

**ディナゲスト錠 1mg**  
**ディナゲスト OD 錠 1mg に係る**  
**医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は持田製薬株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

**持田製薬株式会社**

ディナゲスト錠 1mg、ディナゲスト OD 錠 1mgに係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ディナゲスト錠1mg ディナゲスト OD 錠1mg	有効成分	ジェノゲスト
製造販売業者	持田製薬株式会社	薬効分類	872499
提出年月		令和元年10月	

1.1 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">不正出血、貧血</a>	3	<a href="#">20歳未満の症例における骨密度への影響</a>	5	<a href="#">なし</a>	5
<a href="#">アナフィラキシー</a>	4				
1.2 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下での子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に関する有効性</a>					6頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		7
追加の医薬品安全性監視活動		
<a href="#">使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）</a>		7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
<a href="#">使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）</a>		8

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		9
追加のリスク最小化活動		
<a href="#">医療従事者向け資材の作成、配布</a>		9
<a href="#">患者向け資材（患者指導箋、患者日記）の作成、配布</a>		9

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和元年 10 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番地

氏 名 : 持田製薬株式会社

代表取締役社長 持田 直幸 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①2007年10月19日 ②2014年8月18日	薬効分類	872499
再審査期間	4年	承認番号	①21900AMX01752000 ②22600AMX01283000
国際誕生日	2007年10月31日		
販売名	①ディナゲスト錠 1mg ②ディナゲスト OD 錠 1mg		
有効成分	ジェノゲスト		
含量及び剤型	①1錠中、ジェノゲスト 1mg を含有する白色・フィルムコーティング錠 ②1錠中、ジェノゲスト 1mg を含有する白色・コーティング錠(口腔内崩壊錠)		
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。		
効能又は効果	1. 子宮内膜症 2. 子宮腺筋症に伴う疼痛の改善		
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。		
備考	効能・効果 1 : 2015年10月18日に再審査期間が終了した。 効能・効果 2 : 2016年12月2日に効能追加で承認を取得した。		

変更の履歴

前回提出日

平成 30 年 11 月 13 日

変更内容の概要：

軽微変更

①1.1 安全性検討事項 リスク最小化活動の内容及びその選択理由の添付文書項目名の記載整備。

変更理由：

①添付文書の新記載要領に応じた改訂に伴う記載項目変更のため。

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
不正出血、貧血	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・本剤投与により発現する不正出血は、本剤のプロゲステロン作用により偽脱落膜化した子宮内膜からの破綻出血と考えられている。</li><li>・不正子宮出血の副作用発現率は、子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（5 試験）の併合成績において 60.6%（320/528 例）、子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験（4 試験）の併合成績において 96.8%（306/316 例）といずれにおいても高頻度であった。</li><li>・国内臨床試験では重篤な症例は認められなかったものの、製造販売後調査（適応症：子宮内膜症）および自発報告等において重度の貧血を伴う重篤な不正出血を発現した症例、大量出血を発現し輸血を要した症例が報告されている。</li></ul> <p>以上、不正出血は高頻度に認められる事象であり、製造販売後において重篤例が報告されていること、本剤のプロゲステロン作用に起因する事象であると考えられることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常の医薬品安全性監視活動、使用成績調査による安全性情報収集を行うことにより本剤による不正出血および貧血の発現状況をより詳細に把握し、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」「重要な基本的注意」「<u>特定の背景を有する患者に関する注意</u> 合併症・既往歴等のある患者」「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに投与前、投与期間中の注意事項および当該事象発現時の症状や処置について記載して注意喚起する。</li><li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 医療従事者向け資材の作成、配布</li><li>2. 患者向け資材（患者指導箋、患者日記）の作成、配布</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤の服用患者に対し、不正出血、貧血に関する注意事項を確実に情報提供するとともに、異常が認められた場合に医療機関を受診するよう促すため。</p>

アナフィラキシー

**重要な特定されたリスクとした理由：**

- ・国内臨床試験および製造販売後調査（適応症：子宮内膜症）ではアナフィラキシーの副作用は認められなかったものの、製造販売後の自発報告において重篤例が報告されている。

以上、製造販売後において重篤例が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  1. 使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）

**【選択理由】**

通常の医薬品安全性監視活動、使用成績調査による安全性情報収集を行うことにより本剤によるアナフィラキシーの発現状況をより詳細に把握し、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに投与前、投与期間中の注意事項および当該事象発現時の症状や処置について記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材の作成、配布

**【選択理由】**

医療従事者および患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

重要な潜在的リスク	
20歳未満の症例における骨密度への影響	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b></p> <p>子宮内膜症患者および子宮腺筋症患者の承認時迄の国内臨床試験において、20歳未満の症例は含まれておらず、骨密度への影響に関する成績はなかったが、海外において、青年期（12～18歳）の子宮内膜症患者における骨密度減少の報告があることから、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動、使用成績調査において、20歳未満の症例における骨塩量低下の副作用が報告された場合には、詳細な検討を行うことが適切と判断した。また、通常の医薬品安全性監視活動において、国内外の文献情報の収集により、20歳未満の症例における骨塩量低下の安全性情報を評価することが適切と判断した。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、最大骨塩量に達していない患者への投与に関する注意事項については、添付文書の「<u>特定の背景を有する患者に関する注意 合併症・既往歴等のある患者、小児等</u>」の項に基づき注意喚起する。本剤を1年を超えて投与する場合の骨塩量検査については、添付文書の「重要な基本的注意」の項および患者向医薬品ガイドに基づき注意喚起する。「骨塩量低下」の副作用については、添付文書の「その他の副作用」の項に基づき注意喚起する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者および患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

## 1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下での子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に関する有効性	
	<b>有効性に関する検討事項とした理由：</b> 使用実態下での有効性を確認するため。
	<b>有効性に関する調査・試験の名称：</b> 1. 使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）
	<b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b> 使用成績調査の中で、疼痛等の臨床症状の改善度等を検討する。調査の概要は「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告による副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 不正出血、貧血</li><li>● アナフィラキシー</li><li>● 20歳未満の症例における骨密度への影響</li></ul> <p><b>【目的】</b></p> <p>本剤の子宮腺筋症患者における安全性および有効性に関する情報を収集し、使用実態下における本剤の安全性および有効性の検討を行う。</p> <p><b>【実施計画案】</b></p> <p>実施期間：効能追加承認後 3.5 年 目標症例数：1,100 例（安全性解析対象） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察（投与）期間は 52 週とする。 重点調査項目： ● 不正出血、貧血</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 本剤承認時点での本邦の子宮腺筋症患者に対する投与症例数は限定されているため、製造販売後調査にて引き続き安全性および有効性を検討することとした。</li><li>・ 本調査（使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善））においては、不正出血および貧血の発生状況について重点調査項目としている。本調査では、52 週時点で、不正出血、貧血の発現状況と本剤投与後のヘモグロビン値の関連について、子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験（長期投与）と同程度の例数（130 例）で評価することとした。本調査の目標症例数としては、子宮内膜症での製造販売後調査におけるヘモグロビン値の入手状況および 52 週継続率から計算し、1,100 例以上と設定することとした。</li></ul> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <p>予定の時期：安全性定期報告時、再審査申請時 根拠：評価の際、一定の症例数の蓄積が必要であるため上述の時期に検討を行う。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 添付文書等の改訂の要否を検討する。</li><li>・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。</li><li>・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。</li></ul>

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）	
---------------------------	--

	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。
--	--------------------------

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
<b>通常のリスク最小化活動の概要：</b> 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成、配布	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 不正出血、貧血</li> <li>● アナフィラキシー</li> <li>● 20歳未満の症例における骨密度への影響</li> </ul> <p><b>【目的】</b></p> <p>医療従事者に対して国内外の臨床試験、製造販売後調査および自発報告等の情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 医療機関納入時等に適宜医薬情報担当者（MR）が配布、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>● 企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <p>安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において、副作用の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>
患者向け資材（患者指導箋、患者日記）の作成、配布	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 不正出血、貧血</li> </ul> <p><b>【目的】</b></p> <p>本剤の服用患者に対し、不正出血、貧血に関する注意事項を確実に情報提供するとともに、異常が認められた場合に医療機関を受診するよう促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 医療機関納入時等に適宜医薬情報担当者（MR）が配布、説明し、資材の活用を依頼する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <p>安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において、副作用の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の見直し、追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告による副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）	該当せず	効能・効果追加承認日から6ヵ月後	終了	作成済み（平成29年7月26日提出済み）
使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）	1,100例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	調査終了から1年以内

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
使用成績調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）	1,100例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	調査終了から1年以内

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供。		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる 予定 of 時期	実施状況
市販直後調査（適応症：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善）による情報提供	実施期間：効能・効果追加承認日から6ヵ月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了から2ヵ月以内	終了

<p>医療従事者向け資材の作成、配布</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ー 適正使用のお願い ー</li> <li>・ ディナゲスト錠 1mg・OD 錠 1mg をより安全にお使い頂くために</li> </ul>	<p>安全性定期報告提出時 再審査申請時</p>	<p>実施中</p>
<p>患者向け資材の作成、配布</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者指導箋「ディナゲスト錠 1mg を服用される患者さんへ よく分かる子宮腺筋症 - 病態と治療 -」</li> <li>・ 患者日記「My Diary」</li> </ul>	<p>安全性定期報告提出時 再審査申請時</p>	<p>実施中</p>