

—適正使用のお願い—

月経困難症治療剤 ジエノゲスト錠0.5mg「モチダ」 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。—

持田製薬販売株式会社

この「適正使用のお願い」は、月経困難症治療剤ジエノゲスト錠0.5mg「モチダ」(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。

ジエノゲスト錠0.5mg「モチダ」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
ジエノゲスト錠0.5mg 「モチダ」	月経困難症	2022年2月15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＞

ジエノゲスト錠0.5mg「モチダ」の関連製品であるジエノゲスト錠1mg・OD錠1mg「モチダ」(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
ジエノゲスト錠1mg 「モチダ」	①子宮内膜症 ②子宮筋膜症に 伴う疼痛の改善	①2017年2月 ②2021年3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。
ジエノゲストOD錠 1mg「モチダ」		①2017年2月 ②2021年3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
先発医薬品の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
(1) 先発医薬品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)	6
(2) 先発医薬品1mg錠の子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験	9
(3) 先発医薬品1mg錠の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	9
(4) 使用上の注意設定状況	11
(5) 先発医薬品1mg錠における「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能追加承認以降の国内市販後の重篤な不正出血・重篤な貧血の発現状況	12
先発医薬品1mg錠 重篤な不正出血を発現し子宮全摘出に至った症例	13
適正使用のための資材	14
「アナフィラキシー」について	15
「骨への影響」について	16

*3試験併合:先発医薬品1mg錠の前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験

ジエノゲスト製剤の「効能又は効果」



投与前チェック項目（不正出血・貧血関連）

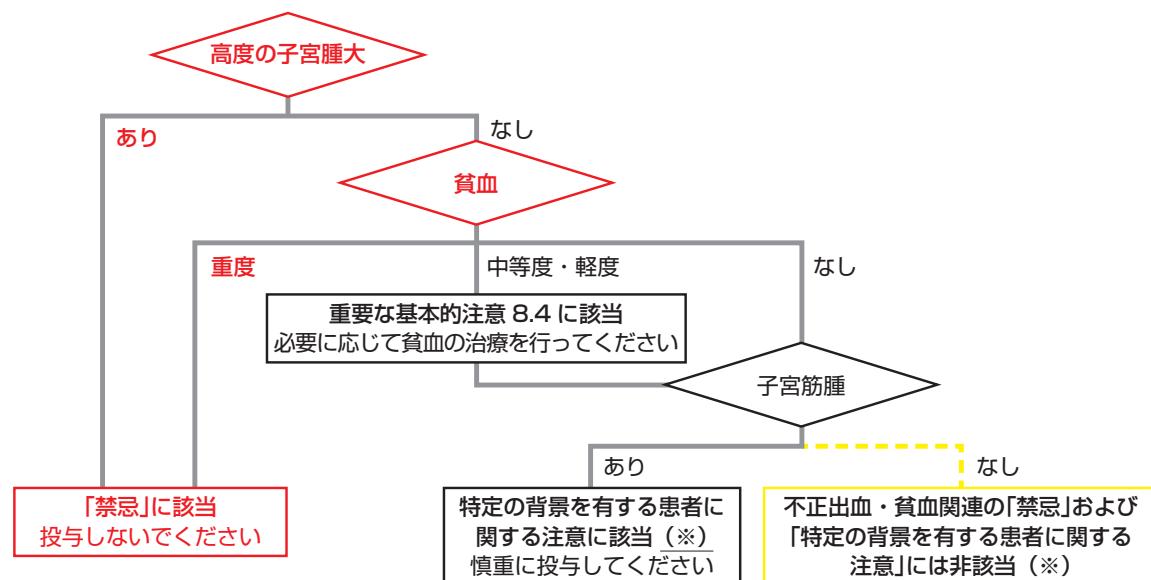
本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがあります。

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。また、これまでに先発医薬品 1mg 錠で報告されている不正出血および貧血症例の中には、出血性ショックに至った症例、子宮全摘出や輸血を必要とした症例も認められました（p.6～13 参照）。

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、先発医薬品の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されました。「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：先発医薬品の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

*先発医薬品の国内第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.4～14）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^{注)}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。

先発医薬品の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、先発医薬品の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、以下の患者が除外されました。

■先発医薬品の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¹⁾²⁾ (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¹⁾(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までの経腔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、経腔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までの経腔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、経腔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。

先発医薬品の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

先発医薬品の国内第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)。

先発医薬品の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

先発医薬品の国内第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ジエノ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 ジエノ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 (46例)	1mg/日群 (94例)	2mg/日群 (49例)	
例数(%)	41(89.1%)	86(91.5%)	46(93.9%)	123(93.9%)

*：先発医薬品の国内第Ⅱ相試験および国内第Ⅲ相試験の併合

a：先発医薬品の国内第Ⅲ相長期投与試験の1mg投与維持例

注)本剤(0.5mg錠)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

先発医薬品の国内第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 ジエノ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 (46例)	1mg/日群 (94例)	2mg/日群 (49例)	
例数(%)	1(2.2%)	0(0%)	0(0%)	4(3.1%)

*：先発医薬品の国内第Ⅱ相試験および国内第Ⅲ相試験の併合

a：先発医薬品の国内第Ⅲ相長期投与試験の1mg投与維持例

注)本剤(0.5mg錠)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) 先発医薬品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。

先発医薬品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、子宮全摘出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。

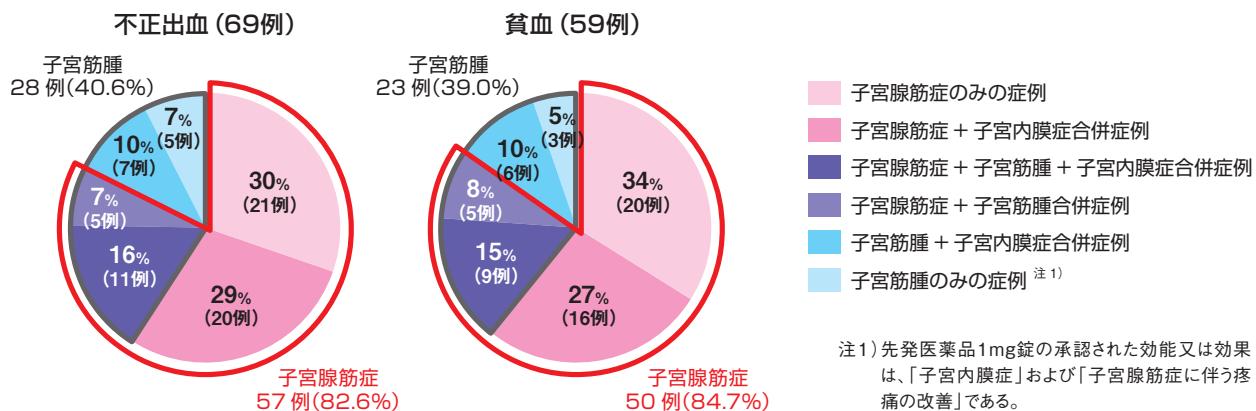


図1 先発医薬品1mg錠の子宮内膜症の効能での国内市販後の重篤な不正出血・貧血症例（患者背景）

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・鶯卵大・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、先発医薬品1mg錠投与前（先発医薬品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

先発医薬品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			先発医薬品 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 ^{注1)}	投与前貧血のHb最低値	投与前(1ヵ月以内)Hb値 ^{注2)}				
1	30歳代	×	○ びまん性	×	乳児頭大	既往あり	6.0 (先発医薬品 1mg 錠開始 1年9ヵ月前)	—	23日目	×	—	24単位
2	30歳代	○	○ 限局性	×	—	なし	—	12.8 (先発医薬品 1mg 錠開始日)	59日目	血圧90台、プレショック	—	10単位
3	50歳代	○	○ びまん性	×	児頭大	合併あり	5.2 (先発医薬品 1mg 錠開始 18日前)	5.2 (先発医薬品 1mg 錠開始 18日前)	19日目	×	—	1600mL
4	30歳代	○	○ 限局性	○	子宮後壁の厚さ 5cm	なし	—	—	2~3週間後	出血性ショック	2200mL	MAP 12単位 + FFP 4単位
5	40歳代	×	○ びまん性	○ 筋層内	鶯卵大	既往あり	10.6 (先発医薬品 1mg 錠開始 52日前)	—	99日目	意識消失	475g	12単位
6	40歳代	○	○ びまん性	×	120×90mm、後壁 80mm	合併あり	6.5 (先発医薬品 1mg 錠開始日)	6.5 (先発医薬品 1mg 錠開始日)	50日目	×	—	16単位
7	40歳代	×	○ びまん性	×	97×90mm、前壁 58mm、後壁 33mm	なし	—	17.7 (先発医薬品 1mg 錠開始 16日前)	307日目	出血性ショック	—	MAP 20単位 + FFP 10単位
8	40歳代	×	×	○ 粘膜下 ^{注3)}	—	既往あり	詳細不明	—	3ヵ月後	×	—	RCC 14単位

○:有、×:無、-:情報なし、

■:先発医薬品の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) 投与開始1ヵ月前～投与開始日の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) 先発医薬品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) 先発医薬品1mg錠の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。

先発医薬品1mg錠の国内市販後(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、ジエノ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先発医薬品1mg錠の国内臨床試験(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。

● 先発医薬品1mg錠の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までの経腔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%)、先発医薬品1mg錠の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%)、先発医薬品1mg錠の長期投与試験において130例中3例(2.3%)に認められ、重度のものは先発医薬品1mg錠の長期投与試験の1例でした(表7、p.11)。

*3試験併合:先発医薬品1mg錠の前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験

(3) 先発医薬品1mg錠の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(ジエノゲスト2mg/日群)のうち、1例はジエノ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、以降のジエノゲスト投与継続が可能でした。

先発医薬品1mg錠の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例はジエノ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、ジエノゲスト投与継続が可能でした。

*3試験併合:先発医薬品1mg錠の前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験

表6 ジエノ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)			先発医薬品1mg錠の長期投与試験(130例)
		1mg/日群(70例)	2mg/日群(101例)	4mg/日群(15例)	
全体 ^a		67(95.7%)	98(97.0%)	15(100.0%)	125(96.2%)
重症度 ^a	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 ^b	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 ^c	薬剤投与	2	5	4	15
	止血剤 ^{d, e}	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
	ジエノゲスト休薬	4	3	1	14
	ジエノゲスト投与中止(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)先発医薬品1mg錠(効能又は効果:「子宮内膜症」「子宮筋膜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:先発医薬品1mg錠の前期第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、ジエノゲスト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ジエノゲスト投与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。

先発医薬品1mg錠の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)。ジエノゲスト投与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、ジエノゲスト投与期間中に回復しました。

*3試験併合:先発医薬品1mg錠の前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験

表7 ジエノ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）			先発医薬品1mg錠の長期投与試験（130例）
		1mg/日群（70例）	2mg/日群（101例）	4mg/日群（15例）	
全体 ^a		5(7.1%)	5(5.0%)	0(0%)	3(2.3%)
重症度 ^a	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 ^b	なし	1(20.0%)	0(0%)	—	0(0%)
	あり	4(80.0%)	5(100%)	—	3(100%)
処置の内訳 ^c	薬剤投与	3	5	—	3
	鉄剤	3	5	—	3
	ジエノゲスト休薬	2	1	—	1
	ジエノゲスト投与中止（再投与なし）	0	0	—	0

a:例数(%)、b:件数(%)、c:件数(重複あり)

注)先発医薬品1mg錠(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:先発医薬品1mg錠の前期第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」が「禁忌」に設定されました。一方、「重度の貧血の既往を有する患者」は先発医薬品1mg錠の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、禁忌には設定されませんでした。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。」が追加記載されました。[先発医薬品1mg錠の「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能追加承認時]

(5) 先発医薬品 1mg 錠における「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能追加承認以降の国内市販後の重篤な不正出血・重篤な貧血の発現状況

※本剤(0.5mg錠)の効能又は効果は「月経困難症」である。

先発医薬品 1mg 錠は、2016 年 12 月の「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能追加承認以降も、重篤な不正出血および重篤な貧血（以下、「重篤例」）が報告されています。効能追加承認以降の重篤例の報告数は、**合計 76 例 [不正出血が 73 例、貧血が 60 例 (不正出血・貧血併発例 57 例含む)]** であり（2020 年 6 月時点）、中には出血性ショックに至った症例、子宮全摘出や輸血を必要とした症例も報告されています。

重篤例のうち、子宮腺筋症を有する症例は 57 例、子宮腺筋症の有無が不明の症例は 7 例でした。重篤例の処置は、子宮全摘出が 20 例、輸血が 32 例でした。死亡例はなく、不正出血の転帰は回復 36 例、軽快 18 例、未回復 6 例、不明 13 例、貧血の転帰は回復 33 例、軽快 17 例、未回復 4 例、不明 6 例でした。

＜本剤(0.5mg錠)の投与可否について（「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、先発医薬品の月経困難症患者を対象とした国内臨床試験では、除外基準を設定して実施されました（p.3 参照）。「禁忌」に該当するか否かについては、除外基準の数値を目安とし、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。

以下に、先発医薬品 1mg 錠における重篤例 76 例のうち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該当する症例数を示します。前述のとおり、中には子宮全摘出、輸血を行った症例も報告されているため、本剤(0.5mg 錠)投与可否を判断頂く際の参考情報として、それらの症例から表 8 の「最大径 10cm 以上あるいは筋層厚 4cm 以上」に該当する 1 例を次頁に示しました。

①重篤例の子宮の大きさ

重篤例 76 例中、子宮の大きさに関する情報を得られた 48 例の子宮の大きさは表 8 のとおりでした。

表 8 重篤例の子宮の大きさ

子宮の大きさ	例数
先発医薬品1mg錠の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該当（最大径10cm以上あるいは筋層厚4cm以上）	29例*
先発医薬品1mg錠の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非該当	19例
計	48例

■ : 先発医薬品1mg錠の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該当 ※p.13の症例を含む。

②重篤例におけるヘモグロビン値の程度

重篤例 76 例中、先発医薬品 1mg 錠の投与前（先発医薬品 1mg 錠投与開始日より 1 カ月以内）にヘモグロビン検査を実施した 26 例のヘモグロビン値は、表 9 のとおりでした。

表 9 重篤例のヘモグロビン値の程度

先発医薬品1mg錠投与前のHb値	例数
8.0g/dL未満	4例
8.0g/dL以上	22例
計	26例

■ : 先発医薬品1mg錠の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該当

先発医薬品1mg錠 重篤な不正出血を発現し子宮全摘出に至った症例

患者	女性・50歳代
使用理由(併存症)	子宮腺筋症(接触皮膚炎)
既往歴	貧血
先発医薬品1mg錠の投与期間(1mg錠の処置)	80日(中止)
併用薬	ジフェンヒドラミン

投与28日前	先発医薬品1mg錠投与前ヘモグロビン(Hb)値：9.0g/dL。
投与19日前	MRI検査実施。検査部位：骨盤部。所見：子宮腺筋症(疑い)。 子宮の大きさ(子宮頸部含まず)：110×85×80mm、 子宮壁の厚さ(最大厚) 前壁：60mm、後壁：18mm。
投与1日目	子宮腺筋症に対して、先発医薬品1mg錠を1mg×2/日投与開始。 服薬遵守：指示どおり。Hb：11.8g/dL。
	良好に子宮腺筋症のコントロールができていた。
投与38日目	Hb：12.7g/dL。
投与61日目	月経様出血あり。出血量・程度不明。
投与68日目	血塊あり。
投与80日目	子宮からの出血が止まらなくなった。多量性器出血のため受診。出血量・程度不明。 超音波検査で子宮腺筋症病変部の血流增多があり、腺筋症による出血と考えられた。 血液検査で貧血(Hb：7.2g/dL)を生じていた。先発医薬品1mg錠投与中止。
中止1日後	入院し、安静、止血剤投与を開始した。
中止3日後	Hb：7.1g/dL。
中止5日後	入院後も少量性器出血が持続していたこと、また重篤な貧血(Hb：6.5g/dL)であったことから、 輸血施行(400mL×2) 。
中止6日後	原疾患の治療のため、 子宮全摘出術施行 。術後 輸血施行(400mL×1) 。性器出血回復。 Hb：9.5g/dL。
中止7日後	Hb：10.9g/dL。
中止12日後	Hb：10.8g/dL。
中止14日後	経過良好にて退院。
中止28日後	貧血回復。Hb：13.7g/dL。

検査日	投与28日前	投与1日目	投与38日目	投与80日目	中止3日後	中止5日後
Hb(g/dL)	9.0	11.8	12.7	7.2	7.1	6.5
検査日	中止6日後	中止7日後	中止12日後	中止28日後		
Hb(g/dL)	9.5	10.9	10.8	13.7		

適正使用のための資材

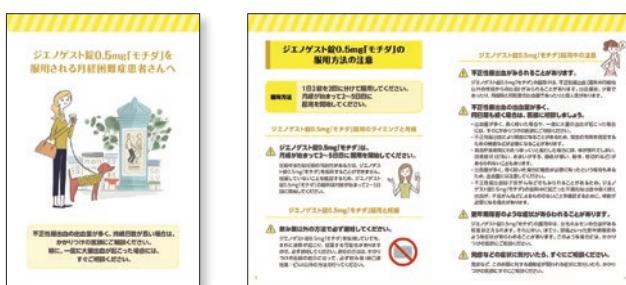
患者様には、本剤投与後に不正出血があらわれ、重度の貧血に至ることがあることをあらかじめ十分に説明し、出血量が多く持続日数が長い場合や一度に大量の出血が認められた場合には、医師へ相談するよう指導してください。

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ようお願いいたします。

●患者用冊子

資材名：ジエノゲスト錠0.5mg「モチダ」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。

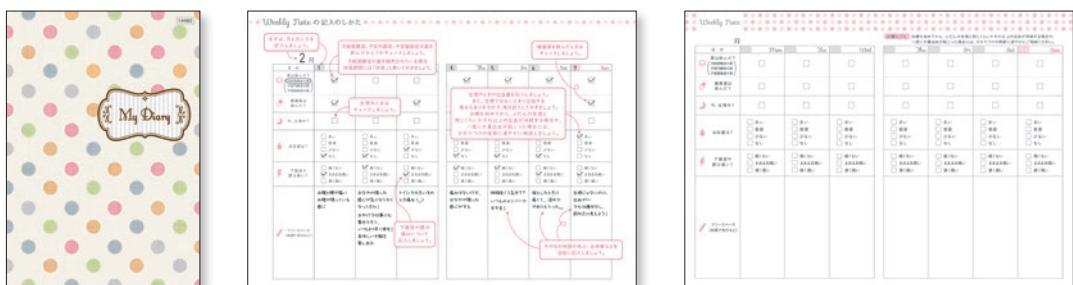


RMP

●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

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

先発医薬品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」の項に追加記載されました。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」が追加記載されました。[先発医薬品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 年齢	使用理由 (アレルギー歴)	投与量 投与期間	経過			転帰
女性 30歳代	子宮内膜症 (花粉症、アレルギー性鼻炎)	1錠 (初回投与)	10:00 10:15 11:25 11:30 12:00 13:00	先発医薬品1mg錠1錠を初めて内服。 右眼瞼腫脹・発赤、呼吸困難感が出現した。 救急外来受診。喘鳴(+)。 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。 点滴終了。 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、先発医薬品1mg錠内服中止を指示し、帰宅可とした。		軽快

※先発医薬品の医療従事者向け資料より転載

「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、ジエノゲストを1日2mg^{注)}、52週間投与後の骨密度変化率は-1.2%であった¹⁾。

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）¹⁾

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、ジエノゲスト（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±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±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、先発医薬品の子宮内膜症患者、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、ジエノ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²⁾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、本剤の必要性と、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】
持田製薬販売株式会社 くすり相談窓口
〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地
TEL 0120-189-566