

子宮腺筋症に伴う疼痛の改善に対する ジェノゲストの使用成績調査

持田製薬株式会社 信頼性保証本部 安全管理室

佐々野 浩 太 杉 浦 仁 美

足 立 勇 博 櫛 谷 千奈津

要 約

ジェノゲスト（以下「本剤」）は、選択的プロゲステロン受容体アゴニスト活性に基づき卵巣機能抑制作用および子宮内膜細胞の増殖抑制作用を示すプロゲスチンであり、日本においては2007年10月に「子宮内膜症」、2016年12月に「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能・効果で製造販売承認を取得した（国内販売名：ディナゲスト錠1mgまたはディナゲストOD錠1mg）。

今回、子宮腺筋症患者を対象に本剤の使用実態下における安全性および有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施した。また、重点調査事項として不正子宮出血および貧血の発生状況を設定した。安全性解析対象症例は1185例（うち有効性解析対象症例は1182例）であった。

副作用発現割合は62.36%（739/1185例）で、承認時までの子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験における副作用発現割合98.42%（311/316例）と比較して低かった。主な副作用は、不正子宮出血695例（58.65%）、貧血53例（4.47%）、頭痛19例（1.60%）、ほてり12例（1.01%）であり、いずれも子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験で認められた副作用であった。不正子宮出血関連事象、貧血関連事象は、それぞれ695例（58.65%）、56例（4.73%）に認められ、うち重篤な不正子宮出血関連事象が9例、貧血関

連事象が10例（重篤な不正子宮出血関連事象が発現した9例を含む）に認められた。この10例の患者背景を分析した結果、投与開始前の子宮サイズが大きい傾向にあった。

有効性については、子宮腺筋症による疼痛スコアを用いて評価し、子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験において、投与開始時の疼痛スコアが3点以上の患者が対象であったことを踏まえ、投与開始時の疼痛スコアが3点以上の集団と2点以下の集団に分け、それぞれ分析した。投与開始時の疼痛スコアが3点以上の集団における最終評価時の疼痛スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、 -3.5 ± 1.74 （499例）であり、臨床試験成績〔第Ⅲ相試験の投与16週時（LOCF）において -3.8 ± 1.9 （34例）〕と同程度であった。投与開始時の疼痛スコアが2点以下の集団における最終評価時の疼痛スコアの変化量（平均値±標準偏差）は -0.6 ± 1.02 （598例）であり、疼痛スコアの減少が認められた。

以上、本調査において、承認時までの状況と比べ安全性および有効性に関して懸念となる事項は認められなかった。

はじめに

子宮腺筋症は、子宮内膜あるいはその類似組織（組織学的および生物学的に子宮内膜の特徴を備えた組織）が、子宮体部筋層内に発育する

Key words : ジェノゲスト, 子宮腺筋症, 使用成績調査

疾患であり、月経時の疼痛、過多月経およびそれに起因する貧血を一般的な症状とする^{1,2)}。なかでも下腹痛や腰痛を伴う月経時の疼痛は最も典型的な症状であり、月経発来前の1~2日前から月経の間持続する激しい骨盤痛により、日常生活が著しく障害される。子宮腺筋症の治療には、外科的方法（手術療法）と内科的方法（ホルモン療法）がある¹⁾。手術療法では、子宮摘出術（子宮全摘術、膈上部切断術）が根治療法とされるが、侵襲が大きく妊孕性も損なうため、拳児希望がない重症例に限定される。また子宮温存を目的として子宮腺筋症病巣を切除する手術療法が試みられているが、現在のところ手術の有効性と安全性は確立されたとは言い難い³⁾。子宮腺筋症による疼痛に対しては、NSAIDsなどの鎮痛剤を用いた対症療法も行われるが、効果が得られない場合はホルモン療法が実施される⁴⁾。子宮腺筋症はエストロゲン依存性疾患でホルモン反応性が子宮内膜症と類似していることから、ホルモン療法には子宮内膜症のホルモン療法に準じてGnRHアゴニスト、ジェノゲスト、低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬（以下、LEP製剤）、ダナゾールなどが用いられている³⁾。

ジェノゲストは、選択的プロゲステロン受容体アゴニスト作用に基づき卵巣機能抑制作用および子宮内膜細胞の増殖抑制作用を示すプロゲステンであり、国内においては2007年10月に「子宮内膜症」の効能・効果で製造販売承認を取得し、2008年1月に販売を開始した（国内販売名：ディナゲスト錠1mgまたはディナゲストOD錠1mg、以下、本剤）。

子宮腺筋症は子宮体部筋層内に子宮内膜類似の組織が認められるエストロゲン依存性の疾患であり、プロゲステロン受容体を発現していることから、本剤は上述と同様の薬理作用に基づき子宮腺筋症に対しても治療効果を示すものと期待された。しかしながら、本剤で最も発現頻度が高い副作用は不正子宮出血であり、市販後の副作用報告において、子宮腺筋症または子宮筋腫を有する子宮内膜症患者に重度の貧血を伴

う重篤な不正子宮出血発現例が集積されたため、注意喚起のため添付文書が改訂された経緯があった。そこで、子宮腺筋症患者における適切な用法および用量、使用上の注意、治療対象とすべき患者集団を明確にすることが、本剤の適正使用につながるとの観点から、子宮腺筋症患者を対象とした臨床試験を実施し、2016年12月に「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能・効果で製造販売承認を取得した⁵⁾。なお、剤形ならびに用法および用量が異なるものの、ジェノゲスト（国内販売名：ディナゲスト錠0.5mg）は、2020年1月に「月経困難症」の効能・効果でも製造販売承認を取得している。

今回、子宮腺筋症患者を対象に本剤の使用実態下における安全性および有効性の検討を目的とし、2017年1月~2020年6月にかけて実施した使用成績調査の結果を報告する。

I 対象と方法

1 調査対象および予定症例数

子宮腺筋症の患者のうち、本剤の投与が新たに開始された患者を対象として中央登録方式により調査を行った。調査予定症例数は、不正子宮出血・貧血を含む副作用の発現状況ならびに有効性の検討が可能な症例数として1100例（安全性解析対象症例）とした。

2 観察期間

原則として本剤投与開始日から52週間を観察期間とし、投与52週までの間に投与を中止した場合は、その時点で調査終了とした。

3 調査項目

1) 患者背景

生年月日（または年齢）、本剤の使用理由、初回処方時の子宮サイズ・子宮筋層最大厚と測定日、子宮腺筋症の罹病期間、子宮腺筋症の病型（限局性またはびまん性、MRIによるSubtype⁶⁾）、前治療歴、手術歴、入院・外来、体重、月経（有無、程度）、妊娠・分娩歴、主訴、子宮腺筋症の診断方法、アレルギー歴の有無およびその内容、既往歴、貧血の既往・併存の有無・程度・処置薬、併存症、子宮内膜症または子宮筋腫併

表 1 子宮腺筋症による疼痛スコアの評価基準

項目	程度	内容	スコア
疼痛（下腹痛・腰痛）の程度	なし	痛みなし	0
	軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重度	1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛剤の使用状況	なし	なし	0
	軽度	観察期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を1日使用した	1
	中等度	観察期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を2日使用した	2
	重度	観察期間中の最も程度の重い疼痛の発現期間中に鎮痛剤を3日以上使用した	3

存の有無、Beecham 分類・子宮内膜症の病巣部位（子宮内膜症を併発している場合のみ）、子宮筋腫の部位・大きさ（子宮筋腫を併発している場合のみ）などを調査した。

2) 本剤の使用状況

初回処方日、剤形、用法および用量、服薬開始日、処方変更の有無および内容・変更理由、休業の有無および休業期間、休業理由、本剤の投与終了・中止状況、投与終了・中止理由、投与終了・中止日などを調査した。

3) 併用薬、併用療法

併用薬については、薬剤名、投与期間、投与経路、投与量、投与理由を調査し、併用療法については、併用療法名、施術期間、施術理由を調査した。

4) 安全性調査項目と重点調査事項

有害事象の発現状況（有害事象名、発現日、重篤性、重症度、転帰日または転帰確認日、転帰、本剤との因果関係等）、臨床検査値（赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値）を調査した。

また、不正子宮出血および貧血の発生状況を重点調査事項として調査した。

5) 有効性調査項目

問診により観察期間中で子宮腺筋症に起因すると考えられる最も重い疼痛（下腹痛・腰痛）の程度およびその疼痛時の鎮痛剤の使用状況を調査し、それぞれ表 1 の基準で評価したスコアを収集した。なお、初回処方時、投与開始後の

スコアについては、それぞれ「初回処方日の前1ヵ月程度の中で一番重い症状」、「来院時において前回来院以降の期間における一番重い症状」を調査した。

4 解析方法

安全性については、安全性解析対象症例における副作用（因果関係が否定されない有害事象）の発現状況を主たる解析項目とした。副作用の種類は ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J (ver. 23.1) を用いて集計した。

有効性については、有効性解析対象症例のうち、投与開始前後の子宮腺筋症による疼痛スコア（表 1 に示す基準で評価した疼痛の程度および鎮痛剤の使用状況に関するスコアの合計）が算出可能であった症例を評価可能症例とし、疼痛スコアの変化量を主たる解析項目とした。

なお、子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験⁵⁾では、患者の組み入れに際して、例外的に疼痛を有しない患者や普段から鎮痛剤が不要あるいは鎮痛剤のみでコントロールできる軽症例（疼痛スコア 2 点以下）は有効性を評価するにあたって不適切と考えられたことから、疼痛スコアが 3 点以上の患者が対象とされた。そのため本調査では、投与開始時の疼痛スコアが 3 点以上の集団と 2 点以下の集団に分けた集計も行うこととした。

5 省令の遵守

本調査は、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成 16 年 12

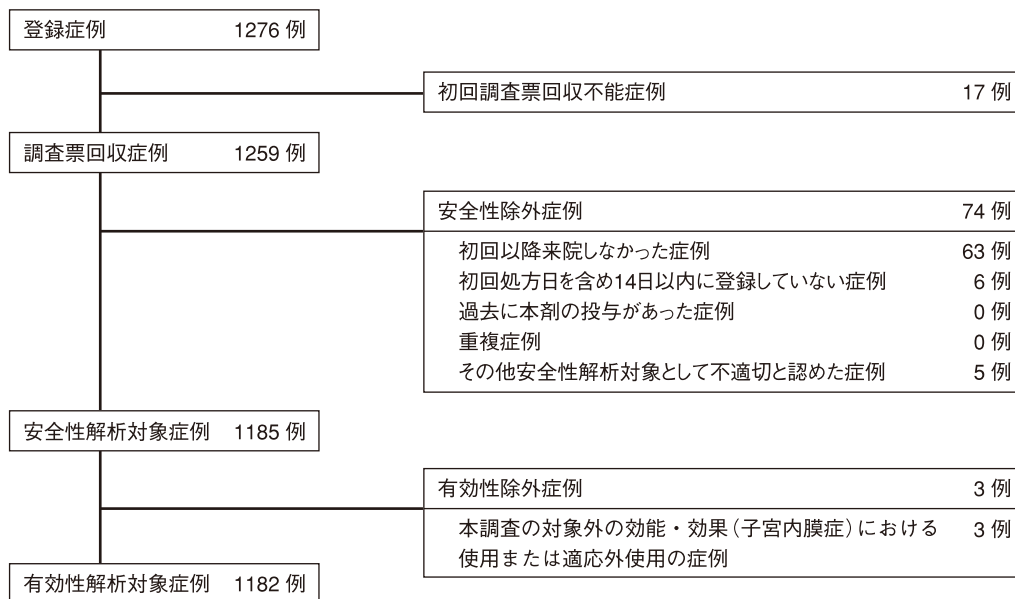


図 1 症例構成図

月 20 日付厚生労働省令第 171 号)」に則り実施した。

II 結 果

1 症例構成

本調査の症例構成図を図 1 に示す。本調査では 1276 例が登録され、そのうち 17 例の初回調査票が回収不能となり、290 施設から 1259 例の調査票を収集した。この 1259 例のうち、初回以降来院がなかった 63 例、初回処方日を含め 14 日以内に登録されなかった 6 例、その他安全性解析対象として不適切と認めた 5 例（本剤の服用なし）の計 74 例を除いた 1185 例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例 1185 例の患者背景を表 2 に示す。

また、安全性解析対象症例 1185 例のうち、本調査の対象外の効能・効果（子宮内膜症）における使用または適応外使用であった 3 例を除いた 1182 例を有効性解析対象症例とした。

2 本剤の投与状況

安全性解析対象症例 1185 例のうち、564 例（47.59%）が投与開始後 52 週以内に本剤の投与

を終了または中止し、621 例（52.41%）が投与開始から 52 週を超えて本剤の投与を継続した（表 3）。投与開始後 52 週以内に本剤の投与を終了または中止した理由の内訳を表 4 に示す。

3 安全性

1) 副作用発現状況

本調査における副作用発現状況を表 5 に示す。安全性解析対象症例 1185 例中 739 例（62.36%）に 906 件の副作用が認められた。主な副作用（10 例以上）は、不正子宮出血 695 例（58.65%）、貧血 53 例（4.47%）、頭痛 19 例（1.60%）、ほてり 12 例（1.01%）であった。

また、重篤な副作用は、安全性解析対象症例 1185 例中 15 例（1.27%）に 28 件認められ、その内訳は、不正子宮出血 9 例（0.76%）、貧血 9 例（0.76%）、子宮内膜症 2 例（0.17%）、乳癌、鉄欠乏性貧血、低血圧、深部静脈血栓症、四肢静脈血栓症、肺塞栓症、下腹部痛、血小板数減少 各 1 例（0.08%）であった。これらの転帰は、回復したが後遺症 1 例（子宮内膜症）、未回復 1 例（貧血）、不明・未記載 3 例（不正子宮出血、貧血、下腹部痛、各 1 例）を除き、回復ま

表 2 患者背景 (1)

患者背景因子		症例数 (%)	患者背景因子		症例数 (%)	
合計		1185	合計		1185	
年齢	～<20 歳	3 (0.25)	併存症： 子宮内膜症	なし	784 (66.16)	
	20 歳≤～<30 歳	36 (3.04)		あり	401 (33.84)	
	30 歳≤～<40 歳	254 (21.43)		Beecham 分類	第 I 期	94 (23.44)
	40 歳≤～<50 歳	780 (65.82)			第 II 期	146 (36.41)
	50 歳≤～	112 (9.45)			第 III 期	126 (31.42)
					第 IV 期	34 (8.48)
	～<15 歳	0 (0.00)		不明・未記載	1 (0.25)	
	15 歳≤～<65 歳	1185 (100.00)		病巣部位 (重複あり)	子宮	161 (40.15)
65 歳≤～	0 (0.00)	卵巣	259 (64.59)			
症例数	1185 (100.00)	卵管	11 (2.74)			
平均値±標準偏差	42.6±6.03	ダグラス窩	127 (31.67)			
中央値	44.0	子宮前壁	10 (2.49)			
最小値-最大値	18-56	子宮腔円蓋	19 (4.74)			
		その他の部位	9 (2.24)			
		不明・未記載	1 (0.25)			
使用目的	子宮腺筋症	1182 (99.75)	併存症： 子宮筋腫	なし	845 (71.31)	
	その他のみ	3 (0.25)		あり	340 (28.69)	
アレルギー歴	なし	971 (81.94)	併存症： 腎機能障害	なし	1178 (99.41)	
	あり	189 (15.95)		あり	7 (0.59)	
	不明・未記載	25 (2.11)		併存症： 肝機能障害	なし	1181 (99.66)
既往歴：貧血	なし	434 (36.62)	あり		4 (0.34)	
	あり	479 (40.42)	月経		なし	68 (5.74)
	程度 軽度	199 (41.54)		あり	1117 (94.26)	
	中等度	195 (40.71)		通常の月経より少ない	27 (2.42)	
重度	84 (17.54)	通常の月経程度 (過多月経なし)		374 (33.48)		
不明・未記載	1 (0.21)	通常の月経より多い (過多月経)	716 (64.10)			
不明・未記載	272 (22.95)	初回処方時の 子宮：サイズ	鶏卵大 (正常)	175 (14.77)		
既往歴： 子宮内膜症	なし		629 (53.08)	鶯卵大	672 (56.71)	
	あり		350 (29.54)	手拳大	305 (25.74)	
不明・未記載	206 (17.38)		新生児頭大	31 (2.62)		
既往歴： 子宮筋腫	なし	705 (59.49)	治験時の除外 基準に相当す る子宮サイズ	非該当	985 (83.12)	
	あり	299 (25.23)		該当 (下記の3条件のうち 1つでも満たす患者)	200 (16.88)	
	不明・未記載	181 (15.27)		初回処方時の子宮サイズ が新生児頭大	31 (15.50)	
	程度 軽度	221 (65.38)		初回処方時の子宮サイズ (実測値) のいずれかが 100 mm 以上	50 (25.00)	
中等度	112 (33.14)	初回処方時の子宮筋層 最大厚が 40 mm 以上	163 (81.50)			
重度	3 (0.89)					
不明・未記載	2 (0.59)					
投与開始前の Hb 値	～<8.0 g/dL	30 (2.53)				
	8.0 g/dL≤～<9.5 g/dL	68 (5.74)				
	9.5 g/dL≤～<11.0 g/dL	120 (10.13)				
	11.0 g/dL≤～	607 (51.22)				
	不明・未記載	360 (30.38)				

表 2 患者背景 (2)

患者背景因子		症例数 (%)	患者背景因子		症例数 (%)
合計		1185	合計		1185
前治療薬	なし	436 (36.79)	MRI による Subtype	I (Intrinsic type)	232 (19.58)
	あり	599 (50.55)		II (Extrinsic type)	165 (13.92)
	不明・未記載	150 (12.66)		III (Intramural type)	168 (14.18)
		IV (Indeterminate type)		183 (15.44)	
前治療薬：鉄剤	なし	860 (72.57)	MRI 未実施	437 (36.88)	
	あり	175 (14.77)	主訴 (重複あり)	月経痛	904 (76.29)
	不明・未記載	150 (12.66)		過多月経	721 (60.84)
前治療薬：ホルモン剤	なし	584 (49.28)		不正出血	136 (11.48)
	あり	451 (38.06)		下腹痛	335 (28.27)
	不明・未記載	150 (12.66)		腰痛	96 (8.10)
前治療薬：GnRH 誘導体製剤	なし	692 (58.40)	性交痛	22 (1.86)	
	あり	343 (28.95)	子宮腺筋症の診断方法 (重複あり)	開腹	17 (1.43)
	不明・未記載	150 (12.66)		腹腔鏡	28 (2.36)
前治療法	なし	919 (77.55)		画像診断	1026 (86.58)
	あり	42 (3.54)	臨床的診断	518 (43.71)	
	不明・未記載	224 (18.90)	投与開始時の疼痛スコア	0	276 (23.29)
併用薬	なし	647 (54.60)		1	156 (13.16)
	あり	538 (45.40)		2	217 (18.31)
併用療法	なし	1176 (99.24)		3	112 (9.45)
	あり	9 (0.76)		4	199 (16.79)
罹病期間	～<1 年	147 (12.41)		5	126 (10.63)
	1 年≤～<5 年	259 (21.86)	6	97 (8.19)	
	5 年≤～<10 年	72 (6.08)	不明・未記載	2 (0.17)	
	10 年≤～<15 年	21 (1.77)	開始時投与量	1 mg	4 (0.34)
	15 年≤～<20 年	4 (0.34)		2 mg	1181 (99.66)
	20 年≤～	2 (0.17)	開始時の 1 日投与回数	1 回	4 (0.34)
	不明・未記載	680 (57.38)		2 回	1181 (99.66)
病型	限局性	516 (43.54)	観察期間中の妊娠	なし	1176 (99.24)
	びまん性	644 (54.35)		あり	1 (0.08)
	その他	25 (2.11)		不明・未記載	8 (0.68)

表 3 本剤投与継続状況

安全性解析対象症例：1185 例 52 週を超えて継続：621 例 (52.41%)		中止症例数 (%)*
中止時期	～≤4 週	52 (9.22)
	4 週<～≤8 週	84 (14.89)
	8 週<～≤16 週	133 (23.58)
	16 週<～≤24 週	106 (18.79)
	24 週<～≤36 週	99 (17.55)
	36 週<～≤52 週	90 (15.96)
52 週以内に中止した症例		564 (47.59)

*：() 内は 52 週以内に中止した症例数に占める割合

表 4 投与終了・中止の理由

投与開始後 52 週以内に本剤の投与を終了または中止した理由	症例数 (%)
有害事象	141 (25.00)
調査途中から来院せず	95 (16.84)
患者の希望	79 (14.01)
後発医薬品への切替えのため	57 (10.11)
効果不十分	56 (9.93)
症状消失・軽快	38 (6.74)
その他	98 (17.38)
合計	564 (47.59)

表5 副作用発現状況 (1)

安全性解析対象症例数	1185	安全性解析対象症例数	1185
副作用発現症例数	739	副作用発現症例数	739
副作用発現割合	62.36%	副作用発現割合	62.36%
副作用発現件数	906	副作用発現件数	906
副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (発現割合)	副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	1 (0.08%)	胃腸障害	25 (2.11%)
インフルエンザ	1 (0.08%)	腹痛	7 (0.59%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.17%)	下腹部痛	6 (0.51%)
乳癌	1 (0.08%)	上腹部痛	1 (0.08%)
子宮平滑筋腫	1 (0.08%)	便秘	1 (0.08%)
血液およびリンパ系障害	55 (4.64%)	下痢	4 (0.34%)
貧血	53 (4.47%)	胃食道逆流性疾患	1 (0.08%)
鉄欠乏性貧血	2 (0.17%)	口唇腫脹	1 (0.08%)
精神障害	11 (0.93%)	悪心	7 (0.59%)
不安	1 (0.08%)	嘔吐	2 (0.17%)
抑うつ気分	1 (0.08%)	肝胆道系障害	1 (0.08%)
うつ病	2 (0.17%)	肝障害	1 (0.08%)
不眠症	3 (0.25%)	皮膚および皮下組織障害	6 (0.51%)
易刺激性	2 (0.17%)	脱毛症	2 (0.17%)
パニック障害	1 (0.08%)	接触皮膚炎	1 (0.08%)
無為	1 (0.08%)	湿疹	3 (0.25%)
抑うつ症状	3 (0.25%)	筋骨格系および結合組織障害	7 (0.59%)
神経系障害	30 (2.53%)	関節痛	2 (0.17%)
浮動性めまい	9 (0.76%)	背部痛	1 (0.08%)
頭痛	19 (1.60%)	筋痙縮	1 (0.08%)
片頭痛	2 (0.17%)	筋骨格硬直	2 (0.17%)
傾眠	2 (0.17%)	四肢不快感	1 (0.08%)
耳および迷路障害	2 (0.17%)	腎および尿路障害	1 (0.08%)
耳鳴	1 (0.08%)	頻尿	1 (0.08%)
突発性難聴	1 (0.08%)	生殖系および乳房障害	703 (59.32%)
心臓障害	3 (0.25%)	乳房痛	1 (0.08%)
動悸	3 (0.25%)	子宮頸管ポリープ	1 (0.08%)
血管障害	18 (1.52%)	月経困難症	1 (0.08%)
高血圧	3 (0.25%)	子宮内膜症	2 (0.17%)
低血圧	1 (0.08%)	閉経期症状	4 (0.34%)
深部静脈血栓症	1 (0.08%)	月経過多	3 (0.25%)
ほてり	12 (1.01%)	不正子宮出血	695 (58.65%)
四肢静脈血栓症	1 (0.08%)	消退出血	2 (0.17%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.08%)	腺筋症	1 (0.08%)
肺塞栓症	1 (0.08%)		

MedDRA/J version (23.1)

表 5 副作用発現状況 (2)

安全性解析対象症例数	1185	安全性解析対象症例数	1185
副作用発現症例数	739	副作用発現症例数	739
副作用発現割合	62.36%	副作用発現割合	62.36%
副作用発現件数	906	副作用発現件数	906
副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (発現割合)	副作用の種類	副作用の種類別 発現症例数 (発現割合)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (1.01%)	臨床検査	9 (0.76%)
悪寒	1 (0.08%)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.08%)
異常感	2 (0.17%)	ヘマトクリット減少	1 (0.08%)
倦怠感	5 (0.42%)	ヘモグロビン減少	1 (0.08%)
浮腫	3 (0.25%)	血小板数減少	1 (0.08%)
末梢性浮腫	1 (0.08%)	赤血球数減少	1 (0.08%)
		赤血球数増加	1 (0.08%)
		体重増加	3 (0.25%)
		血小板数増加	1 (0.08%)
		肝酵素上昇	1 (0.08%)

MedDRA/J version (23.1)

表 6 不正子宮出血関連事象、貧血関連事象の副作用発現状況

安全性解析 対象症例：1185 例	副作用 発現症例数 (%)	重篤な副作用 発現症例数	重症度別発現症例数				転帰 (副作用発現症例数に占める割合・%)		
			重度	中等度	軽度	不明・ 未記載	回復または 軽快	未回復	不明
不正出血関連事象	695 (58.65)	9	7	92	594	2	578 (83.17)	102 (14.68)	15 (2.16)
貧血関連事象	56 (4.73)	10	6	22	28	0	50 (89.29)	4 (7.14)	2 (3.57)

たは軽快であり、転帰が死亡の副作用は認められなかった。

2) 重点調査事項

①不正子宮出血および貧血の発現状況

不正子宮出血関連事象^a、貧血関連事象^bは、安全性解析対象症例 1185 例中、それぞれ 695 例 (58.65%)、56 例 (4.73%) に認められ、うち重篤な不正子宮出血関連事象が 9 例、重篤な貧血関連事象が 10 例 (重篤な不正子宮出血関連事象が発現した 9 例を含む) に認められた (表 6)。重症度別の不正子宮出血関連事象の発現割合は

軽度 50.13% (594/1185 例)、中等度 7.76% (92/1185 例)、重度 0.59% (7/1185 例) であった。また、重症度別の貧血関連事象の発現割合は軽度 2.36% (28/1185 例)、中等度 1.86% (22/1185 例)、重度 0.51% (6/1185 例) であった。

②不正子宮出血および貧血の発現時期

不正子宮出血および貧血について、投与開始日から初発副作用発現までの期間を表 7 に示す。不正子宮出血は、投与開始後 4 週以内の発現症例数が最も多く、以後漸減した。また、本調査では不正子宮出血が認められた症例のう

a: PT 「10027514 不正子宮出血」, 「10061178 性器出血」, 「10046788 子宮出血」, 「10046910 膣出血」に該当する事象とした。

b: PT 「10002034 貧血」, 「10082297 失血性貧血」, 「10022972 鉄欠乏性貧血」, 「10018884 ヘモグロビン減少」, 「10038153 赤血球数減少」, 「10018838 ヘマトクリット減少」に該当する事象とした。

ち、85.04% (591/695 例) の症例で投与 16 週以内に初回の不正子宮出血の発現が認められた。

③不正子宮出血に対する処置

不正子宮出血関連事象に対する本剤の処置の割合は、本剤の処置なし（継続）82.59% (574/695 例)，減量 0.14% (1/695 例)，休業 1.87% (13/695 例)，投与中止 15.40% (107/695 例) であった（表 8）。

不正子宮出血関連事象が発現した 695 例中、当該事象に対する本剤以外の処置（重複あり）として、止血剤投与が 19 例，ホルモン製剤投与が 16 例，鉄剤投与が 13 例，その他（輸血，手術，漢方投与等）が 9 例に行われた（表 9）。その転帰の多くが回復または軽快であったが、本

表 7 不正子宮出血，貧血の初発副作用の発現時期

初発副作用の発現時期	発現時期別の副作用発現症例数 (副作用発現症例数に占める割合)	
	不正子宮出血	貧血
～≦4 週	245 (35.25%)	8 (15.09%)
4 週<～≦8 週	183 (26.33%)	6 (11.32%)
8 週<～≦16 週	163 (23.45%)	17 (32.08%)
16 週<～≦24 週	44 (6.33%)	9 (16.98%)
24 週<～≦36 週	32 (4.60%)	8 (15.09%)
36 週<～≦52 週	19 (2.73%)	5 (9.43%)
52 週<～	7 (1.01%)	—
不明・未記載	2 (0.29%)	—
合計	695	53

MedDRA/J version (23.1)

表 8 不正子宮出血関連事象の副作用に対する処置別の転帰（本剤の処置）

転帰	不正出血関連事象に対する本剤の処置 (%)					
	なし（継続）	増量	減量	休業	投与中止	合計
回復	302 (52.61)	—	0 (0.00)	7 (53.85)	44 (41.12)	353
軽快	182 (31.71)	—	1 (100.00)	3 (23.08)	39 (36.45)	225
回復したが後遺症	0 (0.00)	—	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
未回復	76 (13.24)	—	0 (0.00)	3 (23.08)	23 (21.50)	102
死亡	0 (0.00)	—	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0
不明・未記載	14 (2.44)	—	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.93)	15
合計	574	0	1	13	107	695

各割合は本剤の処置ごとに『合計』を分母として算出した。

表 9 不正子宮出血関連事象の副作用に対する処置別の転帰（本剤以外の処置）

転帰	不正出血関連事象に対する本剤以外の処置 (%)			
	止血剤投与	鉄剤投与	ホルモン製剤 (GnRH 誘導体制剤, LEP 製剤等)	その他
回復	12 (63.16)	4 (30.77)	5 (31.25)	5 (55.56)
軽快	5 (26.32)	6 (46.15)	10 (62.50)	3 (33.33)
回復したが後遺症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
未回復	2 (10.53)	3 (23.08)	1 (6.25)	1 (11.11)
死亡	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
合計	19	13	16	9

各割合は本剤以外の処置ごとに『合計』を分母として算出した。

表 10 安全性解析対象症例における赤血球数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値の推移

項目	評価時期	症例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
赤血球数 (×10000/ μ L)	投与開始前	551	433.9	50.74	173	410.0	438.0	465.0	596
	4 週後	164	434.3	54.28	206	407.0	439.5	467.5	564
	8 週後	165	432.8	59.29	205	412.0	439.0	467.0	564
	16 週後	195	436.8	52.53	171	410.0	441.0	466.0	573
	24 週後	187	440.7	52.34	183	417.0	447.0	467.0	608
	36 週後	163	444.3	42.87	257	419.0	445.0	471.0	537
	52 週後	161	450.0	38.64	326	427.0	451.0	473.0	581
	最終評価時	551	443.0	50.21	171	419.0	446.0	471.0	608
ヘモグロビン値 (g/dL)	投与開始前	577	11.69	1.940	4.4	10.60	12.00	13.10	17.5
	4 週後	172	11.69	1.710	6.8	10.60	11.80	12.95	15.6
	8 週後	173	11.98	1.848	6.3	11.00	12.20	13.30	15.4
	16 週後	205	12.39	1.831	3.5	11.60	12.70	13.60	15.9
	24 週後	196	12.52	1.901	4.8	11.80	12.90	13.75	17.8
	36 週後	170	12.84	1.692	3.7	11.90	13.15	13.90	16.0
	52 週後	169	13.26	1.473	7.8	12.50	13.50	14.10	16.1
	最終評価時	577	12.76	1.731	3.5	12.00	13.00	13.90	17.8
ヘマトクリット値 (%)	投与開始前	554	36.63	4.900	14.0	33.60	37.40	40.00	51.7
	4 週後	165	36.54	4.466	20.2	34.20	36.90	39.50	46.2
	8 週後	166	37.05	5.277	21.3	34.60	38.10	40.40	49.7
	16 週後	196	38.21	4.567	16.8	36.05	38.80	41.10	48.0
	24 週後	187	38.18	5.067	15.9	35.80	39.00	41.50	54.5
	36 週後	164	39.11	4.211	15.5	36.90	39.70	42.20	47.0
	52 週後	161	40.27	3.660	28.2	38.80	40.70	42.20	49.0
	最終評価時	554	38.95	4.630	15.5	37.00	39.50	41.90	54.5

剤以外の処置がなかった症例での転帰も 83.02% (538/648 例) の症例で回復または軽快であった。

④血液学的検査(赤血球数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値)

安全性解析対象症例 1185 例のうち, 投与開始前後の血液学的検査に関する情報が得られた 577 例について, 観察期間中の赤血球数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値の推移を表 10 に示す。観察期間全体をとおして, いずれの項目も中央値・平均値ともに基準値内で推移した。また, 不正子宮出血関連事象の発症症例を対象とした場合においても, いずれの項目も中央値・平均値は基準値内で推移しており, そのヘモグロビン値の推移を図 2 に示す。

3) 特定の患者背景を有する患者における安全性

特定の患者背景を有する患者として, 小児(15 歳未満), 高齢者(65 歳以上), 妊産婦, 肝機能障害を有する患者, 腎機能障害を有する患者について分析を行った。本調査では小児, 高齢者の使用例は収集されなかった(表 2)ため, 以下, 妊産婦, 肝機能障害を有する患者, 腎機能障害を有する患者における結果を述べる。

安全性解析対象症例 1185 例中, 妊娠時の薬物曝露症例が 1 例(0.08%) 収集された。本症例では, 副作用の発現は認められず, 本剤投与開始後 50 日目に投与が中止された(中止理由: 妊娠したため)。

肝機能障害を有する患者は 4 例(0.34%) 収集された。そのうち 3 例(75.00%) に副作用が

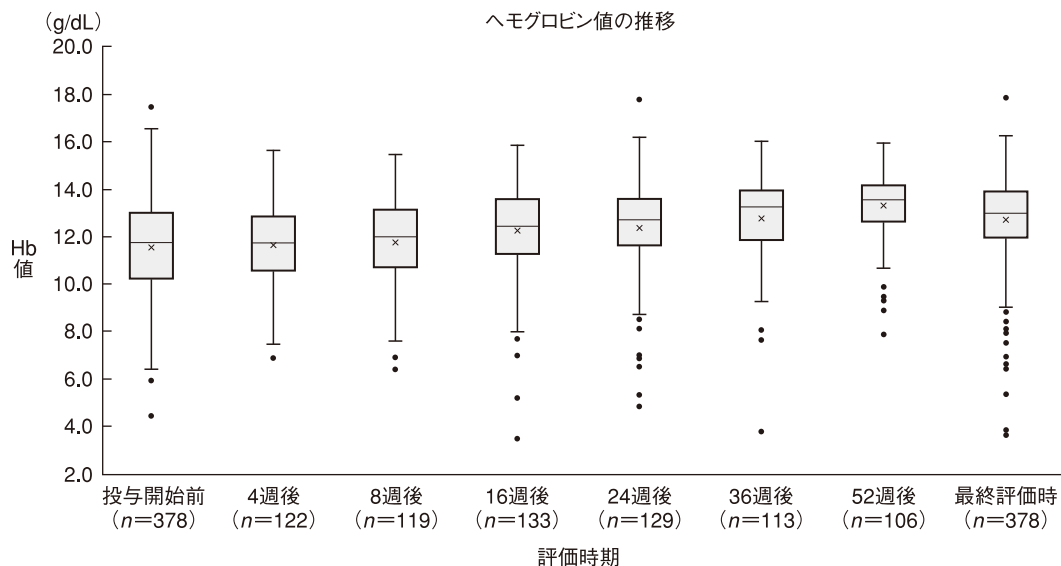


図2 不正子宮出血関連事象発現症例におけるヘモグロビン値の推移

認められ、副作用の種類は、いずれも不正子宮出血であった。重症度別では、軽度2例(50.00%)、中等度1例(25.00%)であり、重度の副作用は認められなかった。転帰は不明・未記載の1例を除き、いずれも回復であった。

腎機能障害を有する患者は7例(0.59%)収集された。そのうち6例(85.71%)に13件の副作用が認められ、その内訳は、不正子宮出血5例(71.43%)、貧血、ほてり、悪心、乳房痛、浮腫、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少各1例(14.29%)であった。重症度別では、中等度の不正子宮出血、貧血、悪心が各1例(14.29%)、軽度の不正子宮出血が4例(57.14%)、軽度のほてり、乳房痛、浮腫、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少が各1例(14.29%)であり、重度の副作用は認められなかった。転帰は不正子宮出血の未回復2例を除き、いずれも回復または軽快であった。

4 有効性

1) 子宮腺筋症による疼痛スコアの変化量の推移

有効性解析対象症例1182例のうち、投与開始前後の疼痛スコアが算出可能であった1097例

について、観察期間中の疼痛スコアの変化量の推移を表11に示す。投与開始16週後(OC)、52週後(OC)、最終評価時の疼痛スコアの変化量(平均値±標準偏差)は、それぞれ -1.9 ± 1.92 (725例)、 -2.3 ± 2.04 (545例)、 -2.0 ± 2.01 (1097例)であった。

①投与開始時の疼痛スコアが3点以上の集団

有効性解析対象症例1182例のうち、投与開始時の疼痛スコアが3点以上の集団は533例(45.09%)であり、そのうち投与開始前後の疼痛スコアが算出可能であった499例について、観察期間中の疼痛スコアの変化量の推移を表12に示す。投与開始16週後(OC)、52週後(OC)、最終評価時の疼痛スコアの変化量(平均値±標準偏差)は、それぞれ -3.4 ± 1.62 (331例)、 -4.1 ± 1.27 (263例)、 -3.5 ± 1.74 (499例)であった。

②投与開始時の疼痛スコアが2点以下の集団

有効性解析対象症例1182例のうち、投与開始時の疼痛スコアが2点以下の集団は647例(54.74%)であり、そのうち投与開始前後の疼痛スコアが算出可能であった598例について、観察期間中の疼痛スコアの変化量の推移を表13に示す。投与開始16週後(OC)、52週後

表 11 疼痛スコアの変化量の推移 (有効性解析対象症例全体)

評価時期	評価可能症例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側 95%信頼区間	
									下限値	上限値
4 週後	837	-1.4	1.71	-6	-2.0	-1.0	0.0	4	-1.5	-1.3
8 週後	647	-1.8	1.84	-6	-3.0	-2.0	0.0	4	-1.9	-1.6
16 週後	725	-1.9	1.92	-6	-3.0	-2.0	0.0	4	-2.0	-1.8
24 週後	645	-2.0	1.98	-6	-4.0	-2.0	0.0	5	-2.2	-1.9
36 週後	620	-2.2	2.02	-6	-4.0	-2.0	0.0	4	-2.4	-2.1
52 週後	545	-2.3	2.04	-6	-4.0	-2.0	0.0	4	-2.5	-2.2
最終評価時	1097	-2.0	2.01	-6	-4.0	-2.0	0.0	5	-2.1	-1.8

表 12 疼痛スコアの変化量の推移 (投与開始時の疼痛スコアが 3 点以上の集団)

評価時期	評価可能症例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側 95%信頼区間	
									下限値	上限値
4 週後	368	-2.6	1.75	-6	-4.0	-3.0	-1.0	2	-2.8	-2.4
8 週後	309	-3.1	1.71	-6	-4.0	-3.0	-2.0	2	-3.3	-2.9
16 週後	331	-3.4	1.62	-6	-5.0	-4.0	-3.0	1	-3.6	-3.3
24 週後	289	-3.8	1.45	-6	-5.0	-4.0	-3.0	1	-4.0	-3.6
36 週後	294	-4.0	1.33	-6	-5.0	-4.0	-3.0	0	-4.2	-3.8
52 週後	263	-4.1	1.27	-6	-5.0	-4.0	-3.0	0	-4.2	-3.9
最終評価時	499	-3.5	1.74	-6	-5.0	-4.0	-3.0	2	-3.7	-3.4

表 13 疼痛スコアの変化量の推移 (投与開始時の疼痛スコアが 2 点以下の集団)

評価時期	評価可能症例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側 95%信頼区間	
									下限値	上限値
4 週後	469	-0.5	0.91	-2	-1.0	0.0	0.0	4	-0.6	-0.4
8 週後	338	-0.6	0.88	-2	-1.0	0.0	0.0	4	-0.7	-0.5
16 週後	394	-0.6	0.99	-2	-1.0	0.0	0.0	4	-0.7	-0.5
24 週後	356	-0.6	0.96	-2	-1.0	0.0	0.0	5	-0.7	-0.5
36 週後	326	-0.7	0.96	-2	-2.0	0.0	0.0	4	-0.8	-0.6
52 週後	282	-0.7	0.98	-2	-2.0	0.0	0.0	4	-0.8	-0.6
最終評価時	598	-0.6	1.02	-2	-1.0	0.0	0.0	5	-0.7	-0.5

(OC), 最終評価時の疼痛スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は, それぞれ -0.6 ± 0.99 (394 例), -0.7 ± 0.98 (282 例), -0.6 ± 1.02 (598 例) であった。

また, 投与開始前後での疼痛スコアの推移に着目すると, 投与開始時の疼痛スコアが 2 点, 1 点の集団では, それぞれ 74.49% (146/196 例), 77.70% (115/148 例) の症例で最終評価時に疼

表 14 投与開始時から最終評価時の疼痛スコアの推移

	評価可能 症例数	最終評価時の疼痛スコア (%)							
		0	1	2	3	4	5	6	
投与開始時の 疼痛スコア	0	254	236 (92.91)	8 (3.15)	7 (2.76)	1 (0.39)	1 (0.39)	1 (0.39)	0 (0.00)
	1	148	115 (77.70)	28 (18.92)	4 (2.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.68)	0 (0.00)
	2	196	146 (74.49)	21 (10.71)	22 (11.22)	3 (1.53)	3 (1.53)	0 (0.00)	1 (0.51)
	3	106	72 (67.92)	13 (12.26)	11 (10.38)	4 (3.77)	4 (3.77)	2 (1.89)	0 (0.00)
	4	188	122 (64.89)	19 (10.11)	24 (12.77)	3 (1.60)	17 (9.04)	1 (0.53)	2 (1.06)
	5	115	78 (67.83)	13 (11.30)	8 (6.96)	5 (4.35)	3 (2.61)	5 (4.35)	3 (2.61)
	6	90	59 (65.56)	10 (11.11)	10 (11.11)	1 (1.11)	4 (4.44)	1 (1.11)	5 (5.56)

痛が消失した（表 14）。なお、投与開始時の疼痛スコアが 0 点の集団については、92.91% (236/254 例) の症例で最終評価時の疼痛スコアも 0 点であった。

III 考 察

子宮腺筋症患者を対象に本剤の使用実態下における安全性および有効性の検討を目的とした本調査では、初回処方時に子宮腺筋症以外の使用目的で本剤が投与された症例、初回処方日を含め以後 14 日以内に登録されなかった症例、ならびに過去において本剤または他のジェノゲスト製剤が投与されたことがある症例に該当した場合は登録違反症例として取り扱ったが、その他に登録に関する制限は行っておらず、日常診療下での使用実態が反映されているものと考えられた。

安全性解析対象症例 1185 例中、副作用は 739 例 (62.36%) に認められた。承認時までの子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験（前期第 II 相試験，後期第 II 相試験⁷⁾，第 III 相試験⁸⁾，長期投与試験⁹⁾ の 4 試験を指し、各成績は併合した。）における副作用発現割合は 98.42% (311/316 例)⁵⁾ であり、これと比較して本調査における副作用発現割合は低値であった。また、本調

査で認められた主な副作用は、不正子宮出血、貧血、頭痛、ほてりであり、いずれも子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験で認められた副作用であった。本調査では重篤な副作用が 15 例 (1.27%) に認められたが、後述する不正子宮出血、貧血を除き各事象は 1 例 (0.08%) ないし 2 例 (0.17%) の発現であり、確認できた転帰の多くは回復または軽快であったことから、特段の問題はないものと考えられた。なお、子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験では重篤な副作用の発現は認められていなかった。

本調査では以下の理由から不正子宮出血および貧血の発生状況を重点調査事項として検討した。

- ・本剤投与により発現する不正子宮出血は、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こと¹⁰⁾。
- ・不正子宮出血の副作用発現割合は、子宮内膜症患者を対象とした国内臨床試験（臨床薬理試験，前期第 II 相試験，後期第 II 相試験¹¹⁾，第 III 相非劣性試験¹²⁾，長期投与試験の 5 試験を指し、各成績は併合した。）において 60.61% (320/528 例)⁵⁾，子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験において 96.84% (306/

316例)といずれにおいても高頻度であったこと。

- ・「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能追加承認時まで、子宮内膜症患者を対象とした製造販売後調査や自発報告等において重度の貧血を伴う重篤な不正子宮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たこと。

承認時までの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の副作用発現割合は96.84% (306/316例)、重症度別の不正子宮出血の発現割合は、軽度92.09% (291/316例)、中等度4.75% (15/316例)、重度0% (0/316例)であり、本調査における不正子宮出血関連事象の副作用発現割合は58.65% (695/1185例)と承認時までの成績に比し低く、承認時と同様に重度は少なかった。また、臨床試験における貧血の副作用発現割合は3.48% (11/316例)であり、本調査における貧血関連事象の副作用発現割合4.73% (56/1185例)と大きく異ならなかった。

安全性解析対象症例1185例中、重篤な不正子宮出血関連事象が9例 (0.76%)、重篤な貧血関連事象が10例 (0.84%)、重篤な不正子宮出血関連事象が発現した9例を含む)に認められた。これらの重篤な不正子宮出血関連事象または貧血関連事象が発現した10例の患者背景を分析した結果、投与開始前の子宮の大きさは、手拳大6例、鷲卵大4例であり、実測値を入手できた9例での最大径の平均値、中央値は、それぞれ76.1 mm, 79.9 mmと子宮サイズが大きい傾向にあった。なお、本剤については、出血症状が増悪し、大量出血を起こすおそれがあるものとして、「高度の子宮腫大又は重度の貧血のある患者」への投与を禁忌に設定している。

不正子宮出血関連事象に対する処置について集計を行ったものの、その転帰の多くが回復または軽快であり、特定の処置による治療効果を見出すには至らなかった。

小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者といった特定の

背景を有する患者は、収集された症例が少なく評価は困難であるが、その中での分析において特筆すべき事項はなかった。

以上、使用成績調査において、副作用の発現状況、重点調査事項、特定の背景を有する患者への投与等の観点から本剤の安全性について検討した結果、承認時までの状況と比べ、臨床上の懸念となる事項は認められなかった。重篤な不正子宮出血、貧血については、すでに注意喚起を実施しているが、引き続き、患者背景を考慮した投与可否の判断や投与後の十分な観察といった適正な使用が必要と考えられる。

有効性解析対象症例1182例のうち、投与開始前後の疼痛スコアが算出可能であった1097例での最終評価時の疼痛スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は、 -2.0 ± 2.01 であった。一方、子宮腺筋症患者を対象とした第Ⅲ相試験での投与16週時 (LOCF)、長期投与試験での投与16週時 (OC)、52週時 (OC) の疼痛スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は、それぞれ $-3.8 \pm 1.9^{(8)}$ 、 $-3.3 \pm 1.8^{(5)}$ 、 $-3.8 \pm 1.5^{(9)}$ であり、いずれの評価時期と比べても本調査での疼痛スコアの変化量は小さかった。これは、臨床試験の対象が「疼痛スコアが3点以上の患者」に限られていたことに起因するものと考え、本調査の有効性解析対象症例を投与開始時の疼痛スコアが3点以上の集団と2点以下の集団に分け、それぞれ分析を行った。

その結果、投与開始時の疼痛スコアが3点以上の集団では、投与開始16週後 (OC)、52週後 (OC)、最終評価時のいずれの評価時期においても、疼痛スコアの変化量は上記2試験と同程度であった。投与開始時の疼痛スコアが2点以下の集団については、上述のとおり相当する患者が臨床試験に組み入れられておらず、臨床試験成績との比較はできないが、いずれの評価時期においても投与開始前後で疼痛スコアの減少が認められた。また投与開始前後の疼痛スコアの推移からも、本剤の有効性が認められたものと考えられた。

本調査では、投与開始時の疼痛スコアが2点

以下の集団，すなわち臨床試験で組み入れられなかった疼痛を有しない患者や普段から鎮痛剤が不要あるいは鎮痛剤のみでコントロールできる軽症例に相当する集団が，一定数収集されたことから，投与開始時の疼痛スコア別の患者背景因子を分析し，当該集団において本剤が投与された背景を考察することとした。

その結果，前治療薬として GnRH 製剤や LEP 製剤といったホルモン製剤を使用している患者の割合が，投与開始時の疼痛スコアが3点以上の集団では24.20% (129/533例)であるのに対し，投与開始時の疼痛スコアが2点以下の集団では49.61% (321/647例)と高かった。また，投与開始時の疼痛スコアが2点，1点，0点の各集団で，前治療薬にホルモン製剤を使用していた患者の割合は，それぞれ36.87% (80/217例)，37.18% (58/156)，66.79% (183/274例)であり，疼痛の程度が軽症なほど高かった。

上述のとおり，子宮腺筋症の治療に際して，妊孕性温存を希望する患者，子宮摘出術を望まない患者または手術が選択できない患者に対しては，子宮内膜症の治療に準じた薬剤によるホルモン療法が行われる。子宮内膜症の場合，疼痛の管理にはまず鎮痛剤 (NSAIDs) が投与され，鎮痛剤の効果が不十分な場合等は，本剤の「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能追加承認当時，第1選択として LEP 製剤または本剤が，第2選択として GnRH アゴニストまたはダナゾールが投与されており，血栓症のリスクの観点から LEP 製剤が使用しにくい40歳代の症例では本剤が有用な薬剤とされていた^{2,13,14})。また，GnRH アゴニストまたはダナゾールについては，エストロゲン低下作用による副作用の観点から使用期間の制限が設けられていた。そのため，本剤の効能追加承認後，本剤は子宮腺筋症に伴う疼痛に対する薬物治療の主な選択肢となり得ると考えられていた。したがって，疼痛スコアが低い患者で本剤が投与された要因の1つとして，このような本剤の臨床的位置づけを背景に GnRH 製剤や LEP 製剤といったホルモン製剤ですでに治療を開始していた患者が，本

剤での治療に切り替えた可能性が考えられた。

以上，使用成績調査の結果から，承認時までの状況と比べ，有効性に関して臨床上の懸念となる事項は認められなかった。

結 論

子宮腺筋症患者を対象に本剤の使用実態下における安全性および有効性の検討を目的として使用成績調査を実施した。安全性については，副作用の発現状況，重点調査事項 (不正子宮出血および貧血の発生状況)，特定の背景を有する患者への投与等の観点で検討し，特段の懸念は認められなかった。有効性については，子宮腺筋症患者を対象とした国内臨床試験の組み入れ基準に相当する投与開始時の疼痛スコアが3点以上の集団において，臨床試験と同程度の成績が示された。また，臨床試験に組み入れられなかった投与開始時の疼痛スコアが2点以下の集団も一定数収集され，この集団においても本剤の有効性が認められたものと考えられた。

以上，本調査において，承認時までの状況と比べ安全性および有効性に関して懸念となる事項は認められなかった。

【利益相反】 本調査および論文作成は持田製薬株式会社が行ったものであり，佐々野浩太，杉浦仁美，足立勇博，櫛谷千奈津は持田製薬株式会社の社員である。

【謝 辞】 本調査にご協力を賜り，貴重なデータをご提供いただきました全国の調査担当医師の方々に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) D. 子宮腺筋症. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗 (編). 新女性医学大系 39 産婦人科の良性腫瘍 子宮筋腫, 卵巢囊腫, 乳房腫瘍. 中山書店; 1999. p.201-22.
- 2) 子宮腺筋症. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗 (編). 新女性医学大系 19 子宮内膜症, 子宮腺筋症. 中山書店; 1999. p.273-303.
- 3) CQ217 子宮腺筋症の診断と治療は?. 公益社団法人日本産科婦人科学会, 公益社団法人日本産婦人科医会 (編). 産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編 2020. 公益社団法人日本産科婦人科学会;

2020. p.68-9.
- 4) 子宮腺筋症. 武谷雄二 (編). EBM を考えた産婦人科ガイドライン Update. 改訂第2版. メジカルビュー; 2006. p.50-1.
 - 5) 持田製薬株式会社. デイナゲスト錠 1 mg/デイナゲスト OD 錠 1 mg 医薬品インタビューフォーム. 2022年9月改訂 (改訂第12版). https://med.mochida.co.jp/interview/dng_n13n8.pdf (2023年1月30日閲覧).
 - 6) Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:114. e1-7.
 - 7) 大須賀譲, 渡邊学, 萩野篤司. ジエノゲストの子宮腺筋症患者における臨床評価: 多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応比較試験. *薬理と治療* 2017;45:907-20.
 - 8) Osuga Y, Fujimoto-Okabe H, Hagino A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2017;108:673-8.
 - 9) Osuga Y, Watanabe M, Hagino A. Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:1441-8.
 - 10) Irahara M, Harada T, Momoeda M, Tamaki Y. Hormonal and histological study on irregular genital bleeding in patients with endometriosis during treatment with dienogest, a novel progestational therapeutic agent. *Reprod Med Biol* 2007;6:223-8.
 - 11) 百枝幹雄, 武谷雄二, 寺川直樹, 麻生武志, 津谷喜一郎. ジエノゲストの子宮内膜症患者における用量反応試験: ランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験. *薬理と治療* 2007;35:769-83.
 - 12) 原田省, 百枝幹雄, 武谷雄二, 麻生武志, 福永仁夫, 萩野浩ほか. ジエノゲストの子宮内膜症患者に対する臨床評価: 酢酸ブセレリン点鼻薬を対照としたランダム化二重盲検多施設共同実薬対照並行群間比較試験(第Ⅲ相試験). *薬理と治療* 2008;36:129-40.
 - 13) 浅田弘法, 古谷正敬, 内田浩, 木挽貢慈. 子宮腺筋症の治療. *医学のあゆみ* 2007;223:49-54.
 - 14) CQ221 嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療は?. 公益社団法人日本産科婦人科学会, 公益社団法人日本産婦人科医会 (編). *産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編* 2014. 公益社団法人日本産科婦人科学会; 2014. p.94-6.

Drug Use Results Survey of Dienogest in the Treatment of Painful Symptoms Associated with Adenomyosis

Kota Sasano, Hitomi Sugiura, Takehiro Adachi and Chinatsu Kushiya

Pharmacovigilance Department, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

Background: Dienogest for the treatment of painful symptoms associated with adenomyosis was approved for domestic manufacturing and marketing in December 2016.

Objective: A survey was conducted to examine the safety and effectiveness of this drug under clinical conditions in patients with adenomyosis.

Method: Among patients with adenomyosis, those who newly started treatment with this drug were surveyed by the central registration method. They were observed for 52 weeks after the start of treatment. If the treatment was discontinued before 52 weeks, the study was terminated at that time.

Results: The incidence of adverse reactions among the 1185 patients included in the safety analysis was 62.36%, including metrorrhagia in 695 patients (58.65%), anemia in 53 patients (4.47%), headache in 19 patients (1.60%), and hot flashes in 12 patients (1.01%). Severe metrorrhagia- and anemia-related events were observed in 9 and 10 patients, respectively.

Of the 1182 patients included in the effectiveness analysis, the amount of change (mean \pm standard deviation) in the pain score at the final assessment was -3.5 ± 1.74 in 499 patients with a pain score of 3 or higher at the start of treatment, and -0.6 ± 1.02 in 598 patients with a pain score of 2 or lower at the start of treatment, revealing a decrease in the pain score.

Conclusion: The present survey demonstrated no safety or effectiveness concerns were observed as in clinical trials conducted prior to the marketing approval in Japan.

<2023年2月6日 受稿>