

月の女神「子宮内膜症治療薬ディナゲスト®錠1mg」

持田製薬株式会社 医薬開発部 水島 誠一 開発研究所 甲木由紀夫

ディナゲスト®（一般名：ジエノゲスト）は、プロゲステロン受容体に対して高い選択性を有する合成プロゲステロン製剤です。ディナゲスト（Dinag-est）という名前は、ギリシャ神話の「月の女神（ダイアナ；Diana）」と「合成プロゲステロン（ゲスターゲン；gestagen）」を組み合わせて命名されたものです。2008年1月、子宮内膜症を適応症として世界に先駆けて日本で発売いたしました。開発の経緯について紹介させていただきます。

■【ディナゲスト®の発見】

ディナゲスト®は旧東ドイツのイエナファーム社（現在、バイエルグループ）で合成された物質です。当時はウサギに様々な物質を経口投与し、ウサギ子宮への生物学的効果を指標にしたスクリーニングを行っていました。ディナゲスト®はその過程で強いプロゲステロン活性を示す物質として見出されました。ところが、インビトロ測定系での活性は、天然のプロゲステロンの約10分の1でした。ディナゲスト®は経口投与後の血中への移行率が高く、少量の経口投与で作用を発揮していることがわかりました。現在、主流となっているインビトロ測定系での薬剤スクリーニングを用いていたら、ディナゲスト®は見出されていなかったかもしれません。

当時、普及していた合成プロゲステロン製剤はその多くがプロゲステロン活性のほかに強いアンドロゲン作用やコルチコイド作用を併せて持っており、それが体重増加や浮腫などの副作用の一因となっていました。ディナゲスト®は、プロゲステロン受容体が高い選択性を有し、アンドロゲン作用やコルチコイド作用がほとんどなく副作用の少ないプロゲステロン製剤としての期待が高まりました。また、ディナゲスト®は化学構造デザインの工夫により、肝臓に与える影響が軽減されました。

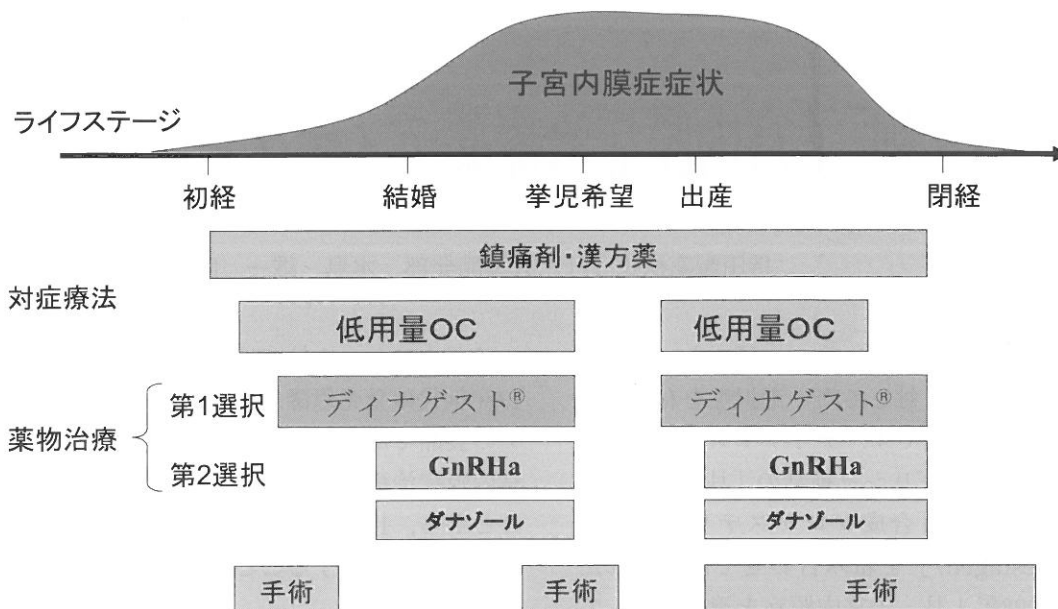
イエナファーム社では本剤を経口避妊薬に配合し1980年代の発売以降、現在もドイツではトップシェアの製品であり続けています。さらに、単剤での子宮内膜症治療薬としての可能性が臨床で見出されたことから、1990年代になって持田製薬が日本に導入して開発に着手することとなりました。

■【ディナゲスト®国内導入後の基礎研究】

基礎研究で苦労したのは、実験動物の選定でした。子宮内膜症の発症は月経周期と密接な関係を持っていることから月経と関連付けて薬理作用を解析する必要がありましたが、月経は人間とサルに特有の生命現象ですので、基礎研究に通常用いられるマウスやラットだけではすべての実験ができませんでした。そこで、サルを用いて実験を行いました。とくに大きな問題もなく基礎試験は終了し、臨床試験を開始しました。ところが臨床段階になって、ディナゲスト®の副作用として不正出血がでることが報告されました。そのため不正出血がおこる機序の解明や対策を求められましたが、サルにディナゲスト®を投与しても不正出血がおきなかったのです。その後の研究の進展や臨床試験の結果から、今でこそ不正出血はディナゲスト®の活性本体であるプロゲステロン作用によるもので、世界中で使用されているプロゲステロン製剤に共通の事象と理解されていますが、人間に近いサルでさえ不正出血はおこらなかったため、人間特有の副作用に当時の臨床試験の関係者は大いに悩みました。

■【ディナゲスト®の臨床試験】

当時、国内では子宮内膜症に対する主な薬剤治療はゴナドトロピン放出ホルモン刺激剤（GnRHa製剤）でした。GnRHa製剤は子宮内膜症にとっても高い効果を示します。プロゲステロン製剤は欧州では



※OC : Oral Contraceptives (経口避妊薬)

図1 子宮内膜症に対する治療法の選択とタイミング

(百枝 幹雄 Prog Med 2008 ; 28(1)を改変)

子宮内膜症の治療薬としてとてもポピュラーでしたが、国内ではプロゲステロン製剤はあまり使用されておらず、どちらかという古いクラスの薬剤だと思われていました。そのため、臨床試験開始当時は、なぜ今頃になってプロゲステロン製剤の開発を行っているのかとの質問をよく受けました。臨床試験が進むにつれ、ディナゲスト®の薬剤プロファイルが明らかになってきました。子宮内膜症は、根治が困難で再発を繰り返す慢性疾患であることから、長期間にわたり薬剤治療を必要とします。そのため患者の症状に応じて、様々な特徴をもった薬剤を使い分ける必要があります。ディナゲスト®は、GnRHa製剤と同程度の有効性を示すことや、他の子宮内膜症治療薬では困難な長期間投与が可能な薬剤であることがわかってきましたので、子宮内膜症の患者にとって新たな薬剤の選択肢になり得ます(図1)。

とくに臨床試験に参加した患者を対象とした満足度調査の結果、とても高い支持が得られていることがわかりましたので、自信を持って開発を進めることができました。

■【ディナゲスト®の育薬】

開発を開始してから10年以上の年月を経て、ディナゲスト®を臨床現場に提供することができました。苦労を重ねながらも今日に至ることができたのは、臨床試験に参加いただいた関係者の方々のご協力、ご努力に負うところが大きいと思います。まだ発売から1年を経過したばかりの新参者です。今後より多くの患者さんの信頼に応え、多くの先生方に本剤の特徴を理解していただきながら育薬に励んで参りたいと思います。