

— 適正使用のお願い —  
**月経困難症治療剤 ディナゲスト錠 0.5mg**  
 をより安全にお使い頂くために

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

持田製薬株式会社

この「適正使用のお願い」は、月経困難症治療剤ディナゲスト錠 0.5mg（以下、本剤（0.5mg 錠））を適正に使用頂くため、「使用上の注意」の記載より、「適正な患者の選択（禁忌の設定）、重大な副作用とその対策、最大骨塩量に達していない患者への投与における骨への影響」に関連した内容を解説したものです。

ディナゲスト錠 0.5mg の使用に際しましては、最新版の製品添付文書および本「適正使用のお願い」を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

<製品情報>

| 医薬品名          | 効能又は効果 | 承認日        | 用法及び用量   |
|---------------|--------|------------|--|
| ディナゲスト錠 0.5mg | 月経困難症  | 2020年1月23日 | 通常、成人にはジエノゲストとして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：関連製品>

ディナゲスト錠 0.5mg の関連製品であるディナゲスト錠 1mg・OD錠 1mg（以下、1mg 錠）の製品情報を以下に示します。「効能又は効果」、「用法及び用量」が異なりますので、ご注意くださいようお願いいたします。

| 医薬品名           | 効能又は効果                   | 承認日                      | 用法及び用量   |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--|
| ディナゲスト錠 1mg    | ①子宮内膜症<br>②子宮腺筋症に伴う疼痛の改善 | ① 2007年10月<br>② 2016年12月 | 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。 |
| ディナゲスト OD錠 1mg |                          | ① 2014年8月<br>② 2016年12月  |  |

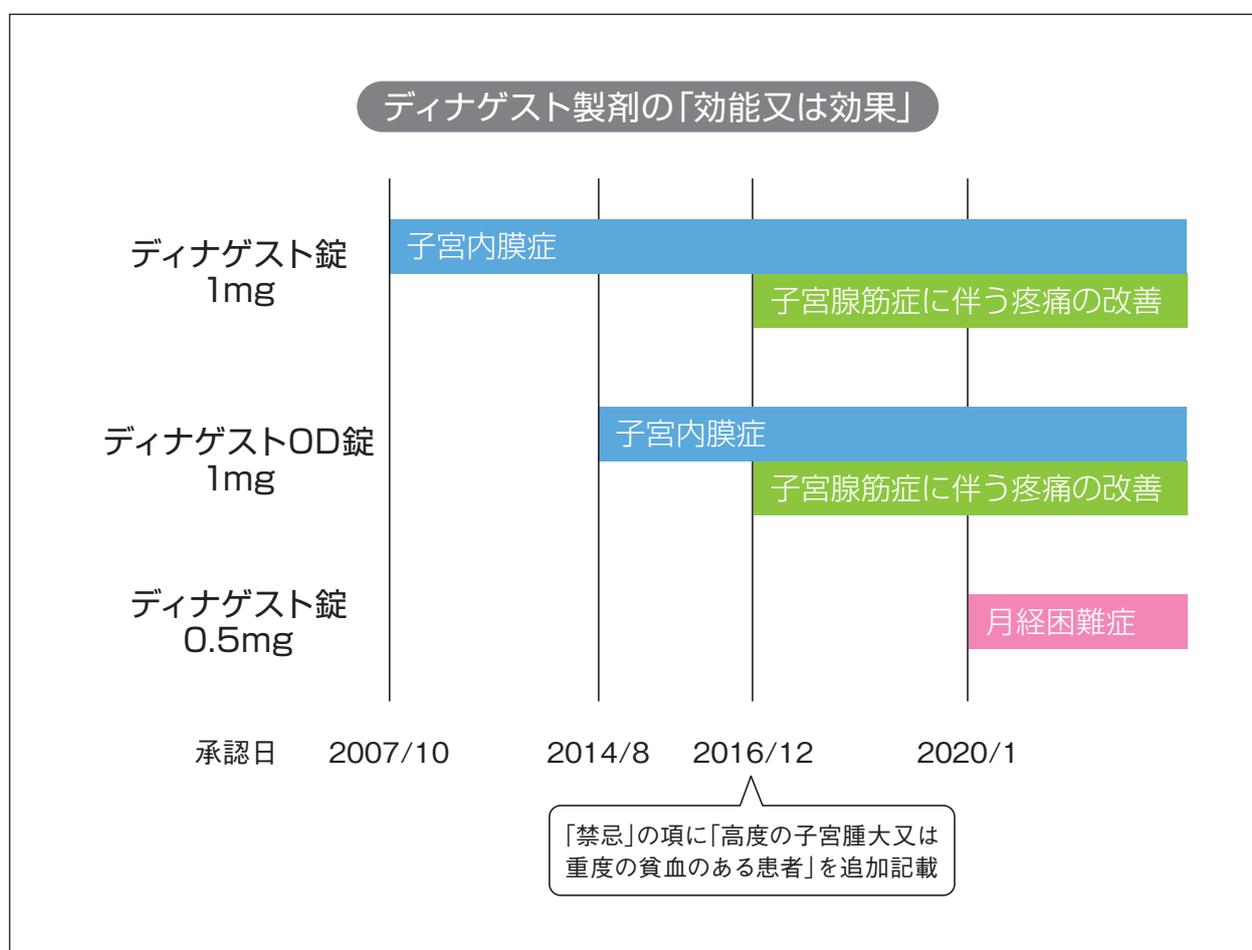
**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 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。]
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- 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 [出血症状が増悪し、大量出血を起こすおそれがある。]

本剤の使用に際しては、最新の添付文書全文をご確認ください。

## 目次

|                           |    |
|---------------------------|----|
| 投与前チェック項目(不正出血・貧血関連)..... | 3  |
| 「不正出血・貧血」について.....        | 4  |
| 月経困難症患者を対象とした国内臨床試験 ..... | 5  |
| 「使用上の注意」設定の経緯 .....       | 6  |
| 適正使用のための資材 .....          | 12 |
| 「アナフィラキシー」について.....       | 13 |
| 「骨への影響」について.....          | 14 |



## 投与前チェック項目（不正出血・貧血関連）

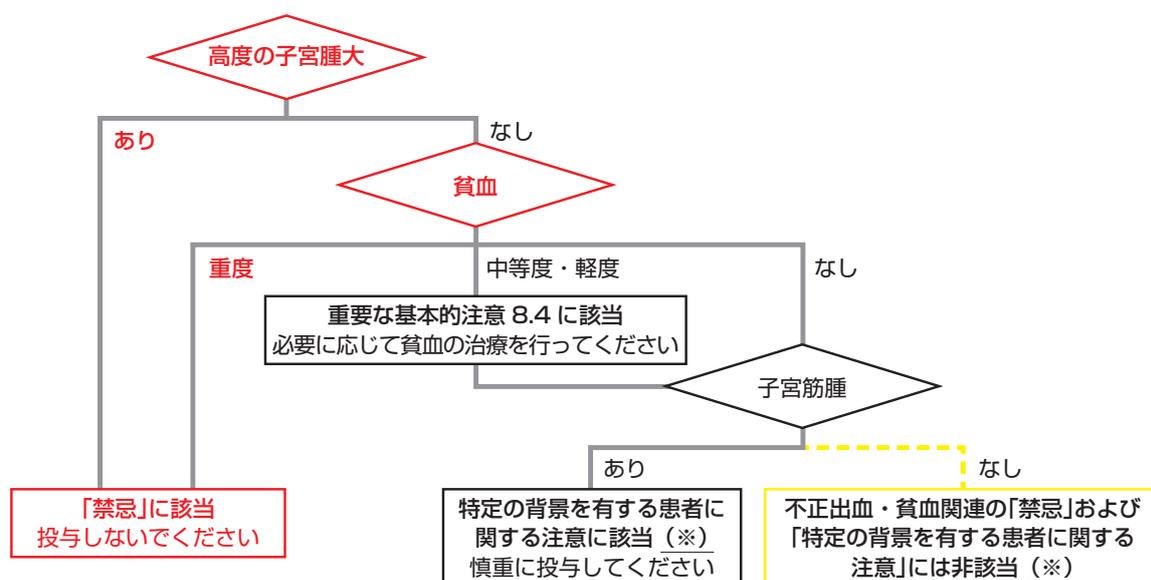
本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがあります。

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ります。

本剤投与前には、**下図**のとおり、不正出血および貧血に関連するチェック項目をご確認ください。なお、**下図**には不正出血・貧血関連のチェック項目のみを示していますが、その他の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」に該当しないかご確認ください（「禁忌」の患者様には投与しないでください）。

### <投与開始前のチェック項目（不正出血・貧血関連）>

下記の<「禁忌」の判断の目安>をご参照ください。



※上記以外の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」に該当しないか確認してください。

### <「禁忌」の判断の目安>

重篤な不正出血の発現、あるいは不正出血の継続が懸念されるため、月経困難症患者を対象とした国内臨床試験では、以下の除外基準を設定して実施しました。「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、投与可否を判断してください。

#### 【参考：月経困難症患者を対象とした国内臨床試験\*における除外基準】

##### 【子宮の大きさ】

- ・子宮体部の最大径 10cm 以上  
（子宮頸部は含めない）
- あるいは
- ・子宮筋層最大厚 4cm 以上  
（筋層の最も厚い部分）

##### 【貧血の程度】

- ・ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満

\*国内第Ⅲ相試験および国内第Ⅲ相長期投与試験

本剤の使用に際しては、「禁忌」を含む「使用上の注意」全文をご確認ください。不正出血および貧血に関連した「使用上の注意」に関する詳細な解説は「不正出血・貧血」について（p.4～12）をご参照ください。

# 「不正出血・貧血」について

## 不正出血・貧血に関する「使用上の注意」の記載事項（抜粋）

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.4 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。]

### 8. 重要な基本的注意

8.4 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。

- ・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。
- ・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<sup>注)</sup>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。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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

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。

### 11. 副作用

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 重篤な不正出血(頻度不明)、重度の貧血(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。

## 月経困難症患者を対象とした国内臨床試験

重篤な不正出血の発現リスクを最小化するため、月経困難症患者を対象とした国内臨床試験では、被験者の安全性を考慮し、以下の患者を除外しました。

### 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）

#### 国内第Ⅱ相試験<sup>1)2)</sup>（対象：機能性月経困難症患者）

Visit 1において重度および中等度の貧血（ヘモグロビン値 10.0g/dL 未満）を有する患者。

#### 国内第Ⅲ相試験および国内第Ⅲ相長期投与試験<sup>1)</sup>（対象：機能性および器質性月経困難症患者）

- ①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。
- ②Visit 1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。
- ③Visit 1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に11.0g/dL以上に復さない患者。
- ④同意取得日からVisit 2までの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。
- ⑤器質性月経困難症患者については、同意取得日からVisit 2までの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。

1) Visit 1：同意取得時、Visit 2：割付登録前

2) 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。

### 月経困難症患者を対象とした国内臨床試験における不正子宮出血および貧血関連事象の発現状況

国内第Ⅱ相試験、国内第Ⅲ相試験および国内第Ⅲ相長期投与試験で認められた不正子宮出血の発現率は、国内第Ⅱ相試験および国内第Ⅲ相試験の併合の0.5mg/日群、1mg/日群、2mg/日群でそれぞれ89.1% (41/46例)、91.5% (86/94例)、93.9% (46/49例)、国内第Ⅲ相長期投与試験で93.9% (123/131例) と高頻度に認められましたが、すべて軽度でした(表1、次頁)。貧血関連の有害事象（貧血および鉄欠乏性貧血）の発現率は、国内第Ⅱ相試験および国内第Ⅲ相試験の併合の0.5mg/日群、1mg/日群、2mg/日群でそれぞれ2.2% (1/46例)、0% (0/94例)、0% (0/49例)、国内第Ⅲ相長期投与試験で3.1% (4/131例) でした。いずれも発現率は低く、すべて軽度でした(表2、次頁)。

## 月経困難症患者を対象とした国内臨床試験における不正子宮出血および貧血関連事象の処置と転帰

### ①不正子宮出血

国内第Ⅱ相試験、国内第Ⅲ相試験および国内第Ⅲ相長期投与試験で認められた不正子宮出血について、多くの被験者が無処置にてディナゲストの投与継続が可能でした。不正子宮出血の転帰は、国内第Ⅱ相試験および国内第Ⅲ相試験では被験者が来院せず中止した2例を除き、すべて回復でした。国内第Ⅲ相長期投与試験では、全例が回復でした。

表1 ディナゲスト投与群における不正子宮出血の発現状況 (安全性解析対象集団)

| 不正子宮出血 | 第Ⅱ/Ⅲ相試験併合*        |                 |                 | 長期投与試験            |
|--------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
|        | 0.5mg/日群<br>(46例) | 1mg/日群<br>(94例) | 2mg/日群<br>(49例) | 131例 <sup>a</sup> |
| 例数(%)  | 41 (89.1%)        | 86 (91.5%)      | 46 (93.9%)      | 123 (93.9%)       |

\* : 国内第Ⅱ相試験および国内第Ⅲ相試験の併合  
a : 国内第Ⅲ相長期投与試験の1mg投与維持例

注) ディナゲスト錠0.5mgの承認された用量は1日1mgである。

### ②貧血関連の有害事象

国内第Ⅱ相試験、国内第Ⅲ相試験および国内第Ⅲ相長期投与試験で認められた貧血関連の有害事象(貧血および鉄欠乏性貧血)5例について、全例が鉄剤投与やビタミン剤投与により回復しました。

表2 ディナゲスト投与群における貧血関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

| 貧血関連の有害事象 | 第Ⅱ/Ⅲ相試験併合*        |                 |                 | 長期投与試験            |
|-----------|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
|           | 0.5mg/日群<br>(46例) | 1mg/日群<br>(94例) | 2mg/日群<br>(49例) | 131例 <sup>a</sup> |
| 例数(%)     | 1 (2.2%)          | 0 (0%)          | 0 (0%)          | 4 (3.1%)          |

\* : 国内第Ⅱ相試験および国内第Ⅲ相試験の併合  
a : 国内第Ⅲ相長期投与試験の1mg投与維持例

注) ディナゲスト錠0.5mgの承認された用量は1日1mgである。

## 「使用上の注意」設定の経緯

### (1) 1mg錠における子宮内膜症の効能での国内市販後の重篤な不正出血の発現状況

(「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」承認前) ※本剤(0.5mg錠)の効能又は効果は「月経困難症」である。

1mg錠は、2008年に子宮内膜症治療剤として発売後、**重篤な貧血症例59例を含む重篤な不正出血症例69例\***が報告されています(子宮内膜症の再審査申請時)。出血性ショックに至った症例や輸血を必要とした症例も報告されました。重篤症例の概要を以下に示します。

\*69例については、「高度の子宮腫大又は重度の貧血のある患者」が「禁忌」に設定される前の集積であるため、現行の「使用上の注意」において「禁忌」に該当する症例の情報が含まれています。

①患者背景（子宮腺筋症・子宮筋腫を有する症例の割合）

重篤な不正出血を発現した 69 例中 57 例 (82.6%) は子宮腺筋症を有する症例、28 例 (40.6%) は子宮筋腫を有する症例でした。

子宮腺筋症・子宮筋腫のいずれもない症例においては、重篤な不正出血の報告はありませんでした。

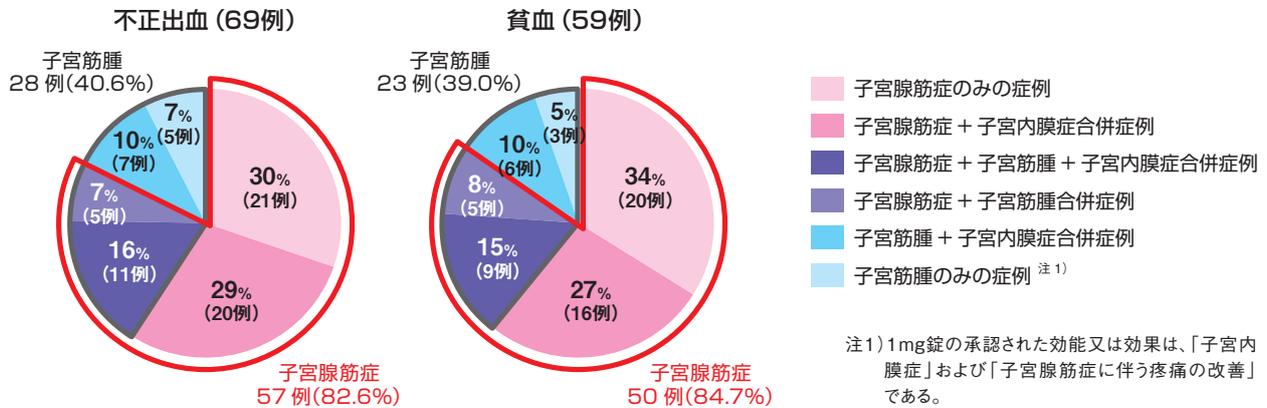


図1 子宮内膜症の効能での国内市販後の重篤な不正出血・貧血症例(患者背景)

②重篤な不正出血発現症例の子宮の大きさ

重篤な不正出血を発現した 69 例中、子宮の大きさに関する情報を得られた 41 例の子宮の大きさは、表3のとおりでした。

表3 重篤な不正出血症例の子宮の大きさ（医師記載用語による分類）

|                   | 大きさ                           | 例数  |
|-------------------|-------------------------------|-----|
| 子宮の大きさ            | 最大径10cm以上・成人頭大・児頭大・乳児頭大・新生児頭大 | 17例 |
|                   | 最大径8~10cm・手拳大                 | 11例 |
|                   | 最大径8cm未満・鶯卵大・鶏卵大・正常大          | 8例  |
| 子宮の大きさ (筋層厚による分類) | 筋層厚4cm以上                      | 5例  |
|                   | 筋層厚4cm未満                      | 0例  |
| 計                 |                               | 41例 |

③重篤な不正出血発現症例におけるヘモグロビン値の程度

重篤な不正出血を発現した69例中、1mg錠投与前(1mg錠投与開始日より1ヵ月以内)にヘモグロビン検査を実施した23例のヘモグロビン値は、表4のとおりでした。

表4 重篤な不正出血症例のヘモグロビン値の程度

| 1mg錠投与前のHb値     | 例数  |
|-----------------|-----|
| 8.0g/dL未満       | 3例  |
| 8.0以上9.5g/dL未満  | 2例  |
| 9.5以上11.0g/dL未満 | 4例  |
| 11.0g/dL以上      | 14例 |
| 計               | 23例 |

#### ④重篤な不正出血発現例のうち、10 単位以上の輸血を要した症例

重篤な不正出血を発現した 69 例中、輸血を要した症例は 28 例であり、28 例のうち、10 単位以上の輸血を要した症例は 8 例でした。8 例の概要は表 5 のとおりでした。

表 5 重篤な不正出血症例のうち、10 単位以上の輸血を要した症例

| No. | 年齢    | 患者背景     |           |                         | 1mg 錠投与前の状況                       |                              |                               |                                 | 副作用発現日     | 併発した副作用            | 出血量        | 輸血量                         |
|-----|-------|----------|-----------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------|--------------------|------------|-----------------------------|
|     |       | 子宮内膜症の有無 | 子宮腺筋症の有無  | 子宮筋腫の有無                 | 子宮の大きさ                            | 貧血の既往 / 合併の有無 <sup>注1)</sup> | 投与前貧血の Hb 最低値                 | 投与前 (1ヵ月以内) Hb 値 <sup>注2)</sup> |            |                    |            |                             |
| 1   | 30 歳代 | ×        | ○<br>びまん性 | ×                       | 乳児頭大                              | 既往あり                         | 6.0<br>(1mg 錠開始<br>1 年 9 ヶ月前) | —                               | 23日目       | ×                  | —          | 24 単位                       |
| 2   | 30 歳代 | ○        | ○<br>限局性  | ×                       | —                                 | なし                           | —                             | 12.8<br>(1mg 錠開始日)              | 59日目       | 血圧 90 台、<br>プレショック | —          | 10 単位                       |
| 3   | 50 歳代 | ○        | ○<br>びまん性 | ×                       | 児頭大                               | 合併あり                         | 5.2<br>(1mg 錠開始<br>18 日前)     | 5.2<br>(1mg 錠開始<br>18 日前)       | 19日目       | ×                  | —          | 1600mL                      |
| 4   | 30 歳代 | ○        | ○<br>限局性  | ○                       | 子宮後壁の<br>厚さ 5cm                   | なし                           | —                             | —                               | 2～3<br>週間後 | 出血性<br>ショック        | 2200<br>mL | MAP 12 単位<br>+<br>FFP 4 単位  |
| 5   | 40 歳代 | ×        | ○<br>びまん性 | ○<br>筋層内                | 鵝卵大                               | 既往あり                         | 10.6<br>(1mg 錠開始<br>52 日前)    | —                               | 99日目       | 意識消失               | 475g       | 12 単位                       |
| 6   | 40 歳代 | ○        | ○<br>びまん性 | ×                       | 120 × 90mm、<br>後壁 80mm            | 合併あり                         | 6.5<br>(1mg 錠開始日)             | 6.5<br>(1mg 錠開始日)               | 50日目       | ×                  | —          | 16 単位                       |
| 7   | 40 歳代 | ×        | ○<br>びまん性 | ×                       | 97 × 90mm、<br>前壁 58mm、<br>後壁 33mm | なし                           | —                             | 17.7<br>(1mg 錠開始<br>16 日前)      | 307日目      | 出血性<br>ショック        | —          | MAP 20 単位<br>+<br>FFP 10 単位 |
| 8   | 40 歳代 | ×        | ×         | ○<br>粘膜下 <sup>注3)</sup> | —                                 | 既往あり                         | 詳細不明                          | —                               | 3ヵ月後       | ×                  | —          | RCC 14 単位                   |

○：有、×：無、—：情報なし、

■：子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験の除外基準における「著しい子宮腫大」あるいは「重度の貧血の合併」に該当する症例（(2) 参照）

注 1) 医師の報告に基づき記載

注 2) 投与前開始1ヵ月前～投与前開始日のHb値が8.0g/dL未満の場合に「重度の貧血の合併」に該当すると判断した。

注 3) 1mg錠の承認された効能又は効果は、「子宮内膜症」および「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」である。

## (2) 子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験 ※本剤(0.5mg錠)の効能又は効果は「月経困難症」である。

国内市販後(効能：子宮内膜症)に報告された重度の貧血を伴う重篤な不正出血が発現した症例、輸血を必要とした症例の背景から、著しい子宮腫大のある患者および重度の貧血の合併または既往を有する患者では、ディナゲストによる不正出血が継続することにより重度の貧血の発現あるいは増悪のリスクが懸念されました。そのため、子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験(3試験併合\*および長期投与試験)では、被験者の安全性を考慮し、以下の患者を除外しました。

### ● 子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験の除外基準(子宮の大きさおよび貧血関連抜粋)

- ① 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。
- ② Visit 1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に 11.0g/dL 以上に復さない患者。
- ③ 同意取得日から Visit 2までの経膈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。

※Visit 1: 同意取得時、Visit 2: 割付登録前

その結果、不正子宮出血は3試験併合\*において186例中180例(96.8%)、長期投与試験において130例中125例(96.2%)に認められたものの、ほとんどが軽度であり重度のものは認められませんでした(表6、次頁)。貧血関連の有害事象は3試験併合\*において186例中10例(5.4%)、長期投与試験において130例中3例(2.3%)に認められ、重度のものは長期投与試験の1例でした(表7、p.11)。

\*3試験併合: 前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験

## (3) 子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験(3試験併合\*および長期投与試験)における不正子宮出血および貧血関連事象の処置と回復期間

※本剤(0.5mg錠)の効能又は効果は「月経困難症」である。

### ① 不正子宮出血

3試験併合\*成績において、不正子宮出血が発現した98例(ディナゲスト2mg/日群)のうち、1例はディナゲストの投与を中止し、投与中止33日後に不正子宮出血は回復しました。3例では6日間の休薬期間中に不正子宮出血が軽快または消失し、投与再開が可能でした。投与再開後、3例全例に再度不正子宮出血が認められましたが、6日間の休薬期間中に軽快し、以降のディナゲスト投与継続が可能でした。

長期投与試験において、不正子宮出血が発現した125例のうち、3例はディナゲスト投与を中止し、いずれも投与中止0~21日後に回復しました。14例では3~7日間の休薬により、不正子宮出血が軽快または消失し、投与再開が可能でした。投与再開後、4例で休薬を要する不正子宮出血(12件)が繰り返し認められましたが、6~7日間の休薬により軽快または消失し、ディナゲスト投与継続が可能でした。

\*3試験併合: 前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験

表6 ディナゲスト投与群における不正子宮出血の発現状況（安全性解析対象集団）

| 不正子宮出血             |                       | 3試験併合* (186例)   |                  |                 | 長期投与試験<br>(130例) |
|--------------------|-----------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
|                    |                       | 1mg/日群<br>(70例) | 2mg/日群<br>(101例) | 4mg/日群<br>(15例) |                  |
| 全体 <sup>a</sup>    |                       | 67 (95.7%)      | 98 (97.0%)       | 15 (100.0%)     | 125 (96.2%)      |
| 重症度 <sup>a</sup>   | 重度                    | 0 (0%)          | 0 (0%)           | 0 (0%)          | 0 (0%)           |
|                    | 中等度                   | 7 (10.0%)       | 2 (2.0%)         | 4 (26.7%)       | 2 (1.5%)         |
|                    | 軽度                    | 60 (85.7%)      | 96 (95.0%)       | 11 (73.3%)      | 123 (94.6%)      |
| 処置 <sup>b</sup>    | なし                    | 66 (90.4%)      | 91 (91.0%)       | 16 (80.0%)      | 100 (80.0%)      |
|                    | あり                    | 7 (9.6%)        | 9 (9.0%)         | 4 (20.0%)       | 25 (20.0%)       |
| 処置の内訳 <sup>c</sup> | 薬剤投与                  | 2               | 5                | 4               | 15               |
|                    | 止血剤 <sup>d, e</sup>   | 2               | 4                | 2               | 10               |
|                    | 漢方製剤                  | 1               | 2                | 3               | 7                |
|                    | 鉄剤                    | 0               | 0                | 0               | 2                |
|                    | ビタミン剤                 | 0               | 0                | 0               | 1                |
|                    | 腔洗浄                   | 0               | 0                | 0               | 4                |
|                    | ディナゲスト休薬              | 4               | 3                | 1               | 14               |
|                    | ディナゲスト投与中止<br>(再投与なし) | 1               | 1                | 0               | 3                |

a: 例数 (%), b: 件数 (%), c: 件数 (重複あり), d: ビタミン剤を配合する複合止血剤は止血剤として集計, e: 複数剤使用している場合は1件と集計  
注) ディナゲスト錠1mg・OD錠1mg (効能又は効果: 「子宮内膜症」「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」) の承認された用量は1日2mgである。

\*3試験併合: 前期第II相試験、後期第II相試験、第III相試験

## ②貧血関連の有害事象

3試験併合\*成績において、ディナゲスト2mg/日群で軽度または中等度の貧血関連の有害事象を発現した5例全例に鉄剤の経口投与または静脈内注射が行われました。そのうち1例 (投与前のヘモグロビン (Hb) 値13.1g/dL) は、不正子宮出血の発現によりディナゲスト投与42日目にHb値が9.6g/dLに低下しましたが、6日間の休薬および鉄剤の静脈内注射により回復しました。

長期投与試験において重度の貧血関連の有害事象を発現した1例は、除外基準には抵触しないものの、子宮腫大が比較的高度な患者でした (同意取得時のHb値11.4g/dL、子宮体部の最大径9.4cm、子宮筋層最大厚は3.4cm)。ディナゲスト投与90日目に重度の貧血 (Hb値: 6.9g/dL) を発現しましたが、7日間の休薬による不正子宮出血の減少に加え、鉄剤の経口投与および静脈内注射により回復しました。軽度の2例は鉄剤の経口投与または静脈内注射が行われ、ディナゲスト投与期間中に回復しました。

\*3試験併合: 前期第II相試験、後期第II相試験、第III相試験

表7 ディナゲスト投与群における貧血関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| 貧血関連の有害事象          |                       | 3試験併合* (186例)   |                  |                 | 長期投与試験<br>(130例) |
|--------------------|-----------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
|                    |                       | 1mg/日群<br>(70例) | 2mg/日群<br>(101例) | 4mg/日群<br>(15例) |                  |
| 全体 <sup>a</sup>    |                       | 5(7.1%)         | 5(5.0%)          | 0(0%)           | 3(2.3%)          |
| 重症度 <sup>a</sup>   | 重度                    | 0(0%)           | 0(0%)            | 0(0%)           | 1(0.8%)          |
|                    | 中等度                   | 1(1.4%)         | 2(2.0%)          | 0(0%)           | 0(0%)            |
|                    | 軽度                    | 4(5.7%)         | 3(3.0%)          | 0(0%)           | 2(1.5%)          |
| 処置 <sup>b</sup>    | なし                    | 1(20.0%)        | 0(0%)            | —               | 0(0%)            |
|                    | あり                    | 4(80.0%)        | 5(100%)          | —               | 3(100%)          |
| 処置の内訳 <sup>c</sup> | 薬剤投与                  | 3               | 5                | —               | 3                |
|                    | 鉄剤                    | 3               | 5                | —               | 3                |
|                    | ディナゲスト休薬              | 2               | 1                | —               | 1                |
|                    | ディナゲスト投与中止<br>(再投与なし) | 0               | 0                | —               | 0                |

a: 例数 (%), b: 件数 (%), c: 件数 (重複あり)

注) ディナゲスト錠1mg・OD錠1mg (効能又は効果: 「子宮内膜症」「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」) の承認された用量は1日2mgである。

\*3試験併合: 前期第II相試験、後期第II相試験、第III相試験

#### (4) 使用上の注意設定状況

以上を踏まえ、重篤な不正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」に設定しました。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、禁忌には設定しませんでした。また、「重要な基本的注意」の項に「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。」を追加記載しました。[[子宮腺筋症に伴う疼痛の改善]の効能追加承認時]

## 適正使用のための資材

患者様には、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ことを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してください。

患者様への説明や不正出血の程度(出血量、持続日数)の把握のために、以下の資材を用意しております。資材ご利用の際は、弊社医薬情報担当者(MR)までお申し付けくださいますようお願いいたします。

### ●患者用冊子

#### 資材名：ディナゲスト錠 0.5mg を服用される患者さんへ

本剤(0.5mg錠)服用時の注意点や不正出血に関する説明を掲載しています。患者様への説明にご利用ください。



### ●患者日誌

#### 資材名：My Diary

薬の服用状況や日々の出血量等を記入できる日記を用意しております。患者様に日々の出血量を把握することの重要性について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してください。



## RMP マークについて

### 医薬品リスク管理計画 (RMP)

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

医療従事者の先生方が、RMPにおける「追加のリスク最小化活動に基づく資材」を認識しやすくするために、業界の標準マーク(RMPマーク)を医療従事者向け資材や患者さん向け資材等に表示することになりました。

# 「アナフィラキシー」について

## アナフィラキシーに関する「使用上の注意」の記載事項（抜粋）

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

#### 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 11. 副作用

#### 11.1 重大な副作用

##### 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

1mg錠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ことから、「重大な副作用」の項に追加記載しました。併せて「禁忌」の項に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を追加記載しました。[1mg錠、2010年8月]

アナフィラキシー（呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹、そう痒感等）があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行ってください。

### 〔アナフィラキシー発現例〕

| 性別<br>年齢   | 使用理由<br>(アレルギー歴)                                  | 投与量<br>投与期間  | 経過    |  | 転帰 |
|------------|---|--------------|-------|--|----|
| 女性<br>30歳代 | 子宮内膜症<br>(花粉症、アレルギー<br>性鼻炎)                       | 1錠<br>(初回投与) | 10:00 | 1mg錠1錠を初めて内服。  | 軽快 |
|            |   |              | 10:15 | 右眼瞼腫脹・発赤、呼吸困難感が出現した。   |    |
|            |   |              | 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      | 右眼瞼腫脹も軽減、呼吸困難症状の悪化もなく、軽快したため、1mg錠内服中止を指示し、帰宅可とした。 |              |       |  |    |

## 「骨への影響」について

### 骨への影響に関する「使用上の注意」の記載事項（抜粋）

#### 8. 重要な基本的注意

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。

- ・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。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 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、ジェノゲストを1日2mg<sup>注)</sup>、52週間投与後の骨密度変化率は-1.2%であった<sup>1)</sup>。

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。

#### 11. 副作用

##### 11.2 その他の副作用

筋骨格系(頻度不明)：骨塩量低下

1) Ebert, A.D. et al.: J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2017 ; 30(5) : 560-567

## 解説

### 海外の青年期(12～18歳)の子宮内膜症患者を対象とした臨床試験(VISADO試験)<sup>1)</sup>

12～18歳の子宮内膜症患者(本剤(0.5mg錠)の効能又は効果は「月経困難症」である。)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)(本剤(0.5mg錠)の用法及び用量は1mg/日である。)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 $-1.2 \pm 2.3\%$ でした。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 $-2.3\%$ でした。そのうち60例の投与終了6ヵ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ます。

なお、子宮内膜症患者、子宮腺筋症患者およ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ありません。[「月経困難症」の承認時]

## 最大骨塩量に達していない患者への投与

最大骨塩量に達していない患者については、ディナゲスト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等を考慮した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断してください。

本剤の投与の可否については、以下の点を踏まえて判断してください。

- NSAIDsにより月経困難症の十分な疼痛緩和が得られず、他の治療の選択肢がない状況下で初めて本剤の投与の可否を検討してください。
- 日本人女性を対象としたコホート研究<sup>2)</sup>において、12～18歳の初経後女性(338例、体重の平均値±標準偏差：49.0±6.9kg)を体重に基づき4カテゴリー(1st～4th quartiles)化し、骨密度を分析したところ、1stおよび2nd quartilesと比較し、3rdおよび4th quartilesにおける骨密度の平均値は有意に高いと記載されています。本文献において、初経後の骨密度は、適切な体重を維持することが重要であると考察されています。また、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2015年版)において、若年期の高い骨密度獲得により、後年に骨密度の低下があっても、骨粗鬆症の発症や骨折閾値への到達を遅らせることが可能であるとの記載があります。**最大骨塩量に達していない患者においては、本剤の必要性和、患者の年齢と体格に注意して本剤の投与の可否を判断してください。**

## <「最大骨塩量に達していない患者」について>

最大骨量(PBM)獲得時期については、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2015年版)において、骨密度は思春期に高まり、およそ20歳で最大値に達すると記載されています。

2) Kuroda T, et al.: J. Bone Miner Metab 2009 ; 27 : 379-385



**【お問い合わせ先】**  
**持田製薬株式会社 くすり相談窓口**  
〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地  
TEL 03-5229-3906 / 0120-189-522