



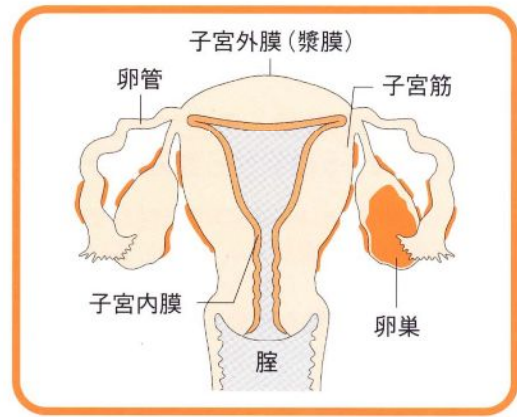
このお薬(ディナゲスト錠1mg)による治療を受けられる患者様へ…

このお薬の作用と副作用を良くご理解いただき、先生の指示にしたがって治療を受けてください。



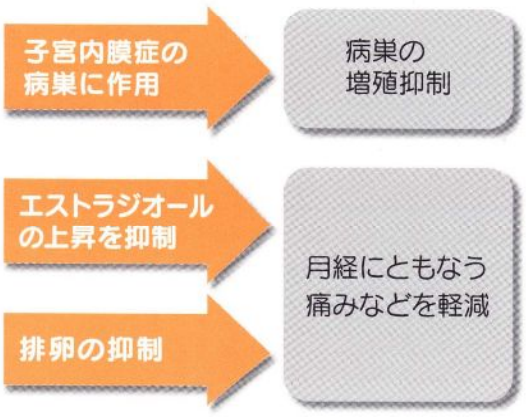
子宮内膜症とは

子宮内膜症とは、子宮内膜またはそれに類似する組織が何らかの原因で、本来あるべき子宮の内側以外の場所に発生する病気です。この組織は女性ホルモンの影響で、正常な子宮内膜と同じように周期的に増殖し出血しますが、その血液が排泄されず、炎症や周囲の組織との癒着をおこし、さまざまな痛みをもたらします。また、不妊の原因のひとつとも考えられています。



このお薬の作用について

このお薬は黄体ホルモンと呼ばれるグループに属しており、子宮内膜症の病巣に直接作用し増殖を抑制する作用や、女性ホルモン(エストラジオール)の上昇を抑制する作用、排卵を止めることで月経にともなう症状(痛みなど)を軽減する作用により、痛みなどの症状を抑え、やわらげる効果を示します。



次の方は、このお薬は使えません

- 原因のわからない異常な性器出血がある方
- 妊娠中または妊娠の可能性がある方



次の方は、かかりつけの先生にご相談ください

- うつ病またはうつ状態の方、またはそれらになったことがある方
- 肝臓に障害のある方
- 授乳中の方

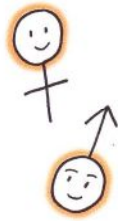


※他にお薬を使っている方(薬局、薬店で買ったお薬も含む)は、かかりつけの先生にお申し出ください。

治療に際して…

②

治 療中は飲み薬以外の方法で必ず避妊してください



このお薬の服用中でもまれに排卵し、妊娠する可能性がありますので、必ず避妊してください。避妊の方法は、かかりつけの先生の指示にしたがって必ず飲み薬（経口避妊薬：ピル）以外の方法で行ってください。

こ のお薬は、月経が始まって、2～5日目から飲み始めてください

妊娠中または妊娠の可能性のある方は、このお薬は使えません。妊娠していないことを確認するため、月経が始まって、2～5日目からこのお薬を飲み始めてください。

治 療中は多くの方に出血が occurs

臨床試験では、このお薬を服用中に不正出血（通常月経時以外にみられる不規則な出血）がみられています。この不正出血は、少量の出血から月経時と同程度の出血量まで個人差があり、また服用中は持続的にみられることがあります。出血量が多い場合や長く続く場合には、貧血があらわれることがありますので、貧血の有無を確認するための検査が必要になる場合があります。



また、不正出血は子宮癌などでもみられることがありますので、このお薬の服用中にみられる持続的な不正出血が、子宮癌などによる出血でないことを確認するために検査が必要となる場合があります。出血量が多い場合や長く続く場合は、かかりつけの先生にご相談ください。

更 年期のような症状があらわれることがあります



お薬の作用により女性ホルモンの分泌がある程度抑制されます。それにともない、更年期のような症状（ほてり、頭痛など）があらわれることがあります。このような場合には、かかりつけの先生にご相談ください。

発 疹などの症状に気付いたら、すぐご相談ください

発疹など、このお薬に対する過敏症が疑われる症状に気付いたら、かかりつけの先生にすぐにご相談ください。



月 経は、多くの方が治療終了後1ヵ月程度で回復します

このお薬を服用中は、ほとんどの方は通常の月経がなくなりますが、多くの方は治療終了後1ヵ月程度で月経が回復します。



病・医院名

市販直後調査

平成20年1月～平成20年7月

子宮内膜症に 新しい 経口 治療剤



Dinagest

新発売

子宮内膜症治療剤

指定医薬品、処方せん医薬品^注

薬価基準収載



ディナゲスト錠 1mg

DINAGEST Tab.1mg [ジエノゲスト・フィルムコーティング錠]

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

【効能・効果】 子宮内膜症

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)



MOCHIDA

※ 「禁忌を含む使用上の注意」を必ずお読みください。

1年内
モバ

開発の経緯

子宮内膜症は子宮・付属器を摘出する根治手術以外には閉経まで治らない慢性疾患であり、薬物治療あるいは保存的手術後には再発を繰り返します。再発は重症例ほど早いとされ、その度に副作用が強い薬物治療や、保存的手術を繰り返すことは患者のQOLを低下させると考えられています。したがって、再発を繰り返し長期の治療が必要な患者に対して有効性を示し、安全に使用できる新たな治療薬の開発が望まれていました。

ディナゲスト錠1mg（一般名：ジェノゲスト）は、イエナファーム社（現バイエル・シエーリング・ファーマ社のグループ会社）にて合成された新規の19-ノルテストステロン誘導体で、第4世代プロゲステリンに分類されます。



ディナゲスト錠1mgは非臨床薬理試験においてアンドロゲン作用を示さず、プロゲステロン受容体に対する選択性の高いプロゲステリンであることが確認されました。

持田製薬は、ジェノゲストが子宮内膜症の薬物治療において臨床的存在価値のある薬剤と成り得ると判断し、本邦での開発を開始しました。第I相試験、用量探索試験（探索的試験及び検証的試験）、二重盲検比較試験に加えて臨床薬理試験ならびに長期投与試験を実施しました。その結果、2007年10月にディナゲスト錠1mgは子宮内膜症の治療剤として承認されました。



特 徴

- 1** 選択性の高い第4世代のプロゲスチン経口剤です。
(3~5ページ)
- 2** 全般改善度の改善率は78.1%でした。
(24週間投与の比較試験において) (8ページ)
- 3** 卵巣機能抑制作用と、子宮内膜細胞に対する直接増殖抑制作用を示します。
(3~6ページ)
- 4** 52週間投与試験での改善率は、投与24週で72.5%、
投与52週で90.6%でした。
(9ページ)
- 5** 総症例528例中、409例(77.5%)に副作用が認められています。
主なものは不正出血(60.6%)、ほてり(16.3%)、頭痛(13.6%)、
悪心(6.6%)等でした。(承認時) (13ページ)

効能・効果

子宮内膜症

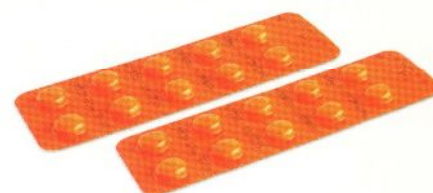
用法・用量

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。

包装 PTP:100錠



※「禁忌を含む使用上の注意」等は、DI頁をご参照ください。

6

薬効薬理

1 作用機序

ジエノゲストは、プロゲステロン受容体を選択的に活性化し、経口投与によりプロゲステロン作用を示す^{1~14)}。ジエノゲストの子宮内膜症に対する有効性に関わる薬理作用機序は以下の通りと考えられた。

(1) 卵巣機能抑制作用

1) 視床下部-下垂体に作用することによる排卵抑制作用

健康成人女性を対象とした臨床薬理試験¹⁵⁾において、ジエノゲスト投与群の7例中1例で排卵期に相当する血中エストラジオール濃度の上昇があったものの、LHサージ及び血中プロゲステロン濃度の上昇が観察されなかった。また、子宮内膜症患者を対象とした臨床試験¹⁶⁾で、散発的に血中エストラジオール濃度の上昇があったものの全例で血中プロゲステロン濃度の上昇が観察されなかった。これらの結果から、ジエノゲストは視床下部-下垂体に作用してLHサージを抑制することにより排卵を抑制すると考えられた。

2) 卵胞の発育を抑制することによるエストラジオール産生抑制作用

子宮内膜症患者を対象とした臨床試験で、ジエノゲストは反復投与により卵胞発育を抑制し^{16, 17)}、サルに単回投与することにより主席卵胞を閉鎖させたと推定された^{18~20)}。ジエノゲストはヒト及びサルにおいて、排卵期の血中LH及びFSH濃度の基礎値に影響することなく月経周期に伴う血中エストラジオール濃度の上昇を抑制した^{15, 18~21)}。これらの結果から、ジエノゲストは主席卵胞に作用し、その発育を抑制することでエストラジオール産生を抑制すると考えられた。

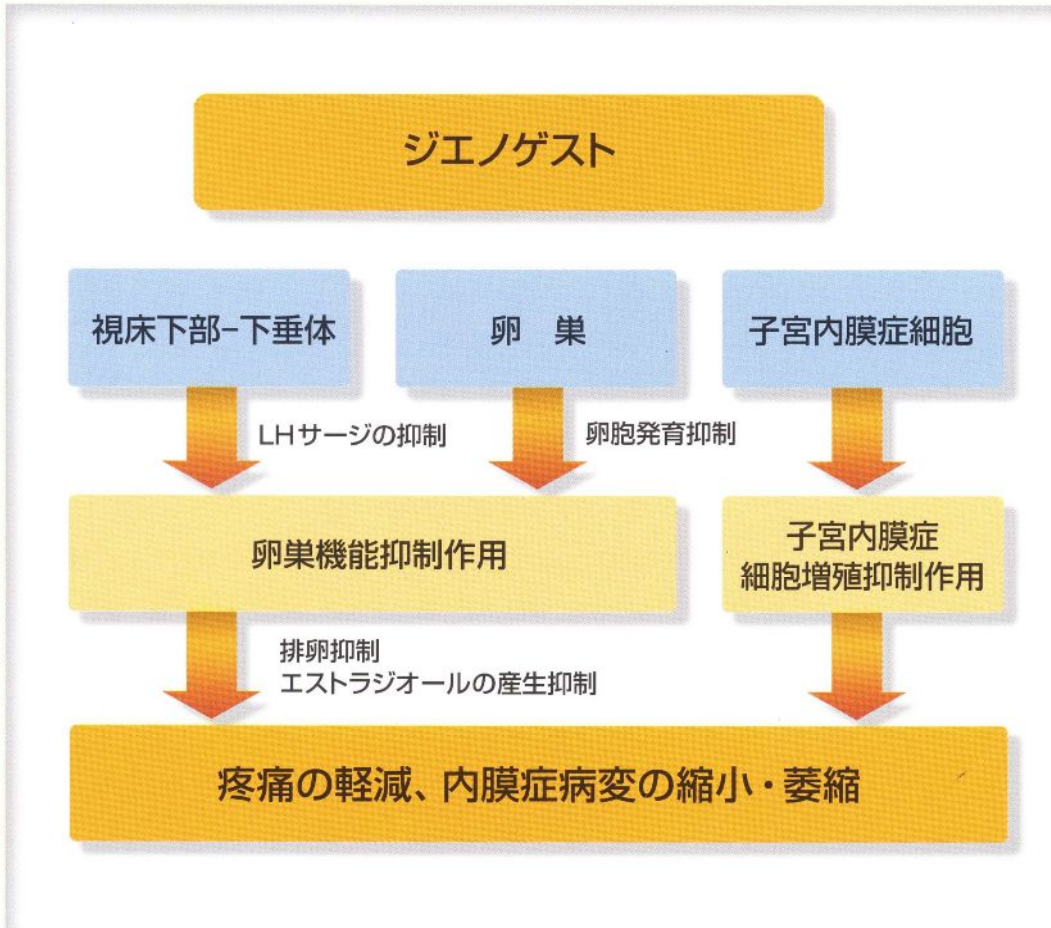
(2) 子宮内膜細胞増殖抑制作用

ジエノゲストは子宮内膜細胞に対し増殖抑制作用を示した²²⁾。

子宮内膜症は、エストロゲン依存性の疾患であり、月経周期に伴って上昇する血中エストロゲン濃度に依存して子宮内膜症組織が増殖し、月経のたびに炎症と強い疼痛を引き起こしながら病態が進展すると考えられている。ジエノゲストは卵巣機能抑制作用及び子宮内膜細胞と同じく子宮内膜症細胞に対する増殖抑制を示すことにより、子宮内膜症に伴う疼痛の軽減及び病巣の縮小・萎縮を示すと考えられた。



● ジエノゲストの推定薬理作用



- 1) 持田製薬社内資料 (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-)
- 2) 持田製薬社内資料 (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-)
- 3) 持田製薬社内資料 (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-)
- 4) 持田製薬社内資料 (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-)
- 5) 持田製薬社内資料 (薬理試験-ヒトグルコルチコイド受容体に対する結合能の検討-)
- 6) 持田製薬社内資料 (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ルチコイド受容体に対するアゴニスト活性の検討-)
- 7) 持田製薬社内資料 (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-)
- 8) 持田製薬社内資料 (薬理試験-ヒトアンドロゲンおよびグル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-)
- 9) 持田製薬社内資料 (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-)
- 10) 持田製薬社内資料 (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-)
- 11) 持田製薬社内資料 (薬理試験-ウサギ子宮腺の発達に及ぼす影響 (McPhail試験) -)
- 12) 持田製薬社内資料 (薬理試験-ラットを用いたアンドロゲン作用の検討-)
- 13) 持田製薬社内資料 (薬理試験-ラットを用いたグルコルチコイド作用の検討-)
- 14) 持田製薬社内資料 (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-)
- 15) 持田製薬社内資料 (臨床薬理試験-健康成人女性におけるホルモン動態試験-)
- 16) 持田製薬社内資料 (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-)
- 17) 百枝幹雄他. 薬理と治療 35 (7), 769-83 (2007)
- 18) Moore, C. et al.: Clin Drug Invest. 18 (4), 271-278 (1999)
- 19) Oettel, M. et al.: Drugs of Today. 31 (7), 517-536 (1995)
- 20) Sasagawa S, et al.: J Endocrinol Invest in Press.
- 21) 持田製薬社内資料 (薬理試験-反復経口投与によるサルの生殖内分泌に及ぼす影響-)
- 22) 持田製薬社内資料 (薬理試験-ヒト子宮内膜間質細胞の増殖に及ぼす影響-)



2 ステロイドホルモン受容体に対する作用

(1) プロゲステロン受容体に対する選択性の検討 (*in vitro*)

1) ヒトステロイドホルモン受容体結合能^{2~5)}

ジエノゲストはプロゲステロン受容体 (PR) に対する結合能が高く、ついでアンドロゲン受容体 (AR) に対する結合能を示し、グルココルチコイド受容体 (GR)、エストロゲン受容体 (ER) α 、 β に対する結合能は弱かった。

●ジエノゲストのヒトステロイドホルモン受容体についての IC₅₀ 値

試験物質	IC ₅₀ 値 (nmol/L)				
	PR	AR	GR	ER α	ER β
ジエノゲスト	47.6	302.4	2,664.1	>10,000	10,905.0
ダナゾール	159.3	12.2	1,462.9	>10,000	>10,000
酢酸メドロキシプロゲステロン	3.1	2.9	6.9	>10,000	>10,000
プロゲステロン	6.3	123.1	76.9	>10,000	>10,000

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

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^{1, 6~8)}

ジエノゲストはプロゲステロン受容体を選択的に活性化し (EC₅₀=10.5nmol/L)、アンドロゲン受容体に対してはアンタゴニスト活性を示した (IC₅₀=775.0nmol/L)。

●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

試験物質	EC ₅₀ 値 (nmol/L)					
	PR	AR	GR	ER α	ER β	MR *
ジエノゲスト	10.5	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
ダナゾール	1,136.7	18.1	>10,000	NT	NT	>10,000
酢酸メドロキシプロゲステロン	0.1	56.8	23.3	NT	NT	>10,000
プロゲステロン	0.8	7,852.5	>10,000	NT	NT	>10,000

NT : 実施していないことを示す。 *MRはミネラルコルチコイド受容体

●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

試験物質	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		
	AR	GR	MR *
ジエノゲスト	775.0	>10,000	>10,000
ダナゾール	>10,000	>10,000	4,428.4
酢酸メドロキシプロゲステロン	>10,000	>10,000	1,108.6
プロゲステロン	146.3	9,762.9	18.1

*MRはミネラルコルチコイド受容体

- 1) 持田製薬社内資料 (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-)
- 2) 持田製薬社内資料 (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-)
- 3) 持田製薬社内資料 (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-)
- 4) 持田製薬社内資料 (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-)
- 5) 持田製薬社内資料 (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-)
- 6) 持田製薬社内資料 (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-)
- 7) 持田製薬社内資料 (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-)
- 8) 持田製薬社内資料 (薬理試験-ヒトアンドロゲンおよびグルココルチコイド受容体に対するアンタゴニスト活性の検討-)



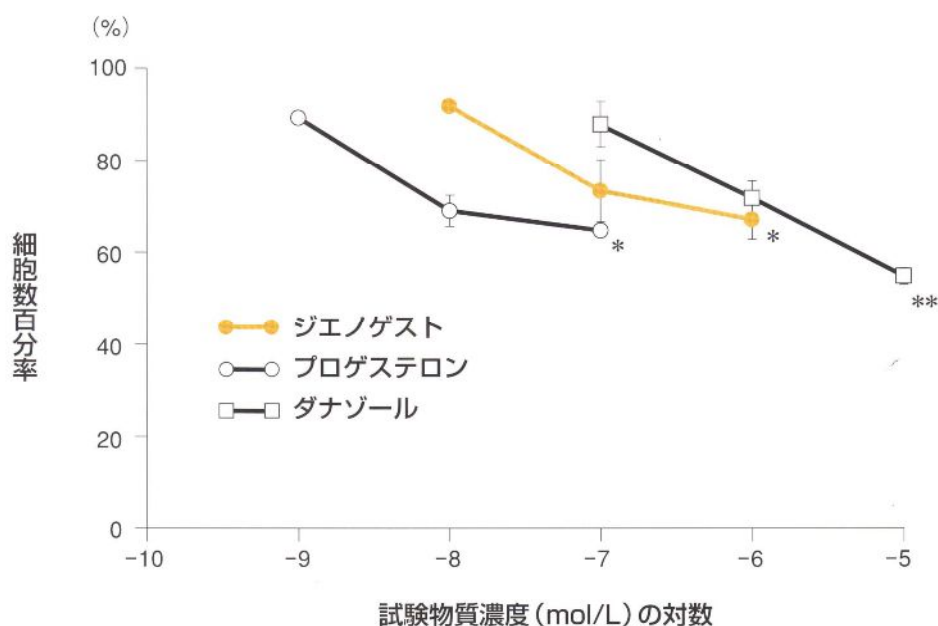
3 子宮内膜細胞増殖抑制作用

(1) 子宮内膜細胞の増殖抑制作用 (*in vitro*、ヒト)²²⁾

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。

● 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±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。

* 及び ** は、対照群に対する統計学的有意差を示す

(Dunnettの多重比較検定、* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$)。

臨床薬理

1 卵巣機能抑制作用

(1) 排卵抑制作用¹⁶⁾

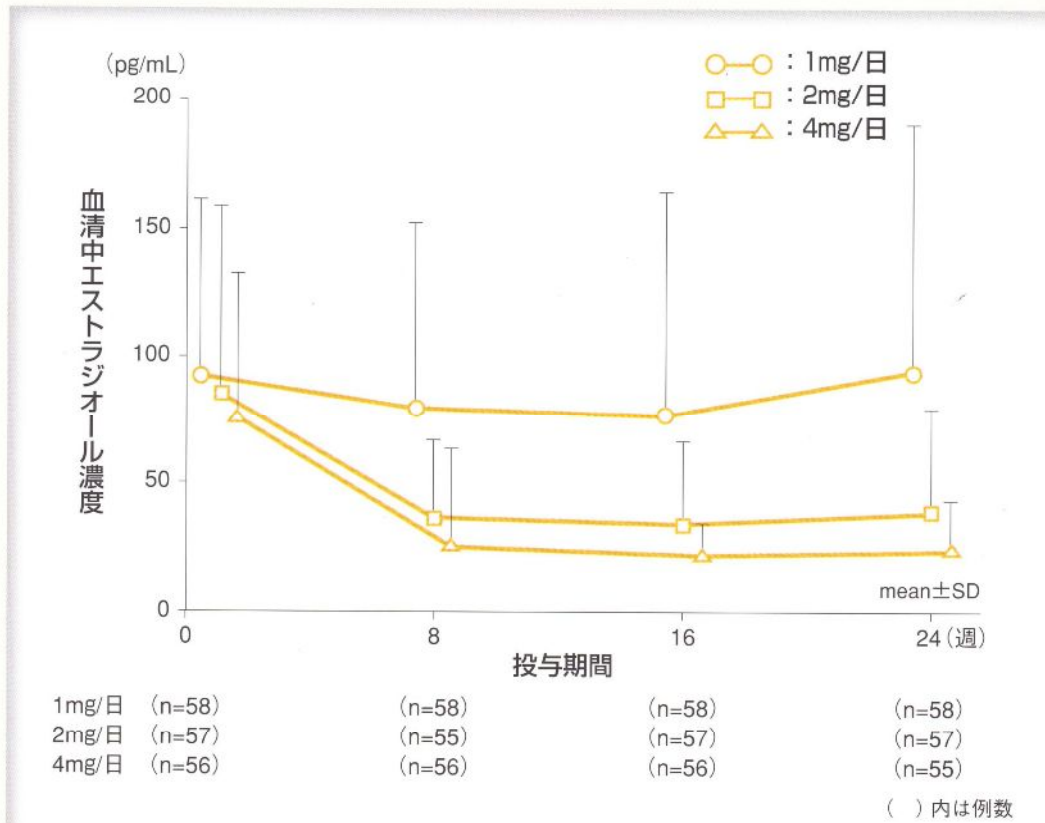
子宮内膜症患者に、ジエノゲスト1~4mg/日を16~24週間経口投与したとき、血清中プロゲステロン濃度は全例で卵胞期の基準値以下であり、排卵抑制が示唆された。

(2) 血清中エストラジオール (用量探索試験 (検証的試験))

子宮内膜症患者に、ジエノゲスト1~4mg/日を24週間経口投与したとき、2mg/日群及び4mg/日群の投与8, 16, 及び24週の濃度は、1mg/日群に比し低値であった (p<0.001、繰り返し測定データの分散分析; 用量群に対する主効果の検定)。¹⁷⁾

子宮内膜症患者に、ジエノゲスト2mg/日を16週間経口投与したとき、主席卵胞の発育抑制が認められ、エストラジオール産生抑制は卵胞発育抑制によるものと示唆された。¹⁶⁾

● 子宮内膜症患者にジエノゲスト1~4mg/日を1日2回に分け24週間投与したときの血清中エストラジオール濃度推移



16) 持田製薬社内資料 (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—)

17) 百枝幹雄他, 薬理と治療 35 (7), 769-83 (2007)

(注意) ディナゲスト錠1mgの承認されている用法及び用量は次のとおりです。

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」については2ページをご参照ください。



「効能・効果」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」につきましてはDI頁をご参照ください。

臨床成績

1 二重盲検比較試験 (24週間投与)²³⁾

■ 試験の概要

試験デザイン：ランダム化二重盲検多施設共同実薬対照並行群間比較試験

対 象：開腹又はラパロスコピーにて子宮内膜症と診断された患者、あるいは画像診断（超音波断層法とMRI）により卵巣チョコレート嚢胞が確認されたことにより子宮内膜症と診断された患者。

試験方法：ジエノゲスト2mgを1日2回に分け24週間経口投与。月経周期第2日より投与を行った。

評価基準：本試験では、客観的な評価を行うために全般改善度の評価基準を設定した。全般改善度は、「改善」以上の改善率を算出した。

月経時以外の自覚症状の概括改善度及び他覚所見の概括改善度を総合して、全般改善度を評価した。

全般改善度の構成要素

①月経時以外の自覚症状の概括改善度（下腹痛、腰痛、排便痛、性交痛、内診時疼痛）

②他覚所見の概括改善度（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）。

その他

卵巣チョコレート嚢胞の縮小度

■ 結果

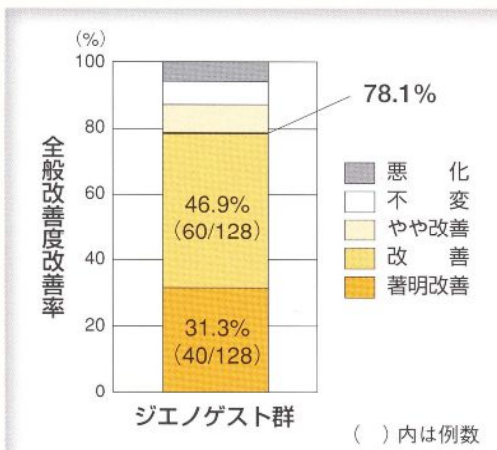
● 全般改善度の改善率（投与終了時）

ジエノゲスト群の「全般改善度」（投与終了時）の「改善」以上の改善率は、78.1%であった。

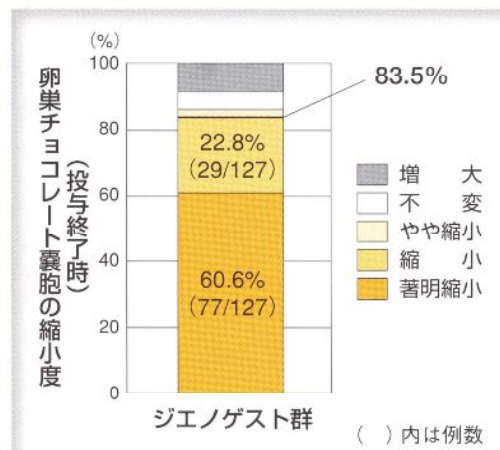
● 卵巣チョコレート嚢胞の縮小度（投与終了時）

ジエノゲスト群の「卵巣チョコレート嚢胞の縮小度」の「縮小」以上の縮小率は83.5%であった。

● 全般改善度の改善率（投与終了時）



● 卵巣チョコレート嚢胞の縮小度（投与終了時）



■ 副作用

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

2 長期投与試験²⁴⁾

■ 試験の概要

試験デザイン：非ランダム化単一用量多施設共同長期投与試験

対象：開腹又はラパロスコピーにて子宮内膜症と診断された患者、あるいは画像診断（超音波断層法とMRI）により卵巢チョコレート嚢胞が確認されたことにより子宮内膜症と診断された患者。

試験方法：ジエノゲスト2mgを1日2回に分け52週間の経口投与（症状に応じて適宜増減可）。

評価基準：月経時以外の自覚症状の概括改善度及び他覚所見の概括改善度を総合して、全般改善度を評価した。

全般改善度の構成要素

①月経時以外の自覚症状の概括改善度（下腹痛、腰痛、排便痛、性交痛、内診時疼痛）

②他覚所見の概括改善度（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限）。

その他

卵巢チョコレート嚢胞の縮小度

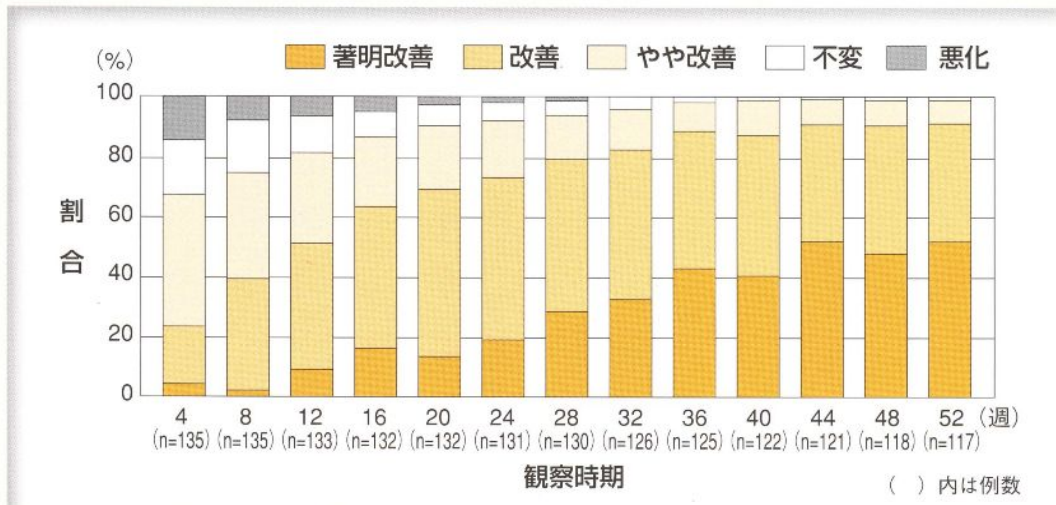
■ 結果(52週間投与)

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

月経時以外の自覚症状の概括改善度の「改善」以上の改善率は、投与24週で77.9% (102/131例)、投与52週で84.6% (99/117例)であった。また、著明改善率は、投与24週で35.9% (47/131例)、投与52週で58.1% (68/117例)であった。

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

● 全般改善度の経時推移



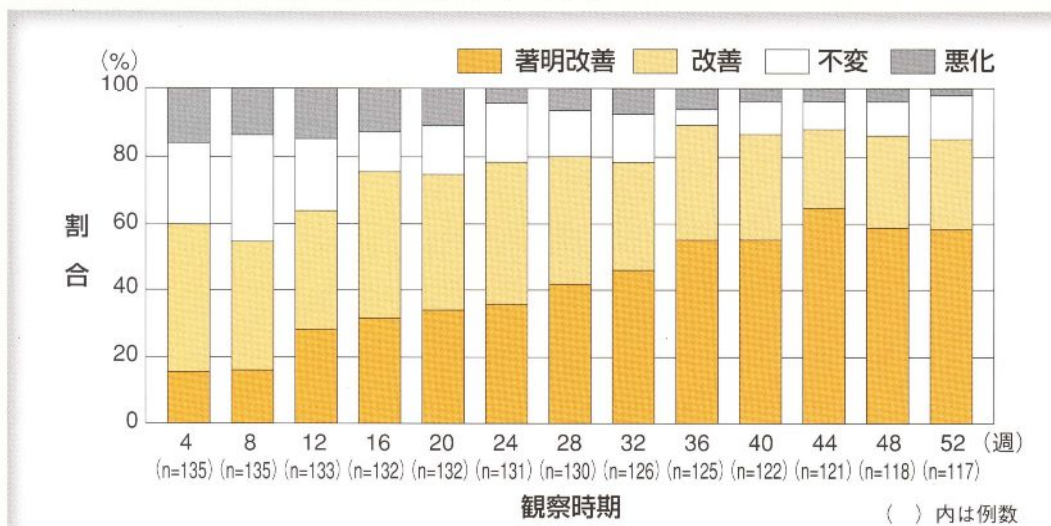
(注意) ディナゲスト錠1mgの承認されている用法及び用量は次のとおりです。

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。

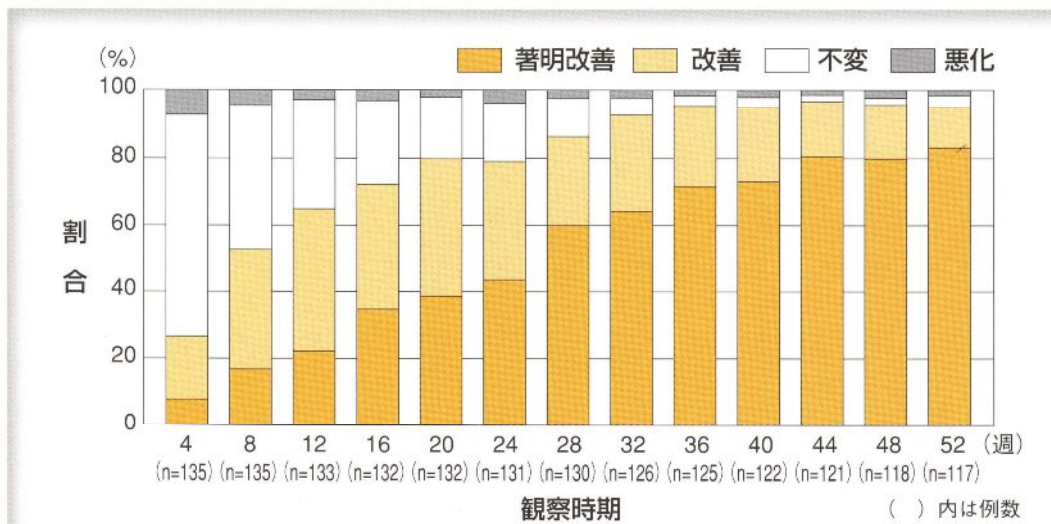
「用法・用量に関連する使用上の注意」については2ページをご参照ください。



● 月経時以外の自覚症状の概括改善度の経時推移



● 他覚所見の概括改善度の経時推移



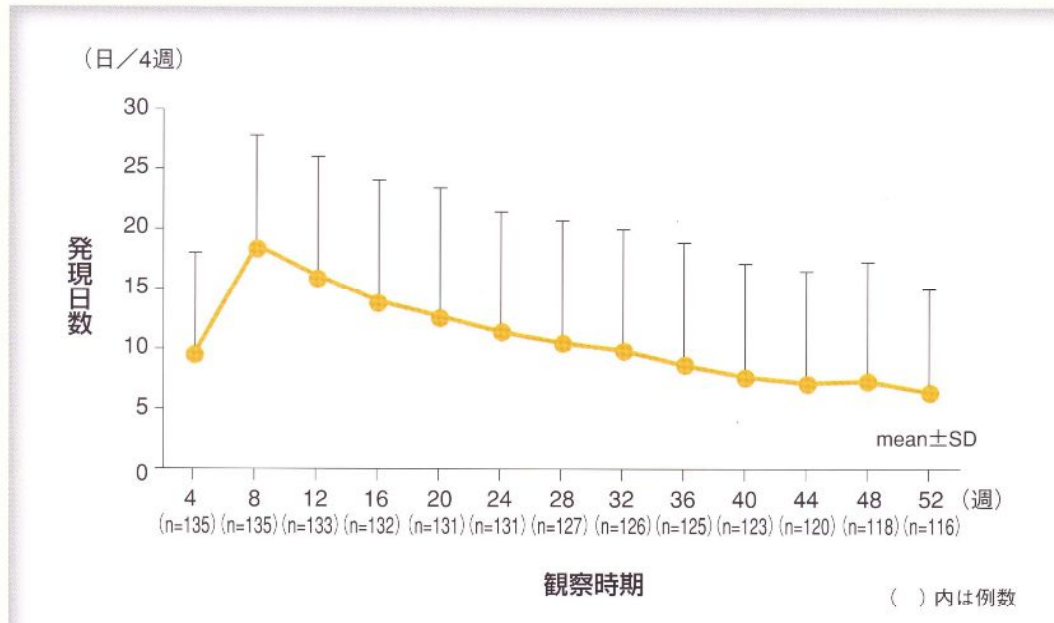
■ 副作用

長期投与試験で副作用は135例中120例(88.9%)に認められた。主な副作用は、不正子宮出血71.9%、頭痛18.5%、便秘10.4%、悪心9.6%、ほてり、月経過多各8.9%、体重増加8.1%、浮動性めまい、乳房不快感、倦怠感、骨密度減少各5.9%、動悸、接触性皮膚炎各5.2%、下腹部痛、下痢、背部痛、疲労各3.7%、傾眠、腹部膨満、胃不快感、痤瘡、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各3.0%であった。

3 性器出血 (長期投与試験)²⁴⁾

子宮内膜症患者に、ジエノゲスト2mg/日を2回に分け52週間投与したときの性器出血の発現日数(平均値)については、投与8週に18.7日、24週には11.3日、52週には6.4日まで漸減した。

● 性器出血の日数 (長期投与試験)



■ 子宮内膜に対する作用 (性器出血の発現機序について)²⁵⁾

子宮内膜症患者に、ジエノゲスト2mg/日を1日2回に分け16週間投与し、性器出血発現時の子宮内膜組織像を検討した。ジエノゲスト投与期間中の性器出血発現時の子宮内膜組織診では、上皮は無機能像あるいは萎縮像を示し、間質には脱落膜反応が認められた。これらの変化(偽脱落膜化)は、ジエノゲストの子宮内膜に対するプロゲステロン作用が発現したものと考えられた。ジエノゲストにより形成された、偽脱落膜に起因する破綻出血が性器出血の主な原因と推定され、他のプロゲステロンによる性器出血と同じ機序と考えられた。

参考: 海外データ (Gynecol Endocrinol 2006; 1: 9-17)²⁶⁾

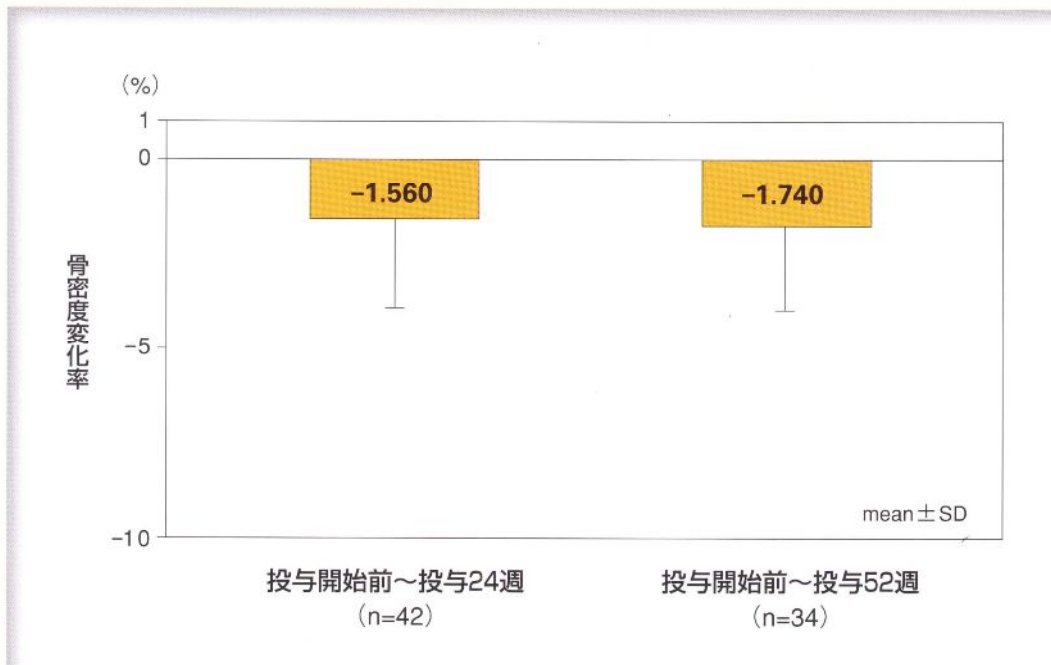
21例の子宮内膜症患者にジエノゲスト20mg/日を24週間投与し、6例では性器出血対策として30mg/日に増量した。5例では試験期間中の性器出血は認められなかったが、15例では2日から72日間連続する性器出血が認められた*。

*性器出血(破綻出血)に対して薬物の増量が試みられることがあるが本剤においては有用ではないと考えられる。

4 骨密度 (長期投与試験)²⁴⁾

子宮内膜症患者に、ジエノゲスト2mg/日を2回に分け52週間投与したときの投与前に対する腰椎骨密度の変化率は、投与24週、52週で各々-1.560% ($p=0.0001$ 、t-検定)、-1.740% ($p<0.0001$ 、t-検定)と有意な減少がみられた。しかし、投与24週に対する投与52週の変化率は-0.178% ($p=0.5895$ 、t-検定)で有意な減少は認められず、投与期間の延長による累積的な減少は認められなかった。

● 骨密度変化率の推移 (長期投与試験)



24) 持田製薬社内資料 (長期投与試験—子宮内膜症患者における長期投与の有効性および安全性の検討—)

25) Irahara M. et al.: *Reprod. Med. Biol.* 6 (4), 223-228 (2007)

26) Schindler, A. E. et al.: *Gynecol Endocrinol.* 22 (1), 9-17 (2006)

(注意)「使用上の注意」(一部抜粋)

2. 重要な基本的注意

- (4) 本剤投与により不正出血がみられる。その程度には個人差があり、投与中に出血が持続する場合もあるので、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には、医師へ相談するよう指導すること。このような患者には必要に応じて血液検査を実施し、貧血が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止等適切な処置を行うこと。なお、貧血の発現率は、子宮筋腫又は子宮腺筋症のある患者では、ない患者に比べ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。

(注意) ディナゲスト錠1mgの承認されている用法及び用量は次のとおりです。

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」については2ページをご参照ください。

副作用

■ 副作用（検査値異常を含む）

総症例528例中、409例（77.5%）に副作用が認められている。その主なものは不正出血（60.6%）、ほてり（16.3%）、頭痛（13.6%）、悪心（6.6%）等であった（承認時）。

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。

	5%以上	0.1～5%未満
低エストロゲン症状	ほてり、頭痛	めまい、動悸、抑うつ、不安、不眠、発汗
子宮	不正出血	
乳房		乳房緊満感、乳房痛、乳汁分泌
皮膚		痤瘡、外陰部かぶれ・かゆみ ^{注1)} 、皮膚乾燥、脱毛
精神神経系		傾眠
過敏症 ^{注2)}		発疹等
肝臓		γ-GTPの上昇
消化器	悪心	腹痛、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感
血液		貧血、白血球減少
筋骨格系		背部痛、肩こり、骨塩量低下、関節痛
その他		倦怠感、疲労、体重増加、浮腫、コレステロール上昇、発熱

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。



一般薬理

(1) 安全性薬理試験²⁷⁾

項目	使用動物等	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。	
及ぼす影響に 心血管系に	心筋活動電位	モルモット	6	<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。
	覚醒サルの循環系	カニクイザル	4	単回経口	3、10、30mg/kgで血圧、心拍数、心電図PR間隔、QRS幅及び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、電撃及びベ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。ジエノゲストは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。	

(2) 副次的薬理試験^{28~35)}

項目	使用動物等	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 ~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 ~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 ~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 ~10 ⁻⁵ mol/Lで影響なし。
性ホルモン結合グロブリンに対する結合	ヒトSHBG	—	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ は9.5×10 ⁻⁷ mol/L。	
及ぼす影響に 血液凝固系に	血小板凝集能及び血液凝固時間	ラット	4	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~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。

27) 持田製薬社内資料(安全性薬理試験)

28) 持田製薬社内資料(薬理試験—ヒト破骨細胞の分化に及ぼす影響—)

29) 持田製薬社内資料(薬理試験—ラット骨吸収に及ぼす影響—)

30) 持田製薬社内資料(薬理試験—ヒト骨芽細胞の分化に及ぼす影響—)

31) 持田製薬社内資料(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—)

32) 持田製薬社内資料(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—)

33) 持田製薬社内資料(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*)—)

34) 持田製薬社内資料(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—)

35) 持田製薬社内資料(薬理試験—ラット出血時間に及ぼす影響—)

子宮内膜症治療剤


指定医薬品、処方せん医薬品[※]

ディナゲスト錠 1mgのDrug Information

18

和名	ディナゲスト錠1mg	日本標準商品分類番号	872499	承認番号	21900AMX01752000	
洋名	DINAGEST Tab.1mg	薬価基準	薬価基準収載	承認年月	2007年10月	
一般名	ジエノゲスト 剤形	フィルムコーティング錠	製造販売元	持田製薬株式会社	薬価収載	2007年12月
貯法：遮光、室温保存 使用期限：シート及び外箱に表示 注）注意—医師等の処方せんにより使用すること				販売開始	2008年1月	
				国際誕生	2007年10月	
				再審査期間	2007年10月～2015年10月	

禁忌
(次の事項には従わないこと)
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）

組成・性状	販売名	ディナゲスト錠1mg	外形(mm) 	
	成分・含量	1錠中 ジエノゲスト 1mg		
	添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、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、部分アルファー化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム		
	色調・剤形	白色・フィルムコーティング錠		
重量(mg)		106	識別コード	MO 235

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。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) うつ病又はうつ状態の患者並びにこ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。〕
(2) 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、投与中に腫瘍が増大したり、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、定期的に二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) 本剤投与により不正出血がみられる。その程度には個人差があり、投与中に出血が持続する場合もあるもので、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高い場合には、医師へ相談するよう指導すること。このような患者には必要に応じて血液検査を実施し、貧血が認められた場合には鉄剤の投与又は本剤の投与中止等適切な処置を行うこと。なお、貧血の発現率は、子宮筋腫又は子宮腺筋症のある患者では、ない患者に比べ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。

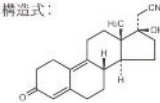
4. 副作用
総症例528例中、409例（77.5%）に副作用が認められている。その主なものは不正出血（60.6%）、ほてり（16.3%）、頭痛（13.6%）、悪心（6.6%）等であった。（承認時）
副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満
低エストロゲン症状	ほてり、頭痛	めまい、動悸、抑うつ、不安、不眠、発汗
子宮	不正出血	
乳房		乳房緊満感、乳房痛、乳汁分泌
皮膚		痒疹、外陰部かぶれ・かゆみ ^(注1) 、皮膚乾燥、脱毛
精神神経系		傾眠
過敏症 ^(注2)		発疹等
肝臓		γ-GTPの上昇
消化器	悪心	腹痛、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感
血液		貧血、白血球減少
筋骨格系		背部痛、肩こり、骨量低下、関節痛
その他		倦怠感、疲労、体重増加、浮腫、コレステロール上昇、発熱

使用上の注意

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〔薬物動態〕の項参照。
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 フルコナゾール 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。
CYP3A4誘導剤 リファンピシ フェニトイン フェニバルビタール 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 エストロゲン誘導体 エストロゲン誘導体 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。

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
構造式：
分子式：C₂₆H₃₈NO₂
分子量：311.42
性状：ジエノゲストは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。本品はメタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。
融点：210～218℃

包装 PTP：100錠

●その他「薬物動態」「臨床成績」等については、添付文書をご参照ください。 ●「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。 (2007年12月DI作成)

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

製造販売元＜資料請求先＞
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
電話 (03)5229-3906(学術)〒160-8515

2008. 1. 9889-2/N1 13 GT2