

H25-05

平成25年5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

製造販売元 持田製薬株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂しましたのでお知らせ致します。
今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い致します。
また、改訂後の「使用上の注意」全文につきましては、改訂添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

■ 改訂概要（自主改訂）

項 目		主 な 改 訂 内 容
「重篤な不正出血」に関連した改訂		
慎重投与	[記載変更]	子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者において、 「まれに大量出血を起こすおそれがある」旨を追加記載
重要な基本的注意	[記載変更]	「大量出血」の発現および発現時の処置として「輸血」 を追加記載
重大な副作用	[記載変更]	
「副作用」の項の改訂（重篤な不正出血以外）		
副作用発現状況の概要		製造販売後調査における副作用発現状況を追加記載 （第7回安全性定期報告時）
	[追加記載]	
重大な副作用	[記載変更]	アナフィラキシー様症状 ⇒ アナフィラキシー
その他の副作用	[追加記載]	過敏症（1%未満）：痒痒感 肝臓（1%未満）： AST（GOT）・ALT（GPT）・ビリルビン上昇 その他（1%未満）：血糖値上昇、耳鳴
	[記載変更]	第7回安全性定期報告に基づき、副作用発現頻度区分を変更

【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.220 に掲載される予定です。】

- ・ 医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) に最新の添付文書並びにDSUが掲載されます。
- ・ 最新の添付文書は弊社ホームページ (<http://www.mochida.co.jp/>) にてご覧いただけます。
- ・ 「重篤な不正出血」に関する詳細情報を記載した「一適正使用のお願いーディナゲスト錠1mgをより安全にお使い頂くために(重篤な不正出血について)」につきましても、弊社ホームページ (<http://www.mochida.co.jp/>) にてご覧いただけます。

■ 「重篤な不正出血」に関連した改訂内容（改訂箇所のみ抜粋）

部追記・部変更・部削除

改訂後	改訂前
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (31) <u>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。〕</u>（「重要な基本的注意」の項(4)参照） (42) 略 (23) 略	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 略 (2) 略 (3) 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。〕（「重要な基本的注意」の項(4)参照）
2. 重要な基本的注意 (4) 本剤投与後に不正出血があらわれ、<u>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。</u> 1) <u>患者にはあらかじめ十分に説明し、出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、医師へ相談するよう指導すること。</u> 2) <u>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。</u> 3) <u>なお、貧血の発現率は、子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者では、ない患者と比較し、高い傾向が認められている。</u>	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。
4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) <u>不正出血（1%未満）、貧血（1%未満）</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、<u>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。</u>	4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) <u>不正出血、貧血（頻度不明）</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。

■ 改訂理由

➤ 【慎重投与】【重要な基本的注意】【重大な副作用】

子宮腺筋症又は子宮筋腫のある患者において、大量出血を発現し、処置として輸血を要した症例が集積されたことから、改訂致しました。

※「重篤な不正出血」発現例に関する詳細情報（患者背景、処置、発現率等）につきましては、別途作成しております「一適正使用のお願いーディナゲスト錠1mgをより安全にお使い頂くために（重篤な不正出血について）」にてご確認頂けます。

➤ 【重大な副作用】の発現頻度

第7回安全性定期報告に基づき、不正出血および貧血の副作用発現頻度を変更致しました。

■ 「副作用」の項の改訂内容（重篤な不正出血以外）（改訂箇所のみ抜粋）

部追記・部変更・部削除

改訂後	改訂前																																																																
4. 副作用 子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（5試験）において、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） 製造販売後調査において、総症例2,870例中、1,242例（43.3％）に副作用が認められている。その主なものは不正出血（34.6％）、ほてり（2.6％）、頭痛（2.1％）、悪心（1.4％）等であった。（第7回安全性定期報告時）	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 1) 略 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、痒痒感等）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。	(1) 重大な副作用 1) 略 2) アナフィラキシー様症状（頻度不明） アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹、痒痒感等）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。 <table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>低エストロゲン症状</td><td>ほてり、頭痛、めまい、抑うつ</td><td>動悸、不安、不眠、発汗</td><td></td></tr><tr><td>子宮</td><td>不正出血</td><td></td><td>腹痛</td></tr><tr><td>乳房</td><td></td><td>乳房緊満感、乳房痛、乳汁分泌</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>痒痒、外陰部かぶれ・かゆみ^{注1)}、皮膚乾燥、脱毛</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>傾眠、いらいら感、しびれ感、片頭痛</td><td></td></tr><tr><td>過敏症^{注2)}</td><td></td><td>発疹、痒痒感等</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST (GOT)・ALT (GPT)・γ-GTP・ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常</td><td></td></tr></table>		1%以上	1%未満	頻度不明	低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、めまい、抑うつ	動悸、不安、不眠、発汗		子宮	不正出血		腹痛	乳房		乳房緊満感、乳房痛、乳汁分泌		皮膚		痒痒、外陰部かぶれ・かゆみ ^{注1)} 、皮膚乾燥、脱毛		精神神経系		傾眠、いらいら感、しびれ感、片頭痛		過敏症 ^{注2)}		発疹、痒痒感等		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		(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>頻度不明</td></tr><tr><td>低エストロゲン症状</td><td>ほてり、頭痛</td><td>めまい、動悸、抑うつ、不安、不眠、発汗</td><td></td></tr><tr><td>子宮</td><td>不正出血</td><td></td><td>腹痛</td></tr><tr><td>乳房</td><td></td><td>乳房緊満感、乳房痛、乳汁分泌</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>痒痒、外陰部かぶれ・かゆみ^{注1)}、皮膚乾燥、脱毛</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>傾眠、いらいら感、しびれ感、片頭痛</td><td></td></tr><tr><td>過敏症^{注2)}</td><td></td><td>発疹等</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>γ-GTP の上昇</td><td></td></tr></table>		5%以上	0.1～5%未満	頻度不明	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		腹痛	乳房		乳房緊満感、乳房痛、乳汁分泌		皮膚		痒痒、外陰部かぶれ・かゆみ ^{注1)} 、皮膚乾燥、脱毛		精神神経系		傾眠、いらいら感、しびれ感、片頭痛		過敏症 ^{注2)}		発疹等		肝臓		γ-GTP の上昇	
	1%以上	1%未満	頻度不明																																																														
低エストロゲン症状	ほてり、頭痛、めまい、抑うつ	動悸、不安、不眠、発汗																																																															
子宮	不正出血		腹痛																																																														
乳房		乳房緊満感、乳房痛、乳汁分泌																																																															
皮膚		痒痒、外陰部かぶれ・かゆみ ^{注1)} 、皮膚乾燥、脱毛																																																															
精神神経系		傾眠、いらいら感、しびれ感、片頭痛																																																															
過敏症 ^{注2)}		発疹、痒痒感等																																																															
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																																																															
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明																																																														
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		腹痛																																																														
乳房		乳房緊満感、乳房痛、乳汁分泌																																																															
皮膚		痒痒、外陰部かぶれ・かゆみ ^{注1)} 、皮膚乾燥、脱毛																																																															
精神神経系		傾眠、いらいら感、しびれ感、片頭痛																																																															
過敏症 ^{注2)}		発疹等																																																															
肝臓		γ-GTP の上昇																																																															

■ 「副作用」の項の改訂内容（重篤な不正出血以外）（改訂箇所のみ抜粋）（つづき）

部追記・部変更・部削除

(2) その他の副作用（つづき）				(2) その他の副作用（つづき）			
	<u>1%以上</u>	<u>1%未満</u>	頻度不明		<u>5%以上</u>	<u>0.1～5%未満</u>	頻度不明
消化器	悪心、腹痛	嘔吐、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感、口内炎		消化器	悪心	嘔吐、腹痛、胃部不快感、便秘、下痢、腹部膨満感、口内炎	
血液	貧血	白血球減少		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		筋骨格系		背部痛、肩こり、骨塩量低下、関節痛	
その他	倦怠感、体重増加	疲労、浮腫、コレステロール上昇、 <u>発熱、血糖値上昇、耳鳴</u>		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。				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。			

■ 改訂理由

➤ 【副作用発現状況の概要】

第7回安全性定期報告に基づき、製造販売後調査における副作用発現状況を追加記載致しました。

➤ 【重大な副作用】

用語の記載を「アナフィラキシー様症状」から「アナフィラキシー」に変更致しました。

➤ 【その他の副作用】

「痒痒感」「AST(GOT)・ALT(GPT)・ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常」「血糖値上昇」「耳鳴」を発現した副作用症例が集積されたことから、追加記載致しました。また、第7回安全性定期報告に基づき副作用発現頻度を見直し、発現頻度区分を変更致しました。

重篤な不正出血 発現症例①

●「高度の子宮腫大を有する患者」における発現例の概要

患 者	女性・50歳代						
使用理由(併存症)	子宮内膜症、子宮腺筋症（貧血）						
本剤の投与期間	37日(本剤の処置：中止)						
併用薬	クエン酸第一鉄ナトリウム、含糖酸化鉄						
経過および処置							
投与1年4ヵ月前	リュープロレリン酢酸塩投与開始。						
投与11ヵ月前	自己都合により投与中止。						
投与24日前	最終月経。						
投与18日前	最終月経より出血過多、めまいの為来院。 超音波、内診により子宮腺筋症と診断する。来院時、顔面蒼白の為、採血し、 結果Hb：5.2g/dLであった。 含糖酸化鉄注射液80mg、クエン酸第一鉄ナトリウム、ビタミンC投与開始。						
[本剤投与前の原疾患の詳細] 子宮の大きさ(超音波)：児頭大(子宮壁の厚さは、前壁後壁とも4cm以上) 子宮内膜症(重症度：重症)、子宮腺筋症(重症度：非常に重い、種類：びまん性)、 子宮内膜症・子宮腺筋症の主訴：過多月経、月経痛。 子宮筋腫：なし。輸血歴：なし。 本症例の子宮腺筋症の程度は非常に重く、投与前より過多月経が認められていた。 持続的な過多月経により出血しきっているような状態となり、内膜は非常に薄かった。							
投与 1 日目	生理開始となり、本剤2mg投与開始。						
投与 9 日目	加療の結果、Hb：10.6g/dLとなる。						
投与11日目	出血少量ありとの報告あり。						
投与19日目	大量出血(出血量不明)あり。						
投与25日目	出血は治まる。						
投与28日目	ふらつく為、採血。Hb：6.1g/dLとなる。含糖酸化鉄注射液120mg投与。						
投与35日目	Hb：4.1g/dLとなり、点滴＋含糖酸化鉄注射液120mg投与。						
投与36日目	点滴にて輸液＋含糖酸化鉄注射液120mg投与。						
投与37日目	様子みるも、重症貧血の為、大学病院婦人科に入院。出血量不明。 輸血(RCC)：800mL、Hb：4.0g/dL、赤血球：142万/μL、Ht：14.3% 以後も止血しない為、本剤中止した。						
中止 1 日後	出血量不明。輸血(RCC)：400mL。						
中止 2 日後	出血量不明。輸血(RCC)：400mL。Hb：7.5g/dLまで上昇し、退院。 含糖酸化鉄注射液80mg、クエン酸第一鉄ナトリウム、ビタミンC投与終了。夕方回復。						
中止 7 日後	内診上、出血なし。Hb:9.1g/dL。 クロルマジノン酢酸エステル・メストラノール錠14日分処方。						
中止14日後	クロルマジノン酢酸エステル・メストラノール錠3週間分処方。他院紹介。						
検査項目名	投与 18日前	投与 9日目	投与 28日目	投与 35日目	投与 37日目	中止 2日後	中止 7日後
ヘモグロビン(g/dL)	5.2	10.6	6.1	4.1	4.0	7.5	9.1
赤血球数(×10,000/μL)	178	356	211	146	142	—	—
ヘマトクリット(%)	17.2	37.3	20.5	15.5	14.3	—	—

重篤な不正出血 発現症例②

●「重度の貧血の既往のある患者」における発現例の概要

患 者	女性・40歳代																																				
使用理由(併存症)	子宮腺筋症（子宮筋腫、月経過多、貧血）																																				
本剤の投与期間	70日（本剤の処置：中止）																																				
併用薬	なし																																				
経過および処置																																					
[本剤投与前の原疾患の詳細] 子宮腺筋症（種類：限局性、病巣部位：子宮後壁）。 子宮筋腫（種類：粘膜下〔個数：1、大きさ：3.5×4.4cm〕、 筋層内〔個数：1、大きさ：4.5cm〕）。 子宮の大きさの測定：なし。 主訴：不正出血、貧血。 本剤投与開始前の治療薬：なし。 貧血のための輸血歴：なし。 貧血の治療歴：含糖酸化鉄注射液、クエン酸第一鉄ナトリウム																																					
近医にて血液検査を定期的に行っていた。																																					
投与 約 1 年前	Hb：9.4g/dL。																																				
投与 369 日前	多量出血発現（発現状況：過多月経、発現原因：子宮筋腫、出血量：不明）。 処置：クエン酸第一鉄ナトリウム投与。輸血：なし。																																				
投与 251 日前	Hb：7.6g/dL。																																				
投与 6ヵ月前	Hb：8.5g/dL。																																				
投与 1 日目	本剤2mg/日内服開始（服薬遵守：指示通り）。																																				
投与29日目	外来受診。少量の不正性器出血が持続していた。 処置：硫酸鉄（105mg×1回/日）投与。																																				
投与57日目	外来受診。不正性器出血量は減少している。																																				
投与60日目	近医で血液検査。Hb：7.2g/dL。																																				
投与68日目	AM 3：00より多量出血(+)。出血に対して、就寝用のナプキンを頻回に交換。 PM1：25救急外来受診。Hb：5.9g/dL。外来受診時、出血はほとんどなかったが、重症貧血のため入院とした。貧血の症状：動悸、息切れ。																																				
投与69日目	Hb：5.0g/dLと更に貧血進行したため、 濃厚赤血球2単位輸血 。																																				
投与70日目	濃厚赤血球2単位輸血 。本剤投与中止。 Gn-RH皮下注（リュープロレリン酢酸塩1.88）投与。																																				
中止 1 日後	Hb：9.0g/dLと軽快していたことから、退院可能と判断。 入院期間中に出血は減少していた。																																				
中止 3 日後	不正性器出血、貧血回復し退院。																																				
中止29日後	Hb：10.5g/dL。																																				
<table><tr><th>検査項目名</th><th>投与 約1年前</th><th>投与 251日前</th><th>投与 6ヵ月前</th><th>投与 60日目</th><th>投与 68日目</th><th>投与 69日目</th><th>中止 1日後</th><th>中止 29日後</th></tr><tr><td>ヘモグロビン (g/dL)</td><td>9.4</td><td>7.6</td><td>8.5</td><td>7.2</td><td>5.9</td><td>5.0</td><td>9.0</td><td>10.5</td></tr><tr><td>赤血球数 (×10,000/μL)</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>284</td><td>241</td><td>370</td><td>396</td></tr><tr><td>ヘマトクリット (%)</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>20.7</td><td>17.9</td><td>29.5</td><td>33.6</td></tr></table>		検査項目名	投与 約1年前	投与 251日前	投与 6ヵ月前	投与 60日目	投与 68日目	投与 69日目	中止 1日後	中止 29日後	ヘモグロビン (g/dL)	9.4	7.6	8.5	7.2	5.9	5.0	9.0	10.5	赤血球数 (×10,000/μL)	—	—	—	—	284	241	370	396	ヘマトクリット (%)	—	—	—	—	20.7	17.9	29.5	33.6
検査項目名	投与 約1年前	投与 251日前	投与 6ヵ月前	投与 60日目	投与 68日目	投与 69日目	中止 1日後	中止 29日後																													
ヘモグロビン (g/dL)	9.4	7.6	8.5	7.2	5.9	5.0	9.0	10.5																													
赤血球数 (×10,000/μL)	—	—	—	—	284	241	370	396																													
ヘマトクリット (%)	—	—	—	—	20.7	17.9	29.5	33.6																													