

薬事・食品衛生審議会
医薬品第一部会
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品コレクテム軟膏0.5%の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品ソリス点滴静注300 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品ルセンチス硝子体内注射液10 mg/mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題4 andexanet alfaを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題5 システアミン塩酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品ディナゲスト錠0.5 mgの製造販売承認について
- 議題2 条件付き早期承認制度の適用について
- 議題3 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題4 希少疾病用医薬品の指定の取消しについて
(バルプロ酸ナトリウム)
- 議題5 医療用医薬品の再審査結果について
(コンサータ錠18 mg、同錠27 mg及び同錠36 mg)
(フォルテオ皮下注キット600 µg)
(ジプレキサ筋注用10 mg)

4. その他

5. 閉会

令和元年10月25日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	コレクチム軟膏0.5%	日本たばこ産業㈱	製販	承認	デルゴシチニブ	アトピー性皮膚炎を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:非該当
2	審議	ソリス点滴静注300 mg	アレクシオンファーマ(同)	製販	一変	エクリズマブ (遺伝子組換え)	視神経脊髄炎スペクトラム障害(視神経脊髄炎を含む)の再発予防の効能・効果を追加とする新効能医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
3	審議	ルセンチス硝子体内注射液10 mg/mL	ノバルティスファーマ(㈱)	製販	一変	ラニズマブ (遺伝子組換え)	未熟児網膜症の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:劇薬 (指定済み)
1	報告	ディナゲスト錠0.5 mg	持田製薬㈱	製販	承認	ジェノゲスト	月経困難症を効能・効果とする新効能・新用量・剤形追加に係る医薬品	-	残余 (令和2年12月1日まで)	原体:非該当 製剤:非該当

申請者	販売名	新規/一部変更
日本たばこ産業 (株)	コレクチム軟膏 0.5%	新規承認
一般名	デルゴシチニブ	
効能・効果	アトピー性皮膚炎	
用法・用量	通常、成人には、1日2回、適量を患部に塗布する。なお、1回あたりの塗布量は5gまでとする。	
申請区分	医療用医薬品(1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
審査等経過	・承認申請(平成31年1月31日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	

概 要

【対象疾患】

- ・ アトピー性皮膚炎は、増悪と寛解を繰り返すそう痒のある湿疹を主病変とする疾患である。
- ・ アトピー性皮膚炎の基本的な薬物治療は外用療法とされており、ステロイド外用剤やタクロリムス軟膏が使用されている。ただし、ステロイド外用剤は、皮膚萎縮、毛細血管拡張、ステロイドざ瘡、ステロイド潮紅等の局所における副作用が知られており、顔面や頸部等への使用は、原則ミディアムクラス以下のステロイド外用剤を使用するよう推奨されている。また、タクロリムス軟膏は、灼熱感等の皮膚刺激性が知られており、血中への移行が高くなる可能性のあるびらんや潰瘍面には使用できない等の制約がある。

【開発の経緯】

- ・ 本剤は、ヤヌスキナーゼ(以下、「JAK」)ファミリーに対する阻害作用を有する軟膏である。
- ・ 申請者は、本剤がJAK/STAT経路の活性化を阻害し、各種サイトカイン刺激により誘発される免疫細胞及び炎症細胞の活性化を抑制することにより、アトピー性皮膚炎に対して効果を発揮することが期待できることから、開発に至った。

【作用機序・特徴】

- ・ 本剤は、アトピー性皮膚炎の治療薬として初のJAK阻害剤である(既存薬と異なる作用機序を有する)。
- ・ 本剤はJAKファミリーを阻害することで、各種サイトカインシグナル伝達を阻害し、サイトカイン刺激により誘発される免疫細胞及び炎症細胞の活性化を抑制する。

【類薬】〔製剤名(一般名)〕

アトピー性皮膚炎治療剤(作用機序は異なるが、同様の効能・効果を有する)

- ・ プロトピック軟膏0.1%(タクロリムス水和物)

外用副腎皮質ホルモン剤(作用機序は異なるが、同様の効能・効果を有し、本剤同様、顔に使用可)

- ・ リドメックスコーワ軟膏0.3%(プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル)
- ・ リンデロン-V軟膏0.12%(ベタメタゾン吉草酸エステル)

【海外の開発状況】

- 承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規/一部変更																								
アレクシオンフ アーマ (同)	ソリリス点滴静注 300 mg	一部変更																								
一般名	エクリズマブ (遺伝子組換え)																									
効能・効果	<p>1. 発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制</p> <p>2. 非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制</p> <p>3. 全身型重症筋無力症 (免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)</p> <p>4. 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防</p> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>																									
用法・用量	<p>発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制</p> <p>通常、成人には、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 600 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) から 1回 900 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。</p> <p>非典型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制</p> <p>通常、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、下記の用法・用量で点滴静注する。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>年齢又は体重</th> <th>導入期</th> <th>維持期</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>18 歳以上</td> <td>1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回</td> <td>初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td colspan="3">18 歳未満</td> </tr> <tr> <td>40 kg 以上</td> <td>1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回</td> <td>初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>30 kg 以上 40 kg 未満</td> <td>1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回</td> <td>初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>20 kg 以上 30 kg 未満</td> <td>1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回</td> <td>初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>10 kg 以上 20 kg 未満</td> <td>1 回 600 mg を週 1 回で計 1 回</td> <td>初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回</td> </tr> <tr> <td>5 kg 以上 10 kg 未満</td> <td>1 回 300 mg を週 1 回で計 1 回</td> <td>初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 3 週に 1 回</td> </tr> </tbody> </table> <p>全身型重症筋無力症 (免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る) 及び視神経脊髄炎スペクトラム障害 (視神経脊髄炎を含む) の再発予防</p> <p>通常、成人には、エクリズマブ (遺伝子組換え) として、1回 900 mg から投与を開始する。初回投与後、週 1 回の間隔で初回投与を含め合計 4 回点滴静注し、その 1 週間後 (初回投与から 4 週間後) から 1回 1200 mg を 2 週に 1 回の間隔で点滴静注する。</p> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>		年齢又は体重	導入期	維持期	18 歳以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回	18 歳未満			40 kg 以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回	30 kg 以上 40 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回	20 kg 以上 30 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回	10 kg 以上 20 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回	5 kg 以上 10 kg 未満	1 回 300 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 3 週に 1 回
年齢又は体重	導入期	維持期																								
18 歳以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回																								
18 歳未満																										
40 kg 以上	1 回 900 mg を週 1 回で計 4 回	初回投与 4 週間後から 1 回 1200 mg を 2 週に 1 回																								
30 kg 以上 40 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 900 mg を 2 週に 1 回																								
20 kg 以上 30 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 2 回	初回投与 2 週間後から 1 回 600 mg を 2 週に 1 回																								
10 kg 以上 20 kg 未満	1 回 600 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 2 週に 1 回																								
5 kg 以上 10 kg 未満	1 回 300 mg を週 1 回で計 1 回	初回投与 1 週間後から 1 回 300 mg を 3 週に 1 回																								
申請区分	医療用医薬品 1- (4) 新効能医薬品																									
再審査期間	10 年																									
審査等経過	・承認申請 (平成 31 年 3 月 8 日)																									
承認条件	<p>・RMP、全例調査</p> <p>・本剤の投与が、視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) の診断、治療に精通</p>																									

	し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関のもとで、髄膜炎菌感染症の診断、治療に精通した医師との連携を取った上でのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
そ の 他	希少疾病用医薬品（平成 26 年 11 月 20 日付薬食審査発 1120 第 1 号）

概 要	
【対象疾患】	<ul style="list-style-type: none"> ・ NMOSD は中枢神経系の自己免疫性炎症性脱髄疾患である。 ・ NMOSD の発症機序として、中枢神経に発現している水チャネルである AQP4 に対する自己抗体が陽性の場合と陰性の場合に大別される。陽性の場合、抗 AQP4 抗体が AQP4 に結合することで活性化される補体カスケードによりアストロサイトが破壊される疾患と考えられている一方、陰性の場合、病因の異なる様々な疾患が含まれると考えられており、発症機序は明確となっていない。 ・ NMOSD の典型的な臨床症状は重度の視神経炎又は横断性脊髄炎であり、さらに治療を行わない場合 1 年間に約 1 回の再発が認められると報告されており、再発を繰り返すことで神経障害が段階的に蓄積される。抗 AQP4 抗体陽性の患者については 417 カ月の観察期間において、18% の患者で永続的な視力障害が認められたこと、23% の患者で車椅子が必要となったこと及び 9% の患者で死亡したと報告されている。 ・ 本邦の患者数：患者数は約 4290 人（10 万人あたり 3.42 人）と推定されている（全国疫学調査による NMO 患者の疫学像、平成 25 年度厚生労働省研究報告書; 2014）。
【開発の経緯】	<ul style="list-style-type: none"> ・ 今般申請者は、有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。
【作用機序・特徴】	<ul style="list-style-type: none"> ・ ヒト補体である C5 に対して高い親和性を有するヒト化モノクローナル抗体である。 ・ NMOSD 患者における抗 AQP4 抗体を介した補体活性化によるアストロサイトの傷害に対し、本薬が補体 C5 の開裂を阻害することで、それに続く補体系の活性化による細胞傷害作用を抑制すると考えられている。 ・ NMOSD に係る効能・効果を有する初の医薬品である。
【類薬】〔製剤名（一般名）〕	<ul style="list-style-type: none"> ・ なし
【海外の開発状況】	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2019 年 8 月現在、本剤は米国、欧州等 50 の国又は地域で承認されている。 ・ NMOSD については、2019 年 6 月に米国で、2019 年 8 月に欧州で承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
ノバルティスファーマ(株)	ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL	一部変更
一般名	ラニビズマブ(遺伝子組換え)	
効能・効果	1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 3. 病的近視における脈絡膜新生血管 4. 糖尿病黄斑浮腫 5. <u>未熟児網膜症</u> (下線部追加)	
用法・用量	<p>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 ラニビズマブ(遺伝子組換え)として0.5 mg (0.05 mL)を1カ月毎に連続3カ月間(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1カ月以上の間隔をあけること。</p> <p>網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫 ラニビズマブ(遺伝子組換え)として1回あたり0.5 mg (0.05 mL)を硝子体内投与する。投与間隔は、1カ月以上あけること。</p> <p><u>未熟児網膜症</u> <u>ラニビズマブ(遺伝子組換え)として1回、0.2 mg (0.02 mL)を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1カ月以上の間隔をあけること。</u> (下線部追加)</p>	
申請区分	1-(4)新効能医薬品、1-(6)新用量医薬品	
再審査期間	10年	
審査等経過	・承認申請(平成31年3月13日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	・希少疾病用医薬品(平成31年3月4日付け薬生薬審発0304第1号)	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・未熟児網膜症(以下、「ROP」)は、未熟性に起因した発達途上の網膜血管が血管内皮細胞増殖因子(以下、「VEGF」)の過剰産生により異常に増殖する疾患であり、異常な新生血管及び線維血管増殖組織が進展することで、網膜剥離等を経て重篤な視力低下又は失明に至る場合がある。 ・ROPに対する標準的な治療法はレーザー光凝固療法であるが、レーザー光凝固療法では、十分な有効性が得られない患者が存在すること、施術に伴う全身麻酔等の使用に伴う身体的負担が生じること等から、レーザー光凝固療法よりも高い有効性を示し、身体的負担等の少ない、新しい治療法が望まれている。 ・本邦におけるROPの患者数は、1996年から2014年までの政府統計による患者調査によると、

年間 1~2 千人で推移している。
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本邦において、ラニビズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）の硝子体内注射液であるルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL（以下、「本剤」）は、2009 年 1 月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」、2013 年 8 月に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」及び「病的近視における脈絡膜新生血管」、並びに 2014 年 2 月に「糖尿病黄斑浮腫」を効能・効果として承認されている。
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬は、VEGF に対する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の抗原結合性断片である。 ・ROP の発症には VEGF の関与が示唆されており、本薬は VEGF により誘発される血管内皮細胞の増殖や血管透過性の亢進を阻害することにより、ROP を改善するものと考えられる。
<p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特になし
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ROP については、2019 年 9 月に欧州で承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
持田製薬(株)	ダイナゲスト錠 0.5 mg	新規
一般名	ジエノゲスト	
効能・効果	月経困難症	
用法・用量	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。	
申請区分	1-(4)新効能医薬品、1-(6)新用量医薬品、 1-(8の2)剤形追加に係る医薬品(再審査期間中でないもの)	
再審査期間	残余期間(令和2年12月1日まで)	
審査等経過	・承認申請(平成31年1月29日)	
承認条件	・RMP	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> 月経困難症は、月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状と定義され、下腹部痛及び腰痛を主とした症候群である。子宮筋腫、子宮内膜症等の器質的な疾患を背景とした器質性月経困難症と、そのような器質的な疾患が否定される機能性月経困難症に大別され、薬物療法としては非ステロイド系消炎鎮痛剤、低用量エストロゲン・プロゲスチン製剤及びレボノルゲストレル放出子宮内システムが推奨されている。
<p>【開発の経緯・作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本邦において、既にジエノゲストの1mg錠が2007年に「子宮内膜症」、2016年に「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」の効能・効果で承認されている。 プロゲステロン受容体を介する卵巣機能抑制作用及び子宮内膜細胞増殖抑制作用により、プロスタグランジン産生を抑制することで、下腹部痛や腰痛等の疼痛を改善する。
<p>【類薬】〔製剤名(一般名)〕</p> <p>LEP製剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ルナベル配合錠LD及び同配合錠ULD(ソルエチステロン/エチニルエストラジオール) ヤーズ配合錠及びヤーズフレックス配合錠(ドロスピレノン/エチニルエストラジオール) <p>LNG-IUS</p> <ul style="list-style-type: none"> ミレーナ52mg(レボノルゲストレル放出子宮内システム)
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> 2019年9月現在106の国又は地域で子宮内膜症の適応で承認を取得しているが、月経困難症の効能・効果で承認されている国はない。

希少疾病用医薬品の概要

名 称	andexanet alfa (INN)
申 請 者	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
予定される効能・効果	直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和
疾 病 の 概 要	活性型血液凝固第 X 因子（以下、「FXa」）阻害薬は、抗凝固薬の一種であり、本邦では、経口投与が可能な FXa 阻害薬としてアピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバントシル酸塩水和物（以下、「エドキサバン」）が製造販売されている。抗凝固療法中に出血性合併症が発現した場合、抗凝固薬の薬理作用に起因する増悪を避けることは難しい。
○希少疾病用医薬品の指定条件	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・ 各 FXa 阻害薬（アピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバン）を服用している全患者数と、大出血の発現率が最も高い対象疾患である非弁膜症性心房細動の患者における大出血の発現率を掛け合わせることで、年間対象患者数は 39,630 人と推定される。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在、本邦では、FXa 阻害薬の特異的な中和剤は存在しない。 ・ andexanet alfa（以下、「本薬」）は、遺伝子組換え不活性型ヒト第 FXa 因子であり、FXa 阻害薬の抗凝固作用を無効化し、抗凝固状態から急速に回復させることが期待される。海外では、ガイドラインにおいて、本薬が有用となり得る旨記載されている。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考える。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 海外において、本薬の有効性が認められた。試験の中間成績等に基づき、本薬は、米国で 2018 年 5 月、欧州で 2019 年 4 月に、承認されている。 <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</p>

希少疾病用医薬品の概要

名 称	システアミン塩酸塩
申 請 者	マイラン EPD 合同会社
予定される効能・効果	シスチン症における角膜シスチン結晶の溶解
疾 病 の 概 要	シスチン症は、ライソゾーム病の一種として知られ、シスチノシン（ライソゾーム膜上のトランスポーター）をコードする遺伝子 <i>CTNS</i> の変異が原因となり、シスチノシンの排出能の低下、ライソゾームでのシスチンの蓄積及びシスチンの結晶化により、各種の臓器障害が引き起こされる疾病である。シスチン症には腎障害型、中間型、非腎型の3つの病型が存在する。角膜中のシスチン蓄積は病型によらず認められ、初期段階では無症状であるものの、進行することで羞明を引き起こす (Surv Ophthalmol 2007; 52: 97-105)。羞明は重症化することで、室内照明環境下でも開眼を維持することが困難となる場合やこれに伴い重度の眼瞼痙攣等が発現する場合もあり、患者の日常生活及び QOL に大きな影響を与える (Arch Ophthalmol 1986; 104: 706-11 等)。
○希少疾病用医薬品の指定条件	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。 2. 医療上、特に必要性が高いこと。 3. 開発の可能性が高いこと。 	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> ・シスチン症は、指定難病「ライソゾーム病」に該当する。 ・本邦でのシスチン症の総患者数は、約3~10人と推定されている。 <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> ・国内外において、システアミン酒石酸塩を含有する経口製剤が腎性シスチン症の治療薬として承認されているものの、角膜は無血管組織であり、当該製剤では角膜中のシスチン蓄積に伴う症状の改善は期待できず (The Journals of Pediatrics 2016; 183S: S19-21 等)、他の治療法もない。 ・海外においては、シスチン症患者におけるシスチン結晶の蓄積に対して、システアミン塩酸塩を含有する点眼剤が承認されているが、本邦では承認されていない。 <p>以上より、医療上の必要性は高いと考える。</p>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> ・2017年1月に欧州において承認されている。 ・本邦では、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした試験が実施される予定である。 <p>以上より、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第一部会】

	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(29薬)第399号	バルプロ酸ナトリウム	脊髄性筋萎縮症	興和株式会社	平成29年3月24日

令和元年10月25日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	① コンサータ錠18mg ② コンサータ錠27mg ③ コンサータ錠36mg	ヤンセンファーマ株式会社	メチルフェニデート塩酸塩	注意欠陥／多動性障害（AD/HD）	(1) ①②平成19年10月26日（小児AD/HD） (2) ①②平成25年12月20日（成人AD/HD） (3) ③平成26年1月17日（剤形追加） （下線部：今回の再審査対象）	(1) 4年 (2) 4年（平成25年12月20日～平成29年12月19日） (3) 4年（平成26年1月17日～平成30年1月16日） （下線部：今回の再審査対象）	カテゴリー1	—
2	フォルテオ皮下注キット600μg	日本イーライリリー株式会社	テリパラチド（遺伝子組換え）	骨折の危険性の高い骨粗鬆症	1. 平成22年7月23日 2. 平成23年5月20日（用法・用量の変更）	1. 8年 2. 1.の残余期間（平成23年5月20日～平成30年7月22日）	カテゴリー1	—
3	ジプレキサ筋注用10mg	日本イーライリリー株式会社	オランザピン	通常、成人にはオランザピンとして1回10mgを筋肉内注射する。効果不十分な場合には、1回10mgまでを追加投与できるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め1日2回までとすること。年齢、症状に応じて減量を考慮すること。	平成24年9月28日	6年	カテゴリー1	—

日本標準商品分類番号
872499

貯法：室温保存
有効期間：3年

月経困難症治療剤
ジェノゲスト
処方箋医薬品[Ⓐ]

ディナゲスト錠0.5mg

DINAGEST Tablets 0.5mg

承認番号	
販売開始	—

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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。〕〔8.1 参照〕
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔7.、9.5 参照〕
- 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。〕〔8.4、11.1.1、17.1.1 参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 ジェノゲスト 0.5mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、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

3.2 製剤の性状

性状	白色のフィルムコーティング錠
外形 (mm)	
重量 (mg)	106

4. 効能又は効果

月経困難症

6. 用法及び用量

通常、成人にはジェノゲストとして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。

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。〔2.2、9.5 参照〕

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与に際しては、器質的疾患を伴う患者では、器質的疾患の類似疾患（悪性腫瘍等）との鑑別に留意し、投与中に腫瘍が増大したり、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。〔2.1 参照〕
- 8.2 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。

- 8.3 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。
- 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。〔2.4、11.1.1 参照〕

・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[Ⓐ]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。

- 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。
 - ・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。
 - ・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。
- 8.6 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。

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。
 - 9.1.2 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。

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、ジェノゲストを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⁾。[9.7 参照]

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。

9.3 肝機能障害患者

代謝能の低下により、本剤の作用が増強することがある。重度の肝機能障害患者は臨床試験では除外されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット、ウサギ)において、受胎障害、胚死亡率の増加及び流産等が認められている。[2.2、7. 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[9.1.3 参照]

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

10.2 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(イトラナゾール、フルコナゾール等) [16.7.1 参照]	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C _{max} 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。
卵胞ホルモン含有製剤 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。	エストロゲン依存性の疾患については、卵胞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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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。[2.4、8.4 参照]

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。

11.2 その他の副作用

	3%以上	3%未満	頻度不明
低エストロゲン症状	頭痛	ほてり、めまい、不眠、動悸	不安、抑うつ、発汗
子宮	不正出血(93.8%)		腹痛
乳房	乳房緊満感	乳房痛	乳汁分泌
皮膚	外陰部かぶれ・かゆみ ^(注)	ざ瘡、脱毛	皮膚乾燥
精神神経系	傾眠	いらいら感、しびれ感	片頭痛
過敏症		発疹等	そう痒感
肝臓	AST・ALT・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、便秘、胃部不快感、下痢、口内炎	腹部膨満感、嘔吐
血液		貧血、白血球減少	
筋骨格系		関節痛	背部痛、肩こり、骨塩量低下
その他	倦怠感	浮腫、耳鳴、体重増加	疲労、発熱、血糖値上昇、コレステロール上昇

注) 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人女性にジェノゲスト0.5mg、1mg、2mgを絶食単回経口投与^(注)したときのジェノゲスト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)

16.1.2 反復投与

健康成人女性にジェノゲスト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^(注1)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)}。ジェノゲスト0.5mgを1日2回反復経口投与したときのジェノゲストの薬物動態パラメータは以下のとおりである³⁾。

反復投与時(0.5mg×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 ^(注2) (ng・hr/mL)
1回目	12.4±0.4	2.3±1.0	8.82±1.48	166.5±39.5
11回目	22.3±4.9	2.3±0.5	9.97±3.21	187.4±47.2

(Mean±S.D., n=6)

注2) 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。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人女性にジェノゲスト0.5mg、1mg、2mgを単回経口投与^(注1)したとき、摂食による吸収の遅延は認められるものの、吸収率及び消失速度には影響せず、食事の影響は少ないと考えられた²⁻⁴⁾。

絶食下及び非絶食下の薬物動態パラメータ(0.5mg)

投与条件	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2β} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
絶食下	17.5±2.2	0.9±0.2	7.06±1.00	154.9±34.2
非絶食下	12.4±0.4	2.3±1.0	8.82±1.48	166.5±39.5

(Mean±S.D., n=6)

16.2.2 生物学的利用率

健康成人男性20例にジェノゲスト2mgを絶食単回経口投与(錠剤)及び静脈内投与^(注1)したとき、生物学的利用率は90.55%であった⁵⁾(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人女性6例にジェノゲスト0.5mgを絶食単回経口投与したときのみかけの分布容積(V_{dβ}/F)は、33.79Lであった²⁾。

16.3.2 血漿蛋白結合率

健康成人女性の血漿を用いたin vitro試験におけるジェノゲスト(100ng/mL)の蛋白結合率は94.5%であった⁶⁾。結合蛋白質は主にアルブミンと考えられた⁷⁾。

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験の結果より、ジェノゲストの代謝には、主にCYP3A4が関与すると考えられた^{8,9)}。また、健康成人女性6例にジェノゲスト2mgを1日2回、計11回(6日間)反復経口投与^(注1)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、ジェノゲストはCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4活性をほとんど阻害しなかった^{10,11)}。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人女性6例にジェノゲスト2mgを絶食単回経口投与^(注1)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⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 クラリスロマイシン

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、ジェノゲスト1mg^(注1)とクラリスロマイシン200mgを1回併用したとき、ジェノゲストのCmax及びAUC_{0-∞}はジェノゲスト1mg単独投与時に比し、それぞれ1.20倍、1.86倍に上昇した¹²⁾。[10.2 参照]

注1) 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

月経困難症患者94例(平均32.8歳、21~47歳)を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験(本剤1mg/日、12週間投与)では、「子宮体部の最大径が10cm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。

有効性の評価には、疼痛の程度及び鎮痛剤の使用状況を指標とした月経困難症スコア¹³⁾を用いた。その結果、「投与12週時の月経困難症スコアのベースラインからの変化量(LOCF)」において、本剤1mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示された。

副作用発現頻度は、93.6%(44/47例)であった。主な副作用は、不正出血93.6%(44/47例)であった¹⁴⁾。[2.4 参照]

月経困難症スコア¹³⁾

項目	程度	内容	スコア
疼痛の程度	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	調査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	調査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	調査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

投与12週時の月経困難症スコアのベースラインからの変化量(FAS: LOCF)

	プラセボ群(47例)	本剤1mg/日群(47例)
ベースライン ^{a)}	4.6±1.1	4.3±1.0
投与12週時 ^{a)}	3.6±1.7	1.0±1.5
変化量 ^{a)}	-1.0±1.8	-3.3±1.6
変化量 ^{b),c)}	-1.0 [-1.4, -0.5]	-3.4 [-3.8, -2.9]
変化量のプラセボ群との差 ^{b),c)}	-2.4 [-3.1, -1.8]	
p値 ^{a)}	<0.001	

a) 平均値±標準偏差

b) 調整済み平均値 [両側95%信頼区間]

c) 投与群及び診断分類(機能的月経困難症、器質的月経困難症)を説明変数、投与前の月経困難症スコアを共変数とした共分散分析

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ジェノゲスト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月経困難症に対する有効性を示すと考えられる。

18.2 ステロイドホルモン受容体に対する作用

18.2.1 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¹⁹⁻¹⁸⁾。

18.2.2 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¹⁹⁻²¹⁾。一方、アンドロゲン作用²²⁾、グルココルチコイド作用²³⁾及びミネラルコルチコイド作用²⁴⁾は示さなかった。

18.3 卵巣機能抑制作用

18.3.1 健康成人女性

健康成人女性にジエノゲスト1日2mgを2回に分けて21日間経口投与²⁵⁾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²⁵⁾。

18.3.2 月経困難症患者

月経困難症患者にジエノゲスト1日0.5~2mg又はプラセボを2回に分けて12週間経口投与²⁶⁾した。1mg/日群における投与3週時の血清中プロゲステロン濃度は、プラセボ群に比し有意に低下し(Wilcoxon 2標本検定、 $p < 0.05$)、1日1mg投与時の排卵抑制作用が示唆された²⁶⁾。

18.4 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²⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「1日1mgを2回に分けて経口投与」である。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ジエノゲスト (Dienogest)

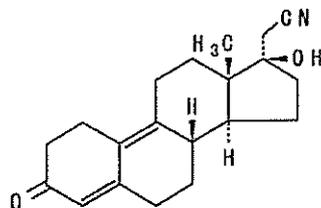
化学名：17-Hydroxy-3-oxo-19- α -pregna-4,9-diene-21-nitrile

分子式： $C_{20}H_{28}NO_2$

分子量：311.42

性状：白色~微黄白色の結晶性の粉末である。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、水にはほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：210~218°C

20. 取扱い上の注意

PTPシートからの取り出し後は、遮光して保存すること。

22. 包装

PTP：140錠(14錠×10)

23. 主要文献

- 1) Ebert, A.D. et al. : J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2017 ; 30 (5) : 560-567
- 2) 持田製薬社内資料：第I相試験-単回投与試験-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.3)
- 3) 持田製薬社内資料：第I相試験-反復投与試験-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.3)

- 4) 持田製薬社内資料：第I相試験-反復投与追加試験-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.3)
- 5) 持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験-健康成人男性における生物学的利用率の検討-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.1)
- 6) 持田製薬社内資料：薬物動態試験-ヒト血漿たん白結合(1)-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.4)
- 7) 持田製薬社内資料：薬物動態試験-ヒト血漿たん白結合(2)-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2)
- 8) 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)-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.5)
- 9) 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)-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.5)
- 10) 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)-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.7)
- 11) 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)-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.7)
- 12) 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-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.4)
- 13) Harada, T. et al. : Fertil. Steril. 2008 ; 90 (5) : 1583-1588
- 14) 持田製薬社内資料：第III相試験-月経困難症患者における有効性および安全性の検討-(20YY年MM月DD日承認、CTD 2.7.6.2)
- 15) 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-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.2)
- 16) 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-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.2)
- 17) 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-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.2)
- 18) 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-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.2)
- 19) 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-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.2)
- 20) 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-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.2)
- 21) 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(McPhail試験)-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.2)
- 22) 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-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.3)
- 23) 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-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.3)
- 24) 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-(ダイナゲスト錠1mg、2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.3)
- 25) 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－（ディナゲスト錠 1mg、2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.6.5）

- 26) 持田製薬社内資料：第 II 相試験－機能性月経困難症患者における有効性及び安全性の検討－（20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.6.1）
- 27) 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－（ディナゲスト錠 1mg、2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 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