

H 2 0 - 0 9

平成21年1月

子宮内膜症治療剤

ディナゲスト錠1mg

(ジェノゲスト)

使用上の注意改訂のご案内

持田製薬株式会社

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**ディナゲスト錠1mg**につきまして、厚生労働省医薬食品局安全対策課〔事務連絡〕及び自主改訂に基づき、【使用上の注意】を下記のとおり改訂いたしましたので、ご案内申し上げます。

今後とも、引き続きご高配賜りますようお願い申し上げます。

敬 具

[illegible]

主な改訂内容	
(事務連絡：「慎重投与」及び「重大な副作用」、自主改訂：「その他の副作用」)	
項目	内容
「慎重投与」 [追加記載]	子宮筋腫又は子宮腺筋症のある患者〔出血症状の増悪のおそれがある。〕
「重大な副作用」 [新設]	不正出血、貧血(頻度不明) 本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがある。出血量が多く持続日数が長い場合には、観察を十分に行い、必要に応じて血液検査を実施し、重度の貧血が認められた場合には本剤の投与中止等適切な処置を行うこと。
「その他の副作用」 [追加記載]	「子宮」の項：腹痛(頻度不明) 「精神神経系」の項：いらいら感、しびれ感(0.1～5%未満) 「消化器」の項：嘔吐(0.1～5%未満)

この「使用上の注意改訂」の内容は、医薬品安全対策情報（DSU）No. 176に掲載される予定です。

■ 改訂内容（変更部抜粋）

部追加（事務連絡）、部追加（自主改訂）

改 訂 後	改 訂 前																												
【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） (3) <u>子宮筋腫又は子宮腺筋症のある患者[出血症状の増悪のおそれがある。]</u>（「重要な基本的注意」の項(4)参照） 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） (1) 重大な副作用 <u>不正出血、貧血（頻度不明）</u> <u>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には、観察を十分に行い、必要に応じて血液検査を実施し、重度の貧血が認められた場合には本剤の投与中止等適切な処置を行うこと。</u> (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。 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>0.1～5%未満</td><td><u>頻度不明</u></td></tr><tr><td>子 宮</td><td>不正出血</td><td></td><td><u>腹痛</u></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>傾眠、<u>いらいら感、しびれ感</u></td><td></td></tr><tr><td>消 化 器</td><td>悪心</td><td>嘔吐、腹痛、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感</td><td></td></tr></table>		5%以上	0.1～5%未満	<u>頻度不明</u>	子 宮	不正出血		<u>腹痛</u>	精神神経系		傾眠、 <u>いらいら感、しびれ感</u>		消 化 器	悪心	嘔吐、腹痛、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感		【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）（記載なし） 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） （重大な副作用：記載なし） 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。 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>0.1～5%未満</td></tr><tr><td>子 宮</td><td>不正出血</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>傾眠</td></tr><tr><td>消 化 器</td><td>悪心</td><td>腹痛、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感</td></tr></table>		5%以上	0.1～5%未満	子 宮	不正出血		精神神経系		傾眠	消 化 器	悪心	腹痛、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感
	5%以上	0.1～5%未満	<u>頻度不明</u>																										
子 宮	不正出血		<u>腹痛</u>																										
精神神経系		傾眠、 <u>いらいら感、しびれ感</u>																											
消 化 器	悪心	嘔吐、腹痛、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感																											
	5%以上	0.1～5%未満																											
子 宮	不正出血																												
精神神経系		傾眠																											
消 化 器	悪心	腹痛、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感																											

改訂の経緯：

「慎重投与」の項について

- ・市販後において、重篤な不正出血の副作用（平成20年11月末まで）が8例集積され、患者背景として子宮筋腫（子宮粘膜下筋腫）のある患者が2例、子宮腺筋症のある患者が7例認められたことから子宮筋腫と子宮腺筋症を「慎重投与」の項に追加記載致しました。なお、承認時において『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』ことを既に「重要な基本的注意」（4）に記載しております。

「重大な副作用」の項について

- ・重篤な不正出血の副作用が8例集積されたため、「重大な副作用」の項を新設し、『不正出血』を記載致しました。また、8例の中には、重度の貧血（ヘモグロビン値が正常値から8g/dL未満へ低下）に至った症例も認められたことから、『貧血』についても併せて記載致しました。

「その他の副作用」の項について

- ・『いらいら感』、『しびれ感』、『嘔吐』の副作用を発現した症例が集積されたため、追加記載致しました。また『腹痛』につきましては、消化器系の腹痛以外に、下腹部痛や月経痛様疼痛等の腹痛を発現した症例が集積されたことより、子宮の項にも追加し記載整備致しました。

「重要な基本的注意」の記載

- (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。

「ディナゲスト錠」不正子宮出血 発現症例

患 者	女性・40歳代
使 用 理 由	子宮内膜症、子宮腺筋症
本剤の投与	2mg/日×85日
併 用 薬	なし

発現状況等の経過

以前より過多月経の患者。20歳代で両側卵巣チョコレート嚢胞摘出術の既往あり。

本剤投与260日前 腹部腫瘤感、全身倦怠感を主訴に受診。径20cmの卵巣腫瘍とHb値:4.0g/dLを認め、MAP(人赤血球濃厚液)4単位輸血。

259日前 MAP4単位輸血。

258日前 Hb値:9.5g/dL。

244日前 開腹術にて左付属器摘出術、右卵管切開術、癒着剥離術を施行。MAP6単位輸血。術後診断は、左卵巣粘液性嚢胞腺腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、右卵管水腫であった。

175日前 子宮内膜症、子宮腺筋症に対してリュープロレリン酢酸塩を投与開始。リュープロレリン酢酸塩投与4ヵ月目以降は出血の発現はなかった。

33日前 リュープロレリン酢酸塩投与6回目。

本剤投与開始 本剤内服開始。

投与15日目 この日から3日間、少量の不正出血あり。
その後も点状出血程度の不正出血あり。

57日目 Hb値:12.1g/dL。

61日目 月経より多い不正出血が持続した。

85日目 不正出血が持続し、全身倦怠感、頭痛、背部痛を認めた。Hb値:5.4g/dL。本剤中止し、鉄剤(注射剤)を投与。

中止1日後 鉄剤(注射剤)を6日間投与。

7日後 全身倦怠感持続、Hb値:5.5g/dLと改善がみられないため、外来にてMAP4単位輸血した。出血は減少していた。

14日後 出血は消失した。Hb値:9.9g/dL。

	投与前	投与中			中止後	
	投与5日前	投与29日目	投与57日目	投与85日目	中止7日後	中止14日後
赤血球数(×10 ⁴ /μL)	487	454	441	219	209	356
ヘモグロビン(g/dL)	13.0	12.7	12.1	5.4	5.5	9.9
ヘマトクリット(%)	41.5	38.8	37.9	18.3	20.0	33.4