

—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。—

適正使用のお願い

ジェノゲスト錠1mg「サワイ」 をより安全にお使いいただくために

この「適正使用のお願い」は、ジェノゲスト錠 1mg「サワイ」（以下、ジェノゲスト製剤）を適正に使用いただくため、注意事項等情報より、「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」に関連した内容を記載したものです。

ジェノゲスト製剤の使用に際しましては、最新版の電子添文及び本「適正使用のお願い」をご確認の上、適正使用をお願いいたします。

「効能又は効果」「用法及び用量」

4. 効能又は効果

- 子宮内膜症
- 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善

6. 用法及び用量

通常、成人にはジェノゲストとして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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

効能又は効果「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」について

本剤の効能又は効果は、子宮腺筋症に伴う疼痛の改善です。なお、子宮腺筋症に伴う疼痛以外の子宮腺筋症病巣の縮小等に対する効果は検証されていません。

禁忌

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。]

本剤投与前には、「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」の患者には使用しないでください）。

本剤の最新の電子添文は PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) からご確認ください。

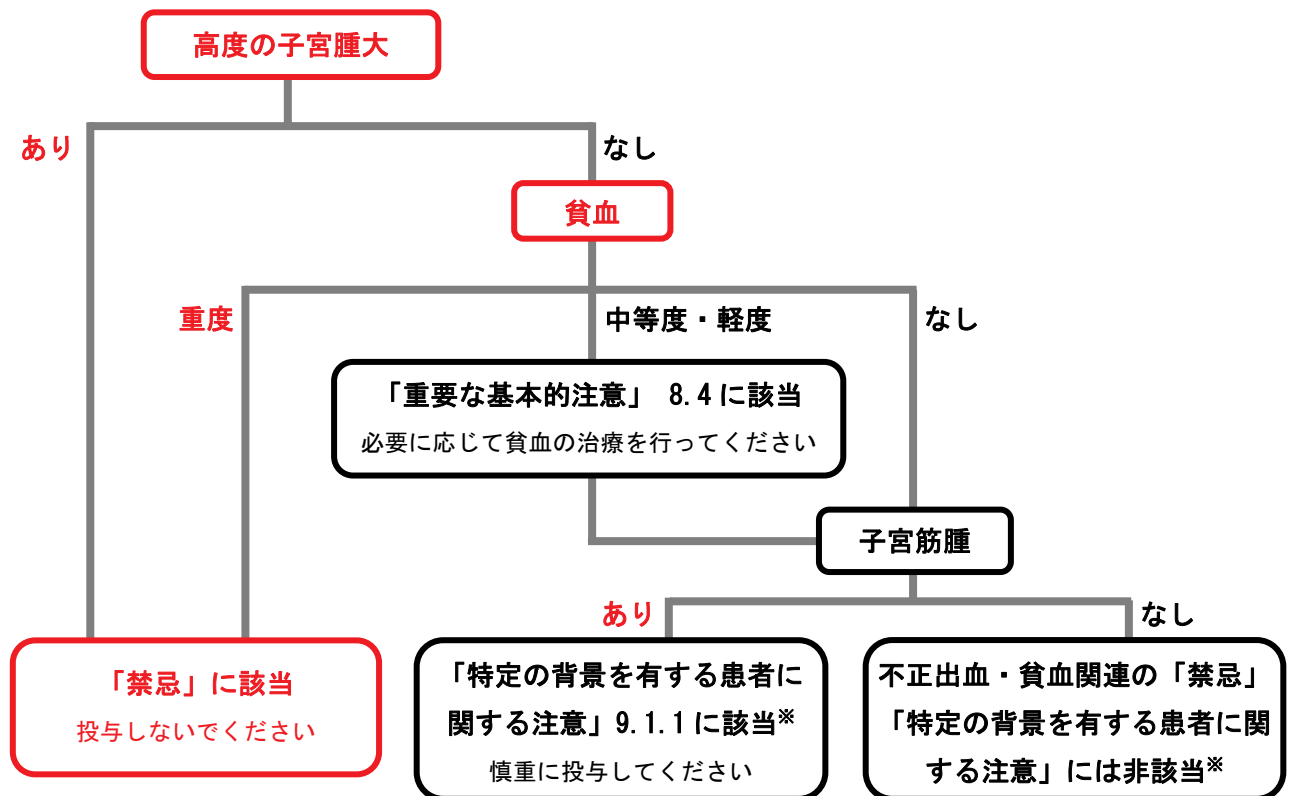
※GS1 バーコードを専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで電子添文を閲覧できます。



投与前チェック項目（不正出血・貧血関連）

ジェノゲスト製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。

投与前には、下図の通り、不正出血・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」の患者には投与しないでください）。



※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、子宮腺筋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:子宮腺筋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

本剤の使用に際しては、「禁忌」を含む注意事項等情報全文をご確認ください。

次頁「不正出血・貧血」についてもご参照ください。

「不正出血・貧血」について

不正出血・貧血に関する注意事項等情報の記載事項（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。

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。

解説

(1) 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

先発医薬品ディナゲスト錠/OD 錠の再審査期間中に、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。不正出血が発現した 69 例全例が子宮腺筋症又は子宮筋腫を有する症例でした（子宮腺筋症 82.6%(57/69 例)、子宮筋腫 40.6%(28/69 例)。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。

（ディナゲスト錠/OD 錠：2018 年 2 月 19 日再審査報告書 3）

(2) 子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験*

先発医薬品ディナゲストの子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験において、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(子宮の大きさ及び貧血関連抜粋)

- ① 重度の貧血(ヘモグロビン値 8.0g/dL 未満)の既往又は合併を有する患者
- ② 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ヘモグロビン値が 11.0g/dL 以上に回復しない患者
- ③ 高度の子宮腫大(子宮体部の最大径 10cm 以上又は子宮筋層最大厚 4cm 以上)を有する患者

その結果、不正出血は認められたものの、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。貧血関連の有害事象においても重度のものは長期投与試験の1例でした。(表)

※3 試験 (前期第II相試験、後期第II相試験、第III相試験) 併合及び長期投与試験

表 不正子宮出血及び貧血関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団) 例数(%)

		国内臨床試験 3 試験併合 (186 例)			長期投与試験 (130 例)	
		1mg/日群 (70 例)	2mg/日群 (101 例)	4mg/日群 (15 例)		
不正子宮出血	全体	67 (95.7%)	98 (97.0%)	15 (100.0%)	125 (96.2%)	
	重症度	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%)
貧血関連の有害事象	全体	5 (7.1%)	5 (5.0%)	0 (0%)	3 (2.3%)	
	重症度	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%)

(ディナゲスト錠/OD錠:2016年10月11日審査報告書)

(3) 子宮腺筋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及び貧血関連事象の処置と回復期間

① 不正子宮出血

先発医薬品ディナゲストの国内臨床試験(3試験併合 2mg/日群)において、不正子宮出血が発現した98例のうち、1例は投与を中止し、転帰は回復でした。また、3例は連続12~14回休薬したものの、投与を再開し、以降の継続が可能でした。

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。また、14例は連続8~14回休薬したものの、いずれの症例も休薬期間中及び投与再開後に不正子宮出血は消失し、次の不正子宮出血発現まで5~47日間の無出血期間が得られ、投与継続が可能でした。

② 貧血関連の有害事象

先発医薬品ディナゲストの国内臨床試験(3試験併合 2mg/日群)において、貧血関連の有害事象が発現した5例全例において、鉄剤の経口又は静脈注射が行われました。

長期投与試験において、重度の貧血関連の有害事象が発現した1例は、同意取得時のヘモグロビン値は11.4g/dL、子宮最大径は9.4cm及び子宮層最大厚は3.4cmであり、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あり、投与20日目に中等度の不正子宮出血を発現し、90日目に重度の貧血を発現しましたが、休薬及び鉄剤の静脈注射が行われ、回復しました。軽度の2例は鉄剤の経口投与又は静脈内投与が行われ、投与期間中に回復しました。

(ディナゲスト錠/OD錠:2016年10月11日審査報告書)

※3 試験 (前期第II相試験、後期第II相試験、第III相試験) 併合及び長期投与試験

「骨への影響」について

骨への影響に関する注意事項等情報の記載事項（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、本剤52週間投与後の骨密度変化率は-1.2%であった¹⁾。

11. 副作用

11.2 その他の副作用

筋骨格系（1～5%未満）：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111例を対象とした、海外臨床試験（VISADO試験）において、ジェノゲスト（2mg/日）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例で投与前値又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、子宮内膜症患者及び子宮腺筋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。【「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能追加承認時】

日本人女性を対象としたコホート研究²⁾

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及び2nd quartilesと比較し、3rd及び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。

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン（2015年版）

最大骨量（PBM）獲得時期については、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。また、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ついては、上記の解説等を踏まえ、ジェノゲスト製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。

2) Kuroda T, et al. : J. Bone Miner. Metab. 2009 ; 27(3) : 379-385