおける妊娠初期投与試験－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.6.6)
 - 60) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－ラットにおける胎児の器官形成期投与試験－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.6.6)
 - 61) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.6.6)
 - 62) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－ラットにおける周産期および授乳期投与試験－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.6.6)
 - 63) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬物動態試験－ジェノゲストの代謝に対する他剤の影響 (1)－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.4.7)
 - 64) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬物動態試験－ジェノゲストの代謝に対する他剤の影響 (2)－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.4.7)
 - 65) 大森栄：月刊薬事 2000 ; 42 (4) : 939-946
 - 66) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの安全性薬理試験 (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.4)
 - 67) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－ヒト破骨細胞の分化に及ぼす影響－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.3)
 - 68) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－ラット骨吸収に及ぼす影響－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.3)
 - 69) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－ヒト骨芽細胞の分化に及ぼす影響－ (ディナゲスト錠 1mg : 2007 年 10 月 19 日承認、CTD2.6.2.3)
 - 70) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－ヒト間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化に及

- ぼす影響－（ディナゲスト錠 1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.2.3）
- 71) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－ヒト性ホルモン結合グロブリンに対する結合能の検討－（ディナゲスト錠 1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.2.3）
 - 72) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－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*）－（ディナゲスト錠 1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.2.3）
 - 73) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－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－（ディナゲスト錠 1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.2.3）
 - 74) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの薬理試験－ラット出血時間に及ぼす影響－（ディナゲスト錠 1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.2.3）
 - 75) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－単回投与毒性試験－（ディナゲスト錠 1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.6.2）
 - 76) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－雌ラットにおける91日間経口投与毒性試験－（ディナゲスト錠1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.6.3）
 - 77) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－雌ラットにおける6箇月間経口投与毒性試験－（ディナゲスト錠1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.6.3）
 - 78) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－雌ラットにおける52週間経口投与毒性試験－（ディナゲスト錠1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.6.3）
 - 79) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－雌イヌにおける91日間経口投与毒性試験－（ディナゲスト錠1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.6.3）
 - 80) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－雌サルにおける91日間経口投与毒性試験－（ディナゲスト錠1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.6.3）
 - 81) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－雌サルにおける 52 週間経口投与毒性試験－（ディナゲスト錠 1mg；2007年10月19日承認、CTD2.6.6.3）
 - 82) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－遺伝毒性試験－（ディナゲスト錠 1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.6.4）
 - 83) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－マウスがん原性試験－（ディナゲスト錠 1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.6.5）
 - 84) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－ラットがん原性試験－（ディナゲスト錠 1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.6.5）
 - 85) 持田製薬販売社内資料：ジェノゲストの毒性試験－抗原性試験－（ディナゲスト錠 1mg：2007年10月19日承認、CTD2.6.6.8）

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

海外では、2009年12月に欧州（マルタ共和国）において「子宮内膜症」の効能・効果で承認を取得し、2017年12月時点において、ジェノゲストは106の国と地域（日本を除く）で承認されている。いずれの国においても効能・効果は「子宮内膜症」で、用法・用量は「2mg/日、1日1回経口投与」である。

なお、本邦における効能・効果、用法・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。

効能又は効果

月経困難症

用法及び用量

通常、成人にはジェノゲストとして1日1mgを2回に分け、月経周期2～5日目より経口投与する。

| | |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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： 初回パックの錠剤は、月経初日から服用を開始する。 毎日1錠を中断することなく、できれば同じ時刻に、液体と共に服用する。膣出血の発現と関係なく、28日間服用を継続すること。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。 |

(2022年3月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

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であり、オーストラリア分類とは異なる。

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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。 |

| | 分類 |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| オーストラリア分類 (the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy) | B3 (2023年6月) |

<参考：分類の概要>

オーストラリア分類 (the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、英国の SPC とは異なる。

| |
|------------------------------------------------------------------|
| 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] |
|------------------------------------------------------------------|

| 出典 | 記載内容 |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 英国の SPC (2022年11月改訂) | 販売名 : Dimetrum 2 mg tablets 4.2 Posology and method of administration <u>Additional information on special populations</u> <u>Paediatric population:</u> Dimetrum is not indicated in children prior to menarche The safety and efficacy of 2 mg dienogest was investigated in an uncontrolled clinical trial over 12 months in 111 adolescent women (12- <18) with clinically suspected or confirmed endometriosis (see sections 4.4 and 5.1). |

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：表紙の問い合わせ窓口を参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：表紙の問い合わせ窓口を参照

2. その他の関連資料

- ・産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編 2023
https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_fujinka_2023.pdf（アクセス：2025年5月16日）
- ・患者向け資材
患者用指導箋「ジェノゲスト錠 0.5mg 「モチダ」を服用される月経困難症患者さんへ」
患者日記「My Diary」
- ・医療関係者向けサイト
https://www.mochida-sales.co.jp/dis/product/dge_05-h.html