

貯 法：遮光、室温保存
使用期限：外箱に表示

子宮内膜症治療剤

処方箋医薬品^{注)}

承認番号	22900AMX00359000
薬価収載	2017年6月
*販売開始	2017年6月

ジエノゲスト錠 1mg「KN」

DIENOGEST Tablets 1mg「KN」
ジエノゲスト錠

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (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。]
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項(1)参照)
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 高度の子宮腫大又は重度の貧血のある患者[出血症状が増悪し、大量出血を起こすおそれがある。]

【組成・性状】

品名	ジエノゲスト錠1mg「KN」
成分・含量	1錠中、ジエノゲスト1mg含有
添加物	乳糖水和物、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、結晶セルロース、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、カルナウバロウ
性状	白色のフィルムコーティング錠
大きさ	直径：約6.7mm 厚さ：約3.3mm 重量：約106mg
外形	
識別コード	ジエノゲスト 1 KN

【効能・効果】

子宮内膜症

【用法・用量】

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者[出血症状が増悪し、まれに大量出血を起こすおそれがある。]
- (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。]
- (3) 肝障害のある患者[代謝能の低下により、本剤の作用が増強することがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、類似疾患(悪性腫瘍等)との鑑別に留意し、投与中に腫瘤が増大したり、臨床症状の改善がみられない場合は投与を中止すること。

- (2) 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。
- (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。
- (4) 本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血の程度には個人差があり、投与中に出血が持続する場合や一度に大量の出血が生じる場合もあるので、以下の点に注意すること。

- 1) 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多い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、医師へ相談するよう指導すること。
- 2) 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。
- 3) 不正出血が認められた場合には必要に応じて血液検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。
- 4) 子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験において、子宮腺筋症又は子宮筋腫を合併する患者での貧血の発現率は、合併しない患者と比較して高い傾向が認められている。
- (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。
 - 1) 不正出血が持続的に認められている患者は、類似疾患(悪性腫瘍等)に起因する出血との鑑別に留意し、定期的に画像診断等を行うなど、患者の状態に十分注意すること。また、必要に応じ細胞診等の病理学的検査の実施を考慮すること。
 - 2) 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。
 - (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。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。

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	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Cmax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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 誘導剤 リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン 等	本剤の血中濃度が低下することにより本剤の有効性が減弱するおそれがある。	これらの薬剤が本剤の薬物代謝酵素である CYP3A4 を誘導することによると考えられる。
卵胞ホルモン含有製剤 エストラジオール誘導体 エストリオール誘導体 結合型エストロゲン製剤 等	本剤の効果が減弱する可能性がある。	子宮内膜症はエストロゲン依存性の疾患であることから、卵胞ホルモン含有製剤の投与により本剤の治療効果が減弱する可能性がある。
黄体ホルモン含有製剤 プロゲステロン製剤 メドロキシプロゲステロン酢酸エステル製剤 ノルエチステロン製剤 ジドロゲステロン製剤 等	プロゲステロン作用が増強する可能性がある。	ともにプロゲステロン受容体に対するアゴニスト活性を示すことから、プロゲステロン作用が相加的に増強する可能性がある。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

1) **重篤な不正出血、重度の貧血**：本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、必要に応じて血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、鉄剤の投与又は本剤の投与中止、輸血等の適切な処置を行うこと。

2) **アナフィラキシー**：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。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、めまい、動悸、不眠、発汗、不安、抑うつ
子宮	不正出血、腹痛
乳房	乳房緊満感、乳房痛、乳汁分泌
皮膚	外陰部かぶれ・かゆみ ^{注1)} 、ざ瘡、脱毛、皮膚乾燥
精神神経系	傾眠、いらいら感、片頭痛、しびれ感
過敏症 ^{注2)}	発疹等、そう痒感
肝臓	AST (GOT)・ALT (GPT)・ γ -GTP・ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常
消化器	悪心、腹痛、便秘、下痢、胃部不快感、腹部膨満感、嘔吐、口内炎
血液	貧血、白血球減少
筋骨格系	背部痛、骨塩量低下、肩こり、関節痛
その他	倦怠感、体重増加、浮腫、疲労、発熱、コレステロール上昇、耳鳴、血糖値上昇

注1) 不正出血の持続により、このような症状があらわれることがある。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[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。]

6. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

** (2) 最大骨塩量に達していない患者については、本剤投与に際し、本剤投与による骨密度の減少の可能性や将来的な骨粗鬆症等の発症リスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は、定期的に骨塩量検査を実施するなど患者の状態に十分注意し、治療上の有益性と骨密度減少のリスクを考慮した上で投与継続の可否を慎重に判断し、漫然と投与しないこと(12歳~18歳を対象とした海外臨床試験において、本剤52週間投与後の骨密度変化率は-1.2%であった)。

7. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。]

【薬物動態】

<生物学的同等性試験>

ジェノゲスト錠1mg [KN]と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ジェノゲスト1mg)健康成人女性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された(図、表)。¹⁾

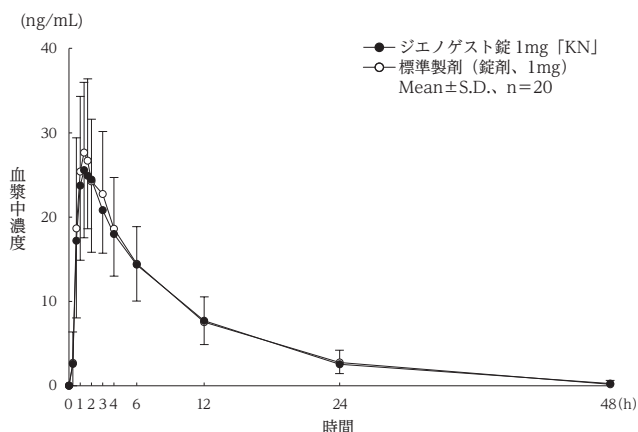


図 ジェノゲストの血漿中濃度推移

表 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48h} (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (h)	t _{1/2} (h)
ジェノゲスト錠 1mg[KN]	271.48±79.22	28.76±7.84	1.5±0.6	8.1±2.9
標準製剤 (錠剤、1mg)	278.18±88.35	30.72±9.73	1.4±0.5	7.6±2.6

(Mean±S.D.、n=20)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

ジエノゲストは第4世代プロゲステンであり、強い子宮内膜分化作用を持つが、ゴナドトロピン分泌抑制作用や抗エストロゲン作用は弱く、アンドロゲン作用を持たず、比較的強い抗アンドロゲン作用を有しているという特徴がある。本剤の子宮内膜症に対する作用機序として、①排卵抑制作用、②卵胞発育抑制によるエストロゲン産生抑制作用、③子宮内膜の分化作用および子宮内膜細胞に対する増殖抑制作用、④子宮内膜症細胞に対する直接的な増殖抑制作用およびサイトカイン産生抑制作用(*in vitro*)が示されている。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ジエノゲスト (Dienogest)

化学名：17-Hydroxy-3-oxo-19-nor-17 α -pregna-4,9-diene-21-nitrile

分子式：C₂₀H₂₅NO₂

分子量：311.42

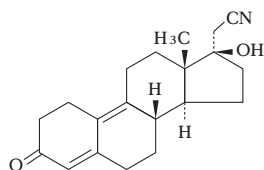
性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル及びエタノール(99.5)には溶けにくく、水にほとんど溶けない。

光によって徐々に着色する。

融点 210～218℃(分解)

構造式：



【取扱い上の注意】

<安定性試験>

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、75% RH、6ヵ月)の結果、ジエノゲスト錠1mg「KN」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。³⁾

【包装】

PTP：100錠

【主要文献】

- 1) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)
- 2) 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、第2版、25(2010)
- 3) 小林化工株式会社・社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

小林化工株式会社 安全管理部

〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15

☎ 0120-37-0690 TEL 0776-73-0911

FAX 0776-73-0821

製造販売元

 小林化工株式会社

福井県あわら市矢地5-15

(D.2.0) 004