

※ 2018年5月改訂(第7版)
 ※ 2016年12月改訂

日本標準商品分類番号
872499

※ 子宮内膜症治療剤・子宮腺筋症に伴う疼痛改善治療剤
 処方箋医薬品^{注)}

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)

貯法：遮光、室温保存

使用期限：外箱に表示

注)注意 一医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21900AMX01752000
薬価収載	2007年12月
販売開始	2008年1月
※ 再審査結果	2018年3月
※ 効能追加	2016年12月
国際誕生	2007年10月

※ 【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)
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。](「臨床成績」の項2.参照)

【組成・性状】

販売名	ディナゲスト錠1mg
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、デンプングリコール酸ナトリウム
色調・剤形	白色・フィルムコーティング錠
外形(mm)	
重量(mg)	106
識別コード	M0235

※ 【効能・効果】

- 子宮内膜症
- 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

【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。

【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)

- (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。]
- (2) うつ病又はうつ状態の患者並びにそ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。]

- (3) 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、投与中に腫瘤が増大したり、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。
 - 1) 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。
 - 2) 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。
 - 3) 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。
 - 4) 子宮内膜症患者を対象とした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。
- (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に行い、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。
- (6) 本剤の投与により更年期障害様のうつ症状を起こすことが報告されているので、本剤の使用に際しては患者の状態等を十分に観察すること。

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 イトラコナゾール 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 リファンピシン フェニトイン フェノバルビタール 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。
卵巣ホルモン含有製剤 エストラジオール誘導体 エストリオール誘導体 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、卵巣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。
黄体ホルモン含有製剤 プロゲステロン製剤 メドロキシプロゲステロン酢酸エステル製剤 ノルエチステロン製剤 ジドロゲステロン製剤 等	プロゲステロン作用が増強する可能性がある。	ともにプロゲステロン受容体に対するアゴニスト活性を示すことから、プロゲステロン作用が相加的に増強する可能性がある。

※※ 4. 副作用

● 子宮内膜症

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3,146例中、1,443例(45.9%)に副作用が認められている。その主なものは不正出血(36.4%)、ほてり(2.8%)、頭痛(2.4%)、悪心(1.7%)等であった。(再審査終了時)

● 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験(4試験)において、総症例316例中、311例(98.4%)に副作用が認められている。その主なものは不正出血(96.8%)、ほてり(6.3%)、頭痛(4.1%)、貧血(3.5%)、倦怠感(3.5%)等であった。(効能追加時)

(1) 重大な副作用

1) 重篤な不正出血(1%未満)、重度の貧血(1%未満)

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。

2) アナフィラキシー(頻度不明^{※1)})

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。

(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。

	1%以上	1%未満
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		瘡瘍、外陰部かぶれ・かゆみ ^{※2)} 、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 ^{※3)}	発疹等	痒痒感
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	
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
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、体重増加	疲労、浮腫、コレステロール上昇、発熱、血糖値上昇、耳鳴

発現頻度は、承認時(子宮内膜症及び子宮腺筋症に伴う疼痛の改善)までの臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。

注1) 製造販売後の自発報告等に基づく記載のため頻度不明。

注2) 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3) 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。

5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット、ウサギ)において、受胎阻害、胚死亡率の増加及び流産等が認められている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)において、乳汁中に移行することが報告されている。]

※ 6. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

(2) 最大骨塩量に達していない患者については、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(12歳~18歳を対象とした海外臨床試験において、本剤52週間投与後の骨密度変化率は-1.2%であった)¹⁾。

7. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

【薬物動態】

1. 吸収

(1) 単回投与

健康成人女性に本剤0.5mg、1mg、2mgを単回経口投与*したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、血漿中濃度は、投与後0.9~1.3時間で最高血漿中濃度に達した。Cmax及びAUC_{0-∞}は用量に依存して増大し、半減期は6.65~7.66時間であった²⁾。

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2α} (hr)	t _{1/2β} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
0.5mg	17.5±2.2	0.9±0.2	0.749±0.201	7.06±1.00	154.9±34.2
1mg	34.7±3.1	1.3±0.6	0.772±0.364	6.65±1.49	320.4±56.7
2mg	76.1±14.6	1.2±0.4	0.580±0.209	7.66±1.22	695.1±114.2

(Mean±S. D., n=6)

(2) 反復投与

健康成人女性に本剤0.5mg、1mg、2mgを1日2回12時間毎に11回(6日間)反復経口投与*したところ、血漿中濃度は投与回数に従い徐々に上昇し、いずれの用量においても投与回数6回でほぼ定常状態に達した^{3,4)}。本剤1mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりである⁵⁾。

反復投与時(1mg×2回/日)の薬物動態パラメータ

投与回数	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2β} (hr)	AUC ^(B) (ng・hr/mL)
1回目	28.0±3.2	2.1±0.9	8.56±1.91	313.5±29.2
11回目	42.9±2.7	2.7±0.5	12.44±3.17	341.2±31.5

(Mean±S. D., n=6)

注)1回目のAUCは無限大時間まで外挿した値。11回目は投与12時間後までの値。

また、子宮内膜症患者134例に本剤1日2mgを2回に分け16週間又は24週間経口投与したときのCmax及びAUC_{0-∞}の推定値はそれぞれ42.3ng/mL、393.9ng・hr/mLであった⁵⁾。

*：本剤の承認された用法・用量は「1日2mgを2回に分け経口投与」である。

2. 代謝・排泄

(1) 健康成人女性に本剤2mgを単回経口投与*した場合、尿中に未変化体は検出されず、尿中の代謝物として主に水酸化体及びグルクロン酸抱合体が排泄された²⁾。

(2) ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験の結果より、本剤の代謝には、主にCYP3A4が関与すると考えられた^{6,7)}。また、健康成人女性に本剤2mgを1日2回、計11回(6日間)反復経口投与*したときの定常状態におけるCmaxの368倍の濃度(100μmol/L)においても、本剤はCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4活性をほとんど阻害しなかった^{8,9)}。

*：本剤の承認された用法・用量は「1日2mgを2回に分け経口投与」である。

3. 相互作用

健康成人女性10例にクラリスロマイシン200mgを1日2回、3日間経口投与し、翌日、本剤1mgとクラリスロマイシン200mgを1回併用したとき、本剤のCmax及びAUC_{0-∞}は本剤1mg単独投与時に比し、それぞれ1.20倍、1.86倍に上昇した¹⁰⁾。

4. 血漿蛋白結合率(*in vitro*)

健康成人女性の血漿を用いた*in vitro*試験における本剤(100ng/mL)の蛋白結合率は94.5%であった¹¹⁾。結合蛋白質は主にアルブミンと考えられた¹²⁾。

【臨床成績】

1. 子宮内膜症

(1) 二重盲検比較試験(24週間投与)

月経時の自覚症状、月経時以外の自覚症状、他覚所見の全てを有する子宮内膜症患者を対象とした二重盲検比較試験(24週間投与)における本剤の「全般改善度(投与終了時)」の「改善」以上の改善率は78.1%(100/128)であった。また、本剤の「月経時以外の自覚症状の概括改善度(投与終了時)」の「改善」以上の改善率は80.5%(103/128)、「他覚所見の概括改善度(投与終了時)」の「改善」以上の改善率は78.1%(100/128)、「月経時の自覚症状の概括改善度(再来月経終了時)」の「改善」以上の改善率は63.3%(81/128)であった¹³⁾。

(2) 長期投与試験(52週間投与)

月経時の自覚症状、月経時以外の自覚症状、他覚所見の全てを有する子宮内膜症患者を対象とした長期投与試験(52週間投与)における本剤の「全般改善度」の「改善」以上の改善率は投与24週、投与52週で各々72.5%(95/131)、90.6%(106/117)であった。また、本剤の「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、投与52週で各々77.9%(102/131)、84.6%(99/117)、「他覚所見の概括改善度」の「改善」以上の改善率は投与24週、投与52週で各々78.6%(103/131)、94.9%(111/117)、「月経時の自覚症状の概括改善度(再来月経終了時)」の「改善」以上の改善率は65.9%(89/135)であった¹⁴⁾。

※ 2. 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験(16週間投与)

子宮腺筋症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験)では、「子宮体部の最大径が10cm(新生児頭大)以上又は子宮筋層最大厚4cm以上の患者」及び「ヘモグロビン値8.0g/dL未満の患者」を除外し、「ヘモグロビン値8.0g/dL以上11.0g/dL未満の患者」は本剤投与前に貧血に対する治療を実施し、ヘモグロビン値11.0g/dL以上に改善した症例のみを登録した。後期第Ⅱ相試験において、本剤の疼痛スコア変化量(平均値±標準偏差)は-3.1±1.7(51例)であり、プラセボ群の-1.4±2.2(53例)に対する優越性が検証された(p<0.001、投与前の疼痛スコアを共変量とした共分散分析)¹⁵⁾。さらに、第Ⅲ相試験において、本剤の疼痛スコア変化量は-3.8±1.9(34例)であり、プラセボ群の-1.4±1.8(33例)に対する優越性が再現された(p<0.001、投与前の疼痛スコアを共変量とした共分散分析)¹⁶⁾。

(2) 長期投与試験(52週間投与)

子宮腺筋症患者を対象とした長期投与試験(52週間投与)において、本剤の疼痛スコア変化量は、投与24週時に-3.4±1.8(122例)、投与52週時に-3.8±1.5(118例)であった¹⁷⁾。

【薬効薬理】

※ 1. 作用機序

本剤はプロゲステロン受容体に対する選択的なアゴニスト作用を示し、卵巣機能抑制及び子宮内膜細胞の増殖抑制により子宮内膜症に対する有効性及び子宮腺筋症に伴う疼痛の改善を示すと考えられる。

2. ステロイドホルモン受容体に対する作用

(1) 受容体アゴニスト活性

ヒトステロイドホルモン受容体遺伝子を導入した細胞を用いた*in vitro*試験で、プロゲステロン受容体に対する選択的なアゴニスト活性を示した^{18~21)}。

(2) プロゲステロン作用

ラット及びウサギを用いた*in vivo*試験において、子宮に対してプロゲステロン作用を示した^{22~24)}。一方、アンドロゲン作用²⁵⁾、グルココルチコイド作用²⁶⁾及びミネラルコルチコイド作用²⁷⁾は示さなかった。

※ 3. 卵巣機能抑制作用

(1) 健康成人女性

健康成人女性に本剤1日2mgを21日間経口投与したとき、通常の月経周期にみられる血清中エストラジオール及びプロゲステロン濃度の上昇の抑制、血清中LH及びFSH濃度の一過性の上昇の消失が認められた²⁸⁾。

(2) 子宮内膜症患者

子宮内膜症患者に本剤1日1~4mgを16~24週間経口投与*したとき、血清中エストラジオール濃度は用量の増量に伴い低値を示した。また、本剤1日1~4mg*で、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²⁹⁾。

(3) 子宮腺筋症患者

子宮腺筋症患者に本剤1日1mg、2mg又はプラセボを16週間経口投与*したとき、血清中エストラジオール濃度は用量の増量に伴い低値を示した。また、本剤1日2mgで血清中エストラジオール濃度はプラセボに比し低値であり、血清中エストラジオール濃度抑制作用が認められた^{15, 16)}。

*：本剤の承認された用法・用量は「1日2mgを2回に分け経口投与」である。

4. 子宮内膜への作用

(1) 子宮内膜細胞の増殖抑制作用

ヒト子宮内膜間質細胞を用いた*in vitro*試験で、細胞増殖の抑制が認められた³⁰⁾。

(2) 子宮内膜の偽脱落膜化

子宮内膜症患者を対象とした臨床薬理試験で、本剤1日2mgを16週間経口投与したとき、本剤のプロゲステロン作用による子宮内膜の偽脱落膜化が認められた³¹⁾。

5. 実験的子宮内膜症に対する効果

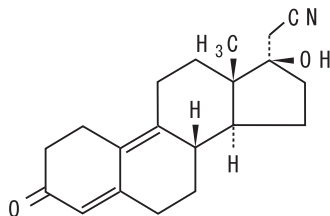
ラット³²⁾及びウサギ³³⁾を用いた実験的子宮内膜症の試験で、移植子宮内膜片の体積縮小あるいは重量の増加抑制がみられ、子宮内膜症に対する治療効果が示唆された。

【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：C₂₀H₂₅N₂O

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℃

※【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

PTP：100錠

※※【主要文献】

- 1) Ebert, A. D. et al. : J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. **30**(5), 560-567 (2017)
- 2) 持田製薬社内資料(第I相試験-単回投与試験-)
- 3) 持田製薬社内資料(第I相試験-反復投与試験-)
- 4) 持田製薬社内資料(第I相試験-反復投与追加試験-)
- 5) 持田製薬社内資料(臨床薬物動態試験-子宮内膜症患者を対象とした母集団薬物動態解析-)
- 6) 持田製薬社内資料(薬物動態試験-代謝に関与するCYP分子種の検討(1)-)
- 7) 持田製薬社内資料(薬物動態試験-代謝に関与するCYP分子種の検討(2)-)
- 8) 持田製薬社内資料(薬物動態試験-CYP分子種に対する阻害作用の検討(1)-)
- 9) 持田製薬社内資料(薬物動態試験-CYP分子種に対する阻害作用の検討(2)-)
- 10) 持田製薬社内資料(臨床薬物動態試験-クラリスロマイシン併用の薬物相互作用-)
- 11) 持田製薬社内資料(薬物動態試験-ヒト血漿たん白結合(1)-)
- 12) 持田製薬社内資料(薬物動態試験-ヒト血漿たん白結合(2)-)
- 13) 原田 省 他：薬理と治療 **36**(2), 129-140(2008)
- 14) 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-)

15) 大須賀 穰 他：薬理と治療 **45**(6), 907-920(2017)

16) Osuga, Y. et al. : Fertil. Steril. **108**(4), 673-678(2017)

17) Osuga, Y. et al. : J. Obstet. Gynaecol. Res. **43**(9), 1441-1448(2017)

18) 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-)

19) 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-)

20) 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-)

21) 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-)

22) 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-)

23) 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-)

24) 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(MPhail試験)-)

25) 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-)

26) 持田製薬社内資料(薬理試験-ラットを用いたグルココルチコイド作用の検討-)

27) 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-)

28) 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-)

29) 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-)

30) 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-)

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

32) 持田製薬社内資料(薬理試験-ラット子宮内膜自家移植モデルにおける有効性-)

33) 持田製薬社内資料(薬理試験-ウサギ子宮内膜自家移植モデルにおける有効性-)

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522
FAX 03-5229-3955

N9D

製造販売元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地