

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

子宮内膜症・乳腺症治療剤

処方せん医薬品

ボンゾール[®]錠100mg

子宮内膜症治療剤

処方せん医薬品

ボンゾール[®]錠200mg

BONZOL[®] tablets 100mg, 200mg

剤形	フィルムコーティング錠	
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）	
規格・含量	ボンゾール錠 100mg：1錠中 ダナゾール 100mg 含有 ボンゾール錠 200mg：1錠中 ダナゾール 200mg 含有	
一般名	和名：ダナゾール 洋名：Danazol	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	ボンゾール錠 100mg	製造販売承認年月日：1995年8月18日 薬価基準収載年月日：1996年7月5日 発売年月日：1996年9月5日
	ボンゾール錠 200mg	製造販売承認年月日：1995年8月18日 薬価基準収載年月日：1996年7月5日 発売年月日：1996年9月5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社 提携：sanofi aventis	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/	

本IFは2010年1月改訂ボンゾール錠100mg並びに2010年1月改訂ボンゾール錠200mgの添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 8
2. 一般名…………… 8
3. 構造式又は示性式…………… 8
4. 分子式及び分子量…………… 8
5. 化学名(命名法) …… 9
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 9
7. CAS 登録番号…………… 9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 10
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 11
3. 有効成分の確認試験法…………… 11
4. 有効成分の定量法…………… 11

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 12
2. 製剤の組成…………… 12
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 13
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 13
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 14
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 14
7. 溶出性…………… 14
8. 生物学的試験法…………… 15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 15
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 15
11. 力価…………… 15
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 15
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 15
14. その他…………… 15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 16
2. 用法及び用量…………… 16
3. 臨床成績…………… 16

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 23
2. 薬理作用…………… 23

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 25
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 26
3. 吸収…………… 27
4. 分布…………… 27
5. 代謝…………… 28
6. 排泄…………… 29
7. 透析等による除去率…………… 29

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 30
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 31
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 31
5. 慎重投与内容とその理由…………… 31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 32
7. 相互作用…………… 33
8. 副作用…………… 34
9. 高齢者への投与…………… 44
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 44
11. 小児等への投与…………… 44
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 44
13. 過量投与…………… 44
14. 適用上の注意…………… 45
15. その他の注意…………… 45

16. その他	45
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	46
2. 毒性試験	48

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	50
2. 有効期間又は使用期限	50
3. 貯法・保存条件	50
4. 薬剤取扱い上の注意点	50
5. 承認条件等	50
6. 包装	50
7. 容器の材質	50
8. 同一成分・同効薬	51
9. 国際誕生年月日	51
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51
11. 薬価基準収載年月日	51
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	51
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	51
14. 再審査期間	52
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
16. 各種コード	52
17. 保険給付上の注意	52

X I. 文献

1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	53

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	55
2. 海外における臨床支援情報	57

X III. 備考

その他の関連資料	59
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

開発国・開発会社名：アメリカ・Sterling-Winthrop

開発経緯：ダナゾールは1958年、Sterling-WinthropのMansonらにより合成された。

1962年からSterling-WinthropのPottsにより薬理スクリーニングが続けられ、ダナゾールに強力な抗ゴナドトロピン作用のあることが幼若去勢ラット(血中LH、FSHの上昇を抑制)、一側性卵巣切除ラット(代償性の卵巣肥大を抑制)、及び雌ザル(月経を抑制)による実験等から発見された。その後、1971年Greenblattらによって子宮内膜症に臨床応用された。

一方ダナゾールの臨床研究に乳房のしこりや乳房痛に改善がみられたことから、欧米で臨床試験が行われ乳腺症の効能が承認され、使用されている。

日本では当初「ボンゾールカプセル」として開発され、1982年に子宮内膜症の効能が承認され、翌1983年初めての子宮内膜症治療剤として発売された。

現在では“ボンゾール療法”として臨床応用され、1990年9月に再審査が終了している。更に乳腺症に対しても1993年に追加効能が承認され、臨床応用されるようになった。医療機関より錠剤がカプセル剤に比べて服用しやすいとの要望があり1996年7月「ボンゾール錠」を販売開始し、カプセル剤の販売を中止した。再審査結果については、「子宮内膜症」では1990年9月5日、「乳腺症」では2004年3月23日、それぞれ薬事法第14条第2号各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) ボンゾール錠 100mg は子宮内膜症と乳腺症、ボンゾール錠 200mg は子宮内膜症の効能・効果が承認された経口剤である。
- 2) 視床下部-下垂体への中枢作用と卵巣への直接作用、子宮内膜症では子宮内膜細胞への直接作用等も確認されている。
- 3) 子宮内膜症に伴う月経痛、下腹痛、腰痛等の自覚症状と、ダグラス窩の硬結、腫瘍等の他覚所見の改善効果がある。また、不妊症合併子宮内膜症での妊娠率は35.9%であった。
- 4) 乳腺症に伴う自発痛、圧痛等の自覚症状と、腫瘍、硬結等の他覚所見の改善効果がある。
- 5) 副作用発現頻度については、以下のとおりである。

子宮内膜症：

総症例数 3,665 例中 2,101 例(57.3%) 5,349 件の副作用が報告されている。主な副作用は痒疹 812 件(22.2%)、ALT(GPT)上昇 666 件(18.2%)、浮腫 503 件(13.7%)、肩こり 481 件(13.1%)、皮脂の分泌増加 441 件(12.0%)、AST(GOT)上昇 425 件(11.6%)等であった。(カプセル剤承認時から錠剤承認時まで)

乳腺症：

総症例数 1,368 例中 201 例(14.7%) 269 件の副作用が報告されている。主な副作用は体重増加 49 件(3.6%), 性器出血 35 件(2.6%), 浮腫 16 件(1.2%), ALT(GPT)上昇 15 件(1.1%), 嘔吐 13 件(1.0%), 発疹 10 件(0.7%), AST(GOT)上昇 10 件(0.7%)等であった。(再審査終了時)

6) 重大な副作用として血栓症, 心筋梗塞, 劇症肝炎, 肝腫瘍, 肝臓紫斑病(肝ペリオシス), 間質性肺炎が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

ボンゾール錠 100mg

ボンゾール錠 200mg

(2) 洋名 :

BONZOL tablets 100mg

BONZOL tablets 200mg

(3) 名称の由来 :

フランス語の Bon (良い) と Danazol を組み合わせたもので, Good Danazol の意味。

2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

ダナゾール(JAN)

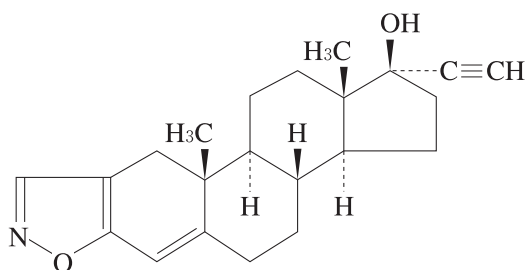
(2) 洋名(命名法) :

Danazol (JAN)

(3) ステム :

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₂H₂₇NO₂

分子量 : 337.46

5. 化学名(命名法)

17 α -2,4-pregnadien-20-yno [2,3-*d*] isoxazol-17-ol

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発記号 : DA-30

7. CAS 登録番号

17230-88-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性：

クロロホルムに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶媒	1g を溶かすに要する溶媒量(mL)	「日局」による溶解性の表現
クロロホルム	5.8 ~ 6.1	溶けやすい
メタノール	23.6 ~ 24.3	やや溶けやすい
エタノール(95)	39.8 ~ 40.8	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	81.1 ~ 82.4	やや溶けにくい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性：

通常の条件下では吸湿性はない。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：223 ~ 227°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

いずれの pH においても有機溶媒層へ選択的に移行し、水層への移行はまったく認められない。

(7) その他の主な示性値：

吸光度：エタノール溶液(1→50,000)の吸収極大は 284 ~ 287nm, 吸収極小は 230 ~ 236nm

旋光度： $[\alpha]_D^{20} + 23 \sim + 27^\circ$ (乾燥後, 0.25g, クロロホルム 25mL, 100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温		密閉	2年6ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	密閉	6ヵ月	変化なし	
	温度・湿度	40℃, 75%RH	開放	6ヵ月	変化なし	
		60℃, 80%RH	開放	6ヵ月	変化なし	
	光	室内散乱光	遮光	密閉	6ヵ月	変化なし
			曝光	密閉	6ヵ月	3ヵ月目より外観がわずかに着色(淡黄色)しTLC原点部のスポット濃度がわずかに増したが、6ヵ月目の含量は約99%と規格内であった。
		人工光*	遮光	密閉	4週	変化なし
曝光			開放	4週	1日目より曝光部分にわずかな着色(淡黄色)がみられ、TLC原点部のスポット濃度も経時的に増した。4週目には、旋光度と融点がわずかに低下し含量は約98%と規格下限であった。	

* 波長 320nm, 距離 50cm

試験項目：性状, 確認試験, 旋光度, 融点〔分解点〕, 純度試験(TLC), 乾燥減量, 含量

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) 呈色反応(不飽和ステロイドに対する硫酸の呈色反応)
- (4) 沈殿反応(末端エチニル基と硝酸銀との反応)







4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :


販売名	ボンゾール錠 100mg	ボンゾール錠 200mg
有効成分 (1錠中)	ダナゾール 100mg	ダナゾール 200mg
性状・剤形	白色・においはない・フィルム コーティング錠	白色・においはない・フィルム コーティング錠
外形	  	  
規格	直径(mm) 厚さ(mm) 重量(mg) 7.1 約 3.9 125	直径(mm) 厚さ(mm) 重量(mg) 8.6 約 5.0 250


(2) 製剤の物性 :

	硬度*
錠 100mg	7.2 ~ 8.2kgf
錠 200mg	16.0 ~ 20.7kgf

* 測定器 : 錠剤破壊強度測定器 富山産業(株)製 TH - 303RP 型

(3) 識別コード :

錠 100mg :  245 錠剤に刻印

錠 200mg :  246 錠剤に刻印

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

錠 100mg : 1錠中 ダナゾール 100mg

錠 200mg : 1錠中 ダナゾール 200mg

(2) 添加物：

販売名	ボンゾール錠 100mg	ボンゾール錠 200mg
添加物	トウモロコシデンプン, カルメロース, クロスカルメロースナトリウム, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, 酸化チタン, マクロゴール 6000	トウモロコシデンプン, カルメロース, クロスカルメロースナトリウム, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, 酸化チタン, マクロゴール 6000

(3) その他：

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 錠 100mg

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		PTP + アルミニウムラミネート袋 + 紙箱	4 年	変化なし
加速試験*1	40°C, 75%RH		PTP + アルミニウムラミネート袋 + 紙箱	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験*2	湿度	25°C, 75%RH	PTP	3 ヶ月	変化なし
	光	室温, 白色蛍光灯 (1,000lx)	PTP	60 万 lx・h	変化なし

*1. 試験項目：性状, 色差, 平均重量, 溶出試験, 含量

*2. 試験項目：性状, 純度試験 (HPLC), 溶出試験, 含量

(2) 錠 200mg

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		PTP + アルミニウムラミネート袋 + 紙箱	4 年	変化なし
加速試験*1	40°C, 75%RH		PTP + アルミニウムラミネート袋 + 紙箱	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験*2	湿度	25°C, 75%RH	PTP	3 ヶ月	変化なし
	光	室温, 白色蛍光灯 (1,000lx)	PTP	60 万 lx・h	変化なし

*1. 試験項目：性状, 色差, 平均重量, 溶出試験, 含量

*2. 試験項目：性状, 純度試験 (HPLC), 溶出試験, 含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

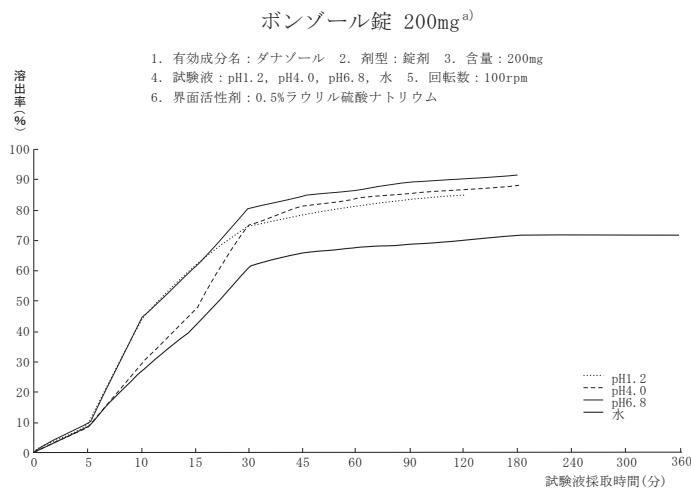
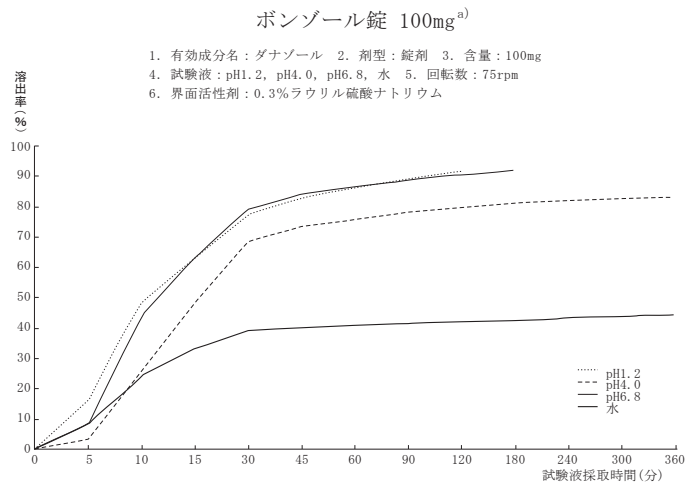
該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

局外規第三部「ダナゾール錠」の溶出試験による。すなわち、試験液として、100mg錠にはラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(3→1000) 900mL を、200mg錠にはラウリル硫酸ナトリウムの pH6.8 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液溶液(1→200) 900mL を用い、日局「溶出試験法」の第2法(ただし、シンカーを用いる)により 100mg錠は毎分 75 回転、200mg錠は毎分 100 回転で試験を行うとき、45 分間の溶出率は 70%以上である。



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 呈色反応(不飽和ステロイドに対する硫酸の呈色反応)
- (2) 沈殿反応(末端エチニル基と硝酸銀との反応)
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・ ボンゾール錠 100mg：子宮内膜症, 乳腺症
- ・ ボンゾール錠 200mg：子宮内膜症

2. 用法及び用量

	ボンゾール錠 100mg	ボンゾール錠 200mg
子宮内膜症	通常, 成人にはダナゾールとして 1 日 200 ~ 400mg を 2 回に分け, 月経周期第 2 ~ 5 日より, 約 4 ヶ月間連続経口投与する。症状により増量する。	通常, 成人にはダナゾールとして 1 日 200 ~ 400mg を 2 回に分け, 月経周期第 2 ~ 5 日より, 約 4 ヶ月間連続経口投与する。症状により増量する。
乳腺症	通常, 成人にはダナゾールとして 1 日 200mg を 2 回に分け, 月経周期第 2 ~ 5 日より, 4 ~ 6 週間連続経口投与する。	

<用法・用量に関連する使用上の注意>

女性胎児の男性化を起こすことがあるので, 以下の点に留意すること。

- (1) 本剤の投与開始は妊娠していないことを確認し, 必ず月経周期第 2 ~ 5 日より行うこと。
- (2) 治療期間中はホルモン剤以外の方法で避妊させること。

<解説>

服用中に妊娠した場合, 女性胎児の男性化が出現することがある。継続治療により, 女性胎児に対する男性ホルモンの影響として, 陰核過形成, 陰唇癒合, 尿生殖洞, 膣閉鎖, 性器形成不全等がみられることから設定した^り。

また, 本剤投与中月経・排卵がみられることもあり, 少なくとも月経が継続する限り, 非ホルモンの避妊を行わせること。妊娠した場合は, 本剤の投与は直ちに中止すること^り。

3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目):
該当しない

(2) 臨床効果 :

1) 子宮内膜症^{1,2)}

投与量	投与期間	中等度改善以上 (%)
200mg/日	16 週	75.5 (37/49 例)
400mg/日	16 週	90.9 (50/55 例)

1) 杉本 修 他：診療と新薬 1994 ; 31 (9) : 1520-1533

2) 水口弘司 他：新薬と臨床 1994 ; 43 (9) : 1812-1825

2) 乳腺症^{3,4)}

投与量	投与期間	中等度改善以上 (%)
200mg/日	4 ~ 6 週	74.4 (186/250 例)

3) 弥生恵司 他：薬理と治療 1991 ; 19 (8) : 3175-3188

4) 泉雄 勝 他：基礎と臨床 1991 ; 25 (9) : 2784-2794

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

正常月経周期婦人 5 名を対象に月経周期 5 日目から 20 日間, 1 日 600mg を投与した^{注)}。

血清 FSH, LH の基礎レベル：投与周期前半に FSH が上昇し, 後半には有意に低下した ($p < 0.05$)。LH も同様な傾向がみられたが, 有意差はみられなかった。

FSH, LH 放出：LH-RH による放出反応を抑制しなかった。

血清プロゲステロンレベル：投与周期前半, 後半ともに卵胞期程度に低値であった。

子宮内膜：1 日 600 ~ 800mg の 6 ~ 8 週間投与により子宮内膜は萎縮した^{注)}。

基礎体温：投与直後あるいは 2 ~ 3 日後から軽度上昇した。

副作用, 血液生化学検査：にきび様発疹と LDH 上昇を認めたのみであった⁵⁾。

5) 柳沼 恣 他：産科と婦人科 1978 ; 45 : 309-315

注) 承認されている用法・用量は子宮内膜症に対して 200 ~ 400mg/日 (分 2), 乳腺症に対して 200mg/日 (分 2) である。なお, 乳腺症は錠 100mg のみ承認されている。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

子宮内膜症

目的	有用性,安全性を検討		
対象	子宮内膜症患者, 200mg 群 21 例, 400mg 群 28 例		
使用薬剤	1錠中ダナゾール 100mg 及び 200mg を含有するフィルムコーティング錠		
投与方法	ダナゾール 1 回 100, 200mg を 1 日 2 回, 月経周期 2 ~ 5 日目より投与。 投与期間は 16 週間。		
評価項目	症状, 副作用・随伴症状, 臨床検査		
結果	200mg 群	400mg 群	
	最終全般改善度： (「中等度改善」以上)	71.4%	92.9%
	有用度(「有用」以上)：	65.2%	89.7%
	副作用発現率：	52.2%	55.2%
	副作用については, 痤瘡, 肩こり等がみられたが, 両群間の発現例数, 種類に差はみられなかった		

1) 杉本 修 他：診療と新薬 1994 ; 31 (9) : 1520-1533

目的	有用性,安全性を検討		
対象	子宮内膜症患者, 200mg 群 28 例, 400mg 群 28 例		
使用薬剤	1錠中ダナゾール 100mg 及び 200mg を含有するフィルムコーティング錠		
投与方法	ダナゾール 1 回 100, 200mg を 1 日 2 回, 月経周期 2 ~ 5 日目より投与。 投与期間は 16 週間。		
評価項目	症状, 副作用・随伴症状, 臨床検査		
結果	200mg 群	400mg 群	
	最終全般改善度： (「中等度改善」以上)	78.6%	88.9%
	他覚所見全般改善度： (「中等度改善」以上)	46.4%	66.7%
	有用度(「有用」以上)：	78.6%	82.1%
	副作用発現率：	42.9%	57.1%
	副作用については, AST(GOT), ALT(GPT)の上昇が各 10.7%, 14.3%と多く認められた他, 痤瘡, 胃痛, 肩こり, 筋痙攣, 体重増加, 浮腫等が認められた。		

2) 水口弘司 他：新薬と臨床 1994 ; 43 (9) : 1812-1825

乳腺症

目的	有用性, 安全性を検討			
対象	乳腺症患者, 100mg (50mg×2/日)群 35 例, 100mg (100mg×1/日)群 36 例, 200mg (100mg×2/日)群 38 例			
使用薬剤	1錠中ダナゾール 50mg 及び 100mg を含有するフィルムコーティング錠			
投与方法	ダナゾール 1回 50, 100mg を 1日 1, 2回経口投与。 投与期間は 8週間。			
評価項目	症状, 副作用・随伴症状, 臨床検査			
結果	50mg×2 群	100mg×1 群	100mg×2 群	
	最終全般改善度： (「改善」以上)	78.8%	74.3%	94.3%
	圧痛改善度： (「有効」以上)	85.2%	88.0%	96.6%
	腫瘍・硬結改善度： (「有効」以上)	76.0%	69.0%	92.6%
	有用度(「有用」以上)	75.8%	60.0%	82.9%
	副作用発現率：	17.1%	16.7%	18.4%
	副作用については, 消化器症状が主であり, 他に浮腫, 発疹等が認められた。			

6) 弥生恵司 他：ホルモンと臨床 1990；38 (11)：1135-1144

注) 錠 100mg の乳腺症に対して承認されている用法・用量は 200mg/日(分 2), 4～6 週間連続経口投与である。

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

<子宮内膜症>

子宮内膜症に対して本剤 200mg, 400mg/日及びジヒドロゲステロン 20mg/日(対照薬)を用いて, 投与期間を 16 週間とし, 2 週ごとに評価を行い, 二重盲検比較試験を実施した結果, 本剤の有用性が認められた⁷⁾。

7) 坂元正一 他：産科と婦人科 1981；48 (11)：1809-1832

<乳腺症>

乳腺症に対して本剤 200mg/日及びプラセボ(対照薬)を用いて, 投与期間を 4 週間とし, 2 週ごとに評価を行い, 二重盲検比較試験を実施した結果, 本剤の有用性が認められた³⁾。

3) 弥生恵司 他：薬理と治療 1991；19 (8)：3175-3188

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験

(市販後臨床試験)：

使用成績調査

<子宮内膜症(カプセル剤*でのデータ)>

1982年12月15日から1988年12月14日までの6年間にわたる使用成績調査における有効性対象症例2,975例の調査の結果,有効性は以下のとおりであった。

*1996年12月(カプセル100),1997年2月(カプセル200)販売中止

ボンゾールカプセル*100,200単独

著効	有効	やや有効	無効	悪化	小計	判定不能	未記載	合計
398	1,045	482	75	1	2,001	101	2	2,104
(19.9)	(72.1)	(96.2)	(3.8)					
有効率：(%) , 累積			無効率					

手術併用

著効	有効	やや有効	無効	悪化	小計	判定不能	未記載	合計
104	401	220	45	1	771	100	0	871
(13.5)	(65.5)	(94.0)	(6.0)					
有効率：(%) , 累積			無効率					

有効性に影響を与えると考えられる要因について検討した結果,年齢,重症度,1日投与量,総投与量,投与期間,合併症,併用薬の層別解析において,手術併用群の1日投与量で300mg/日,400mg/日で有意に有効性が高かった($p<0.01$)以外は,差がみられなかった。

承認時と使用成績調査における有効率(有効以上)の比較
(カプセル剤*でのデータ)(%)

		承認時までの調査	使用成績調査
年齢	25歳以下	82.4 (28/34 例)	70.9 (127/179 例)
	26～35歳	78.9 (213/270 例)	72.2 (739/1,023 例)
	36～45歳	83.3 (105/126 例)	71.8 (499/695 例)
	46歳以上		75.0 (78/104 例)
重症度	Beecham 分類 I	91.1 (16/17 例)	67.1 (106/158 例)
	Beecham 分類 II	83.7 (149/178 例)	74.3 (793/1,067 例)
	Beecham 分類 III	78.7 (170/216 例)	71.9 (446/620 例)
	Beecham 分類 IV	57.9 (11/19 例)	56.8 (21/37 例)
1日投与量	200mg 以下	75.2 (76/101 例)	70.2 (71/104 例)
	300mg		71.9 (133/185 例)
	400mg	83.9 (235/280 例)	73.0 (1,125/1,541 例)
	500mg		58.8 (20/34 例)
	600mg 以上	71.4 (35/49 例)	66.9 (79/118 例)
投与期間	2ヵ月以下	56.0 (14/25 例)	71.1 (64/90 例)
	3ヵ月	71.4 (40/56 例)	76.2 (131/172 例)
	4ヵ月	84.1 (159/189 例)	72.8 (372/511 例)
	5ヵ月	86.1 (31/36 例)	72.5 (606/836 例)
	6ヵ月以上	82.3 (102/124 例)	58.9 (262/380 例)
ボンゾール単独		80.5 (346/430 例)	72.1 (1,443/2,001 例)
手術併用		77.4 (113/146 例)	65.5 (505/771 例)
併用薬	有	78.3 (436/557 例)	72.4 (1,204/1,663 例)
	無	68.3 (13/19 例)	70.7 (239/348 例)

* 1996年12月(カプセル100), 1997年2月(カプセル200)販売中止
注) 子宮内膜症に対して承認されている用法・用量は200～400mg/日(分2), 約4ヵ月間連続経口投与である。

<乳腺症>

1993年7月2日から2000年3月31日までの使用成績調査を行い、収集された1,096例のうち除外症例106例を除いた990例を安全性及び有効性対象症例とした。

安全性については、副作用発現頻度は13.0% (129/990 例)であった。主な副作用は、体重増加37件(3.74%), 性器出血28件(2.83%), ALT(GPT)上昇8件(0.81%)等であった。

有効性については担当医判定による全般改善度を「著明改善」「改善」「不変」「悪化」の4段階に分けて評価し、判定不能25例は集計から除外した。結果は以下のとおりで、「著明改善」37.8%, 「改善」以上85.5%であった。

全般改善度

	著明改善	改善	不変	悪化	判定不能	計
使用成績調査	365 (37.8%)	460 (85.5%)	137 (99.7%)	3 (100.0%)	25	990
承認時二重盲 検試験	30 (39.5%)	18 (63.5%)	27 (98.7%)	1 (100.0%)	0	76

() : 累積%

特定使用成績調査・製造販売後臨床試験は実施していない。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

GnRH アゴニスト (GnRHa)

ブセレリン酢酸塩, 酢酸ナファレリン, リュープロレリン酢酸塩, ゴセレリン酢酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

子宮内膜症に対し、下垂体に作用してゴナドトロピン分泌を抑制するとともに、卵巣、子宮内膜症組織に直接作用して、異所性子宮内膜組織を萎縮・壊死させる。

乳腺症に対しても子宮内膜症と同様、中枢への作用とエストロゲン産生臓器である卵巣への直接作用、更に血中 SHBG（性ホルモン結合グロブリン）との結合による遊離テストステロンの増加等により、乳腺細胞の増殖を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 抗ゴナドトロピン作用

① 健康成人女性にダナゾールを 200mg/日投与すると、血中 FSH, LH の mid-cycle surge を抑制した⁸⁾。

② 一側性卵巣摘除ラットを用いた実験で、ダナゾールは代償性の卵巣肥大を抑制し、膣発情日数を減少させた⁹⁾。

③ 幼若去勢ラットを用いた *in vivo* 実験で、ダナゾールは去勢による血中 FSH, LH の上昇を有意に ($p < 0.01$) 抑制した¹⁰⁾。

2) 卵巣におけるステロイドホルモン産生酵素活性抑制作用

ヒト黄体及びハムスター卵巣のミクロソーム分画を用いた *in vitro* 実験で、ダナゾールは 17α -hydroxylase, $17,20$ -lyase, 3β -hydroxysteroid dehydrogenase を抑制した。また、aromatase は阻害しなかった^{11, 12)}。

3) ステロイドレセプターとの相互作用

ヒト子宮内膜を用いた *in vitro* 実験で、ダナゾールはアンドロゲンレセプター及びプロゲステロンレセプターに結合することが認められた¹³⁾。

4) 子宮内膜への直接作用

ヒト子宮内膜細胞培養系を用いた *in vitro* 実験で、ダナゾールは ^3H -thymidine の取り込みでみた DNA 合成を抑制した¹⁴⁾。

5) SHBG への作用

子宮内膜症患者にダナゾールを 400mg/日投与すると、血清中の SHBG は有意に ($p<0.01$) 低下し、遊離テストステロンは有意 ($p<0.01$) に増加した¹⁵⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間¹⁶⁾：

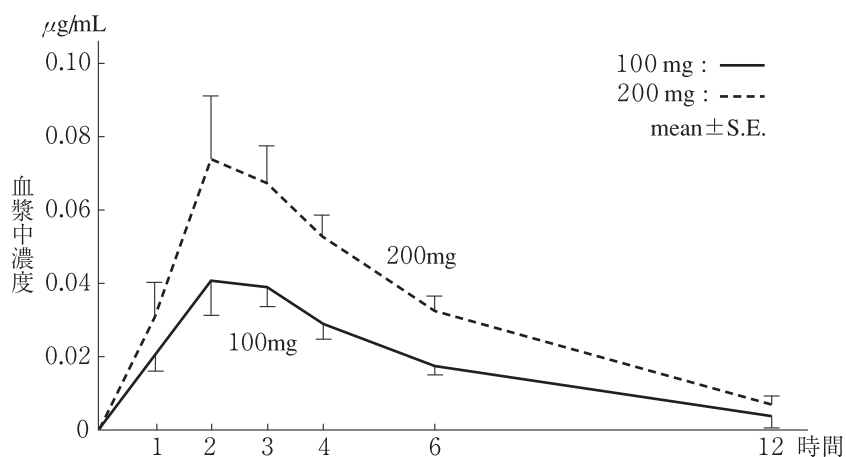
100mg 単回経口投与時：投与後 2.5±0.5 時間(健康成人女子 6 名)

200mg 単回経口投与時：投与後 2.7±0.8 時間(健康成人女子 6 名)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{16,17)}：

1) 単回経口投与

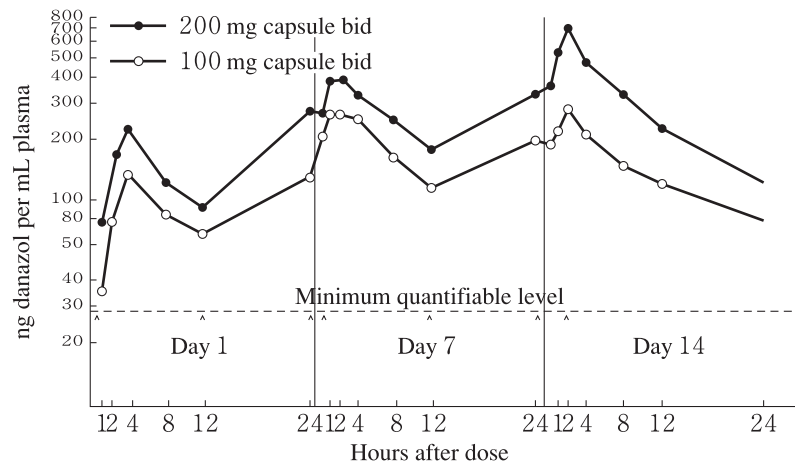
健康成人女子 6 名にダナゾール 100mg あるいは 200mg を単回経口投与した場合、血漿中濃度はそれぞれ投与後 2.5±0.5 及び 2.7±0.8 時間で最高に達した。



2) 反復経口投与

<参考>外国人でのデータ

健康成人女子 9 名にダナゾールを反復経口投与(1 回 100mg, 200mg を 1 日 2 回, 14 日間)した場合、投与量と血漿中濃度には相関がみられ、7～14 日でほぼ定常状態に達した。



	1回 100mg, 1日 2回			1回 200mg, 1日 2回		
投与後日数(日)	1	7	14	1	7	14
AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)	1,160	2,552	2,391	1,853	4,430	6,280
Cmax (ng/mL)	182	361	347	272	587	921

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目-7.相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

(4) 消失速度定数：

該当資料なし

(5) クリアランス：

該当資料なし

(6) 分布容積：
該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率：
該当資料なし

3. 吸収

吸収部位：消化管

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ¹⁸⁾

雌性ラットに¹⁴C-ダナゾール 10mg/kg を単回経口投与した。組織内濃度を投与 0.5, 1.5, 8, 24 時間後に測定したところ、大脳では 1.5 時間後、小脳では 0.5 時間後の濃度が最も高く、血中濃度比はそれぞれ 0.35, 0.32 であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ¹⁸⁾

妊娠 20 日目のラットに¹⁴C-ダナゾール 10mg/kg を単回経口投与したところ、胎児内濃度は母体の血液及び胎盤の濃度よりも低く、胎盤通過性はわずかであった。

($\mu\text{g/g}$ or mL)

		1.5 時間後	8 時間後	24 時間後
母 獣	血液濃度	1.89 \pm 0.63	0.78 \pm 0.04	0.25 \pm 0.02
	胎盤濃度	1.25 \pm 0.45	0.54 \pm 0.06	0.15 \pm 0.04
胎児		0.76 \pm 0.27	0.43 \pm 0.03	0.15 \pm 0.05
胎児血液		0.66 \pm 0.19	0.41 \pm 0.01	0.14 \pm 0.04

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ¹⁸⁾

分娩 7 日後のラットに¹⁴C-ダナゾール 10mg/kg を単回経口投与したときの母獣血中濃度及び乳汁中濃度は以下のとおりであった。

($\mu\text{g/mL}$)

	1.5 時間後	8 時間後	24 時間後
母獣血中濃度	0.93 \pm 0.41	0.46 \pm 0.12	0.17 \pm 0.01
乳汁中濃度	0.97 \pm 0.44	0.68 \pm 0.18	0.30 \pm 0.07
乳汁/母獣比	1.02 \pm 0.11	1.47 \pm 0.04	1.74 \pm 0.35

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ¹⁸⁾

雌性ラットに¹⁴C-ダナゾール 10mg/kg を単回経口投与したとき、大脳、下垂体、肝臓、腎臓、副腎、及び子宮等ほとんどの組織で、1.5 時間後に最高濃度を示し、肝臓及び副腎で高濃度であった。以後、血中濃度に対応して減少した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

ヒトにダナゾール 800mg を経口投与して、24 時間までの尿を TLC で分析し、5 種の代謝物を同定した。

推定代謝経路

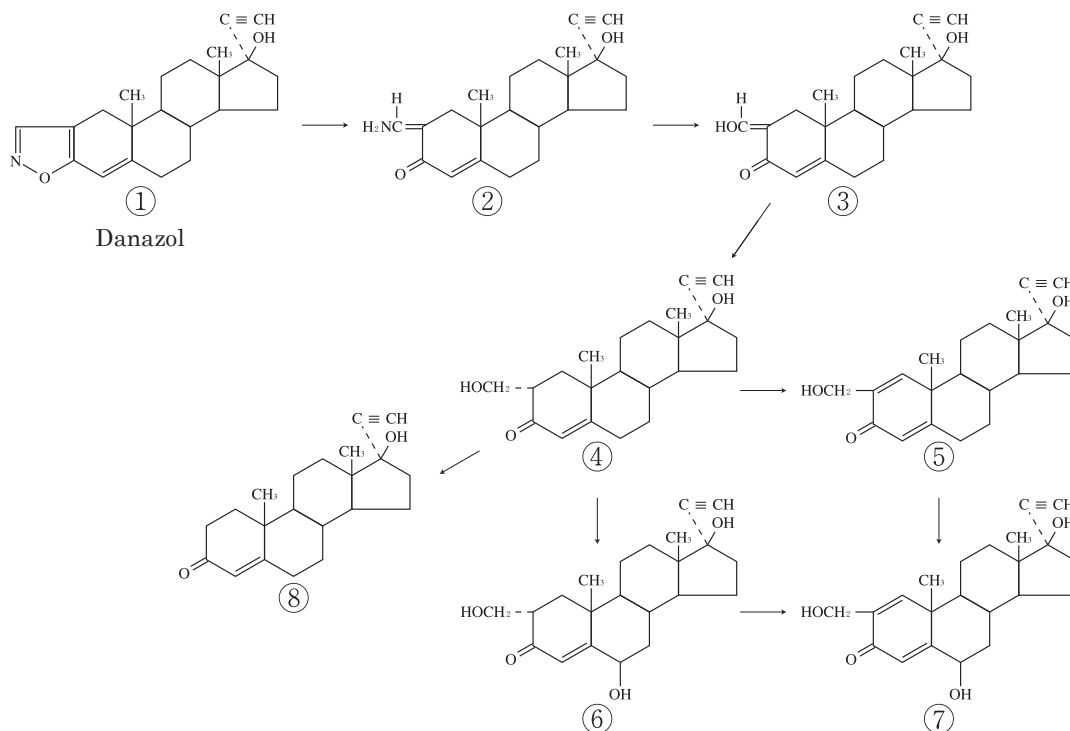
④2-Hydroxymethylethisterone

⑤ Δ^1 -2-Hydroxymethylethisterone

⑥2-Hydroxymethyl-6 β -hydroxyethisterone

⑦ Δ^1 -2-Hydroxymethyl-6 β -hydroxyethisterone

⑧Ethisterone



(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

該当資料なし

<参考>

CYP3A4 に対する阻害作用を有する(「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)」に関する項目-7.相互作用」の項参照)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 :

該当資料なし

(2) 排泄率 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ¹⁸⁾

雌性ラットに¹⁴C-ダナゾール 10mg/kg を単回経口投与したとき,投与後 48 時間の尿,糞及び呼気中の排泄率はそれぞれ投与量の 17.8%, 81.3% 及び 0.6%であった。

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

血栓症を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

本剤と血栓症の原因の関係やその機序については、十分解明されていないが、血小板増加作用、アンチトロンビンⅢ低下作用、脂質代謝へ及ぼす影響及び anabolic 作用による赤血球増加作用により、凝固能に影響を与えられられる。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

- (1) 血栓症の既往歴のある患者〔血栓症を起こすおそれがある。〕
- (2) アンチトロンビンⅢ, プロテイン C, プロテイン S などの凝固制御因子の欠損又は減少のある患者〔血栓症を起こすおそれがある。〕
- (3) 重篤な肝障害, 肝疾患のある患者〔原疾患が悪化するおそれがある。〕
- (4) 重篤な心疾患, 腎疾患のある患者〔浮腫等の症状が強くあらわれるおそれがある。〕
- (5) ポルフィリン症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6) アンドロゲン依存性腫瘍のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 診断のつかない異常性器出血のある患者〔このような患者では悪性腫瘍の疑いがあるため。〕
- (8) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)
- (9) 授乳婦(「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

<解説>

- (1) (2) : 本剤は凝固能に影響を与えることから設定した。
- (3) : 本剤の主な代謝は肝臓で行われており, 薬物代謝酵素の阻害作用が関与して肝機能異常が起きると考えられる^{d)}。
- (4) : 蛋白同化作用の一つに電解質の排泄抑制作用があり, 水分の貯留が起きて心臓の仕事量が増し, 症状を悪化させるおそれがあること, 並びに重篤な心疾患に使用すると浮腫を増強するおそれがあり, 重篤な腎疾患では水分貯留を起こすと考えられる。
- (5) : 本剤投与との関連性が否定できないポルフィリン症の増悪についての報告がある^{e)}。
- (6) : 本剤投与との関連性が否定できないアンドロゲン依存性腫瘍の増悪についての報告がある^{f, g)}。
- (7) : 類似疾患の中でも粘膜下筋腫やがん等に誤って投与すると, 症状の悪化や治療開始の手遅れとなる等問題が大きいと考えられる。

- (8)：服用中妊娠すると、女性胎児の男性化が出現することがある。
- (9)：本剤は乳汁移行の報告があり、授乳により女児の陰核肥大や陰唇癒合等の男性化を起こす可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 肝障害、肝疾患のある患者〔原疾患が悪化するおそれがある。〕
- (2) 心疾患、腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔浮腫等の症状が強くなるおそれがある。〕
- (3) てんかん患者、片頭痛のある患者〔浮腫等により症状が強くなるおそれがある。〕
- (4) 糖尿病患者〔耐糖能の異常がみられるおそれがあるため、十分コントロールを行いながら投与すること。〕

<解説>

- (1) 本剤の主な代謝は肝臓で行われており、薬物代謝酵素の阻害作用が関与して肝機能異常が起きると考えられる。
- (2) 蛋白同化作用の一つに電解質の排泄抑制作用があり、水分の貯留が起きて心臓の仕事量が増し症状を悪化させるおそれがあること、及び重篤な心疾患に使用すると浮腫を増強するおそれがあり、重篤な腎疾患では水分貯留を起こすと考えられる。
- (3) 本剤は水分貯留を起こすことがあるので、てんかん、片頭痛の患者に投与すると症状を悪化させることがあり、注意を要するため設定した。
- (4) 本剤はインスリン抵抗性を引き起こす可能性があり、血糖値が正常な場合は変化を与えないが、糖尿病患者ではグルコース負荷試験の結果、グルコース耐容性の低下がみられる。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 投与にあたり、既往歴・家族歴を十分に聴取し、血栓症の発生に十分配慮すること。血栓症を起こしやすい因子・合併症を有する患者に投与する場合は、末梢血液一般検査(血小板数、ヘマトクリット値等)を行うことが望ましい。
- (2) 血栓症の危険性は高齢者、特に 40 歳以上で高くなる。また外国では、喫煙が類薬(経口避妊薬)による重篤な副作用(血栓症等)の危険性を増大させ、また、この危険性は年齢及び喫煙量により増大すると報告されている。
- (3) 投与により、血栓症を引き起こすおそれがあるので、**下肢の疼痛・浮腫、激しい頭痛、嘔吐、吐き気、めまい**等の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。また、患者に対しては、異常が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。
- (4) 投与に際して、**類似疾患(悪性腫瘍、子宮筋腫等)との鑑別**に留意し、投与中腫瘍が増大したり、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。
- (5) [※]乳腺症における本剤の投与に際しては、月経前又は月経中を避けて診断を行い、症状(自発痛、圧痛、腫瘍・硬結)が持続性であることを確認すること。また症状が消失した場合は投与を中止すること。
- (6) 定期的に肝機能検査を実施することが望ましい。

注) (5)はボンゾール錠 100mg のみ

<解説>

- (1) 本剤投与にあたっては、既往歴や家族歴を十分に聴取し、悪性腫瘍、子宮筋腫等の疾患の鑑別、乳腺症有無の確認とともに、血栓症の発生に配慮すべく、設定した。

血栓症を起こしやすい因子として、①年齢(40 歳以上)②肥満③止血剤投与中④喫煙(20 本/日以上)が考えられる。また、血栓症を起こしやすい合併症として、①高血圧症、高脂血症②自己免疫疾患③重症感染症④糖尿病等が考えられる。

これらのリスクを有する患者に投与する場合には末梢血液一般検査を行うことが望ましい。(一般に、ヘマトクリット値 45%以上、血小板数 40 万/mm 以上で血栓症を起こしやすいといわれている。)

- (2) 血栓症の危険性は、年齢、特に 40 歳以上で高くなる。

外国では、喫煙が類薬(経口避妊薬)による血栓症等の重篤な副作用の危険性を増大させ、この危険性は年齢及び喫煙量により増大するとの報告がある。

[類薬(経口避妊薬)での表示]

禁忌：

35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者[心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある]

重要な基本的注意：

年齢及び喫煙量により心血管系の重篤な副作用の危険性が増大するとの報告がある。したがって、本剤服用者には禁煙するよう指導する。

- (3) 本剤は血液凝固能に影響を与え、血栓症を引き起こすおそれがある。
- (4) 子宮内膜症の確定診断は極めて難しく、また類似疾患の合併例も多いことから、投与中、腫瘤の増大や臨床症状の改善のみられないケースに漫然と使用し、悪性疾患の見落としにより手遅れになることを防止すべく設定した。
- (5) 月経開始とともに腫瘤・硬結が消失あるいは著しく縮小するものや疼痛が消失するものは生理的な月経前緊張症の範囲と考えられ、ホルモン剤の無用な長期投与を避けるために設定した。
- (6) 副作用報告に肝機能検査値の異常がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

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
ワルファリンカリウム	出血傾向(血尿・吐血等)を増強することが考えられる。	肝細胞でクマリンのレセプター部位への親和性増加と、ビタミン K 依存性因子の産生阻害・異化促進によりワルファリンカリウムの作用が増強するためと考えられる。また、ダナゾールが抗凝血性を高めるとの報告もある。
カルバマゼピン	カルバマゼピンの作用を増強することが考えられる。	カルバマゼピンの代謝を抑制するためと考えられる。
シクロスポリン	シクロスポリンの作用を増強することが考えられる。	機序は明らかにされていないがシクロスポリンの血中濃度が上昇すると報告されている。
タクロリムス水和物	タクロリムスの作用を増強することが考えられる。	タクロリムスの脱メチル及び水酸化による代謝を抑制するためと考えられる。
インスリン製剤 (ヒトインスリン等)	高血糖症状があらわれることがある。	インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
アルファカルシドール	血中カルシウム値が上昇したとの報告がある。	機序不明
シンバスタチン アトルバスタチンカルシウム水和物	ミオパシー、横紋筋融解症が発現したとの報告がある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害され、これらの血中濃度が上昇する可能性がある。

<解説>

1) ワルファリンカリウム :

本剤は肝のビタミン K 依存性凝固因子の合成を阻害することによりワルファリンカリウムの作用を増強することから、両剤の併用により血尿や吐血等の出血傾向を増強するおそれがある。

2) カルバマゼピン :

本剤はカルバマゼピンの肝での代謝を抑制すると考えられることから、併用によりカルバマゼピンの血中濃度が上昇し、カルバマゼピンの作用(めまい, 眼振, 傾眠, 嘔気, 嘔吐等)が増強するおそれがある。

3) シクロスポリン :

機序は不明であるが、本剤との併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある。

4) タクロリムス水和物 :

本剤はタクロリムス水和物の脱メチル化及び水酸化による代謝を抑制すると考えられることから、併用によりタクロリムス水和物の血中濃度が上昇し、タクロリムス水和物の作用が増強するおそれがある。

5) インスリン製剤 :

インスリン製剤の「相互作用(併用注意)」の項に本剤が記載されていることから設定した。本剤を3ヵ月間投与した患者で、慢性グルカゴン過剰状態となり末梢及び肝でのインスリンの作用が減弱しインスリン分泌が増大したとの報告^{b)}及び本剤誘発性のインスリン/グルカゴン抵抗性の増強を来したとの報告ⁱ⁾がある。

6) アルファカルシドール :

機序は不明であるが、本剤との併用により血中カルシウム値が上昇したとの報告がある^{j)}。

7) シンバスタチン, アトルバスタチンカルシウム水和物 :

シンバスタチンとダナゾールの併用により、横紋筋融解症が発現したとの報告がある^{k)}。本剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある^{l, m)}。

8. 副作用

(1) 副作用の概要 :

(錠 200mg の効能・効果は子宮内膜症のみ)

子宮内膜症 :

総症例数 3,665 例中 2,101 例(57.3%) 5,349 件の副作用が報告されている。主な副作用は痒疹 812 件(22.2%), ALT(GPT)上昇 666 件(18.2%), 浮腫 503 件(13.7%), 肩こり 481 件(13.1%), 皮脂の分泌増加 441 件(12.0%), AST(GOT)上昇 425 件(11.6%)等であった。(カプセル剤承認時から錠剤承認時まで)

乳腺症：

総症例数 1,368 例中 201 例(14.7%) 269 件の副作用が報告されている。主な副作用は体重増加 49 件(3.6%), 性器出血 35 件(2.6%), 浮腫 16 件(1.2%), ALT(GPT)上昇 15 件(1.1%), 嘔吐 13 件(1.0%), 発疹 10 件(0.7%), AST(GOT)上昇 10 件(0.7%)等であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状：

- 1) **血栓症**(頻度不明)：脳梗塞, 肺塞栓症, 深部静脈血栓症, 網膜血栓症等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し適切な処置を行うこと。
- 2) **心筋梗塞**(頻度不明)：心筋梗塞が発生したとの報告がある。
- 3) **劇症肝炎**(頻度不明)：劇症肝炎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し適切な処置を行うこと。
- 4) **肝腫瘍, 肝臓紫斑病(肝ペリオシス)**(いずれも頻度不明)：長期投与により肝腫瘍, 肝臓紫斑病(肝ペリオシス)が発生したとの報告があるので定期的に肝超音波検査等の画像診断を実施することが望ましい。
- 5) **間質性肺炎**(頻度不明)：間質性肺炎が発生したとの報告がある。

<解説>

- 1) 本剤投与との関連性が否定できない血栓症(脳梗塞, 肺塞栓症, 深部静脈血栓症, 網膜血栓症等)を発現したとの報告があることから設定した。機序は不明であるが, ①血小板数増加による凝固系亢進②アンチトロンビンⅢの低下による凝固系亢進③血中免疫複合体の形成, 補体合成, 脾臓における血小板回収抑制による凝固系亢進④LDL 上昇, HDL 低下により動脈硬化を助長し, 血管内皮過形成が生じて血栓形成を引き起こす等が示唆されている。
- 2) 本剤投与との関連性が否定できない心筋梗塞を発現したとの報告がある。
- 3) 本剤投与との関連性が否定できない劇症肝炎を発現したとの報告がある。
- 4) 本剤の長期投与との関連性を否定できない肝腫瘍, 肝臓紫斑病を発現したとの報告がある。
- 5) 本剤投与との関連性が否定できない間質性肺炎を発現したとの報告がある。

(3) その他の副作用：

種類 \ 頻度	10%以上	0.5～10%未満	0.5%未満	頻度不明
肝臓 ^{注1)}	ALT(GPT)上昇	LDH 上昇, AST(GOT)上昇	黄疸, A1-P 上昇	γ-GTP 上昇
皮膚	痤瘡	発疹 ^{注1)} , 色素沈着, 皮脂の分泌増加	脱毛, 紅斑(多形滲出性紅斑等), はだあれ, 蕁麻疹, 点状出血	光線過敏症 ^{注1)}
男性化現象 ^{注1)}		嗄声, 多毛	陰核肥大	
電解質代謝 ^{注1)}	浮腫	体重増加		
子宮		性器出血	帯下の増加, 無月経	
乳房		乳房変化(乳房縮小, 乳頭痛等)		
血液 ^{注1)}			白血球減少	白血球増多, 赤血球増多, 血小板増多, 血小板減少
消化器		悪心・嘔吐, 胃不快感, 胃痛, 便秘, 食欲亢進	下痢, 食欲不振, 口内炎, 口渇	
筋肉		筋肉痛, 関節痛, しびれ, 肩こり	筋拘縮, 痙攣, 四肢の 感覚異常	手根管症候群, CK(CPK)上昇
精神神経系		神経過敏, 頭痛, めまい, 倦怠感	眠気, 耳鳴, 不眠, 精神不安	良性頭蓋内圧亢進 ^{注2)} , 抑うつ
低エストロゲン症状		熱感	掻痒, 発汗, 顔面潮紅, 膣炎, 乾燥感	
その他			心悸亢進, 眼精疲労, 味覚異常, 性欲減退, 性欲亢進, コレステロール 上昇	耐糖能の異常, 立ちくらみ, 血圧上昇

注1) このような場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注2) 頭痛, 悪心・嘔吐, 一過性視力障害や複視があらわれることがある。このような場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

<子宮内膜症>

	カプセル剤※			錠剤剤形追加時	合計
	承認時までの調査	使用成績調査	計	承認時までの調査	
調査施設数	22	136	158	53	211
調査症例数	582	2,975	3,557	108	3,665
副作用等の発現症例数	426	1,619	2,045	56	2,101
副作用等の発現件数	1,412	3,838	5,250	99	5,349
副作用等の発現症例率	73.2%	54.4%	57.5%	51.9%	57.3%

副作用等の種類	カプセル剤※			錠剤剤形追加時	合計
	承認時までの調査	使用成績調査	計	承認時までの調査	
	発現件数(%)				
皮膚・皮膚付属器障害		788 (26.49)			
紅斑	2 (0.36)	1 (0.03)	3 (0.08)	0	3 (0.08)
発疹	44 (7.56)	215 (7.23)	259 (7.28)	4 (3.70)	263 (7.18)
痒瘡	232 (39.86)	565 (18.99)	797 (22.41)	15 (13.89)	812 (22.16)
蕁麻疹	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
脱毛	4 (0.69)	5 (0.17)	9 (0.25)	0	9 (0.25)
多毛	12 (2.06)	10 (0.34)	22 (0.62)	1 (0.93)	23 (0.63)
爪のわれ	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
皮膚肥厚	0	5 (0.17)	5 (0.14)	0	5 (0.14)
色素沈着	18 (3.09)	11 (0.37)	29 (0.82)	0	29 (0.79)
毛髪の白髪化	0	2 (0.07)	2 (0.06)	0	2 (0.05)
出血斑	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
皮脂の分泌増加	134 (23.02)	301 (10.12)	435 (12.23)	6 (5.56)	441 (12.03)
水虫	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
しみる石鹸	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
筋・骨格系障害		401 (13.48)			
関節痛	14 (2.41)	19 (0.64)	33 (0.93)	1 (0.93)	34 (0.93)
筋拘縮	10 (1.72)	3 (0.10)	13 (0.37)	0	13 (0.35)
筋痙攣	3 (0.52)	14 (0.47)	17 (0.48)	5 (4.63)	22 (0.60)
肩こり	132 (22.68)	335 (11.26)	467 (13.13)	14 (12.96)	481 (13.12)
しびれ感	5 (0.86)	20 (0.67)	25 (0.70)	0	25 (0.68)
筋肉痛	10 (1.72)	48 (1.61)	58 (1.63)	1 (0.93)	59 (1.61)
感覚異常	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
中枢・末梢神経系障害		216 (7.26)			
手のしびれ	0	0	0	3 (2.78)	3 (0.08)
めまい	18 (3.09)	9 (0.30)	27 (0.76)	0	27 (0.74)
耳鳴	6 (1.03)	4 (0.13)	10 (0.28)	0	10 (0.27)
いびき	2 (0.34)	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)
難聴	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
眠気	6 (1.03)	11 (0.37)	17 (0.48)	0	17 (0.46)
神経過敏	52 (8.93)	125 (4.20)	177 (4.98)	4 (3.70)	181 (4.94)
精神不安	4 (0.69)	0	4 (0.11)	0	4 (0.11)
不眠	2 (0.34)	2 (0.07)	4 (0.11)	0	4 (0.11)
頭痛・頭重	41 (7.04)	33 (1.11)	74 (2.08)	1 (0.93)	75 (2.05)
倦怠感	27 (4.64)	63 (2.12)	90 (2.53)	3 (2.78)	93 (2.54)

※1996年12月(カプセル100), 1997年2月(カプセル200)販売中止

副作用等の種類	カプセル剤※			錠剤剤形追加時	合計
	承認時までの調査	使用成績調査	計	承認時までの調査	
	発現件数(%)				
視覚障害		3 (0.10)			
結膜充血	1 (0.17)	0	1 (0.03)	0	1 (0.03)
眼精疲労	4 (0.69)	3 (0.10)	7 (0.20)	0	7 (0.19)
その他の特殊感覚障害		4 (0.13)			
異味感	1 (0.17)	4 (0.13)	5 (0.14)	0	5 (0.14)
精神障害		1 (0.03)			
性欲減退	2 (0.34)	1 (0.03)	3 (0.08)	0	3 (0.08)
性欲亢進	1 (0.17)	0	1 (0.03)	0	1 (0.03)
消化管障害		308 (10.35)			
胃潰瘍	0	2 (0.07)	2 (0.06)	0	2 (0.05)
悪心・嘔吐	57 (9.79)	252 (8.47)	309 (8.69)	3 (2.78)	312 (8.51)
下痢	4 (0.69)	6 (0.20)	10 (0.28)	0	10 (0.27)
口内炎	4 (0.69)	3 (0.10)	7 (0.20)	0	7 (0.19)
歯肉の腫脹感	1 (0.17)	0	1 (0.03)	0	1 (0.03)
食欲増進	15 (2.58)	8 (0.27)	23 (0.65)	0	23 (0.63)
食欲不振	5 (0.86)	6 (0.20)	11 (0.31)	0	11 (0.30)
胃不快感	32 (5.50)	13 (0.44)	45 (1.27)	1 (0.93)	46 (1.26)
胃痛	10 (1.72)	14 (0.47)	24 (0.67)	5 (4.63)	29 (0.79)
胃腸症状	0	2 (0.07)	2 (0.07)	0	2 (0.05)
便秘	11 (1.89)	11 (0.37)	22 (0.62)	0	22 (0.60)
舌苔	1 (0.17)	1 (0.03)	2 (0.06)	0	2 (0.05)
口渇	2 (0.34)	2 (0.07)	4 (0.11)	0	4 (0.11)
肝臓・胆管系障害		596 (20.03)			
黄疸	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
肝機能障害	0	9 (0.30)	9 (0.25)	0	9 (0.25)
AST(GOT)上昇	74 (12.71)	344 (11.56)	418 (11.75)	7 (6.48)	425 (11.60)
ALT(GPT)上昇	96 (16.49)	561 (18.86)	657 (18.47)	9 (8.33)	666 (18.17)
チモール混濁	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
LDH 上昇	32 (5.50)	88 (2.96)	120 (3.37)	0	120 (3.27)
Al-P 上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
代謝・栄養障害		429 (14.42)			
コレステロール上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
尿糖	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
肥満	0	44 (1.48)	44 (1.24)	5 (4.63)	49 (1.34)
浮腫	105 (18.04)	391 (13.14)	496 (13.94)	7 (6.48)	503 (13.72)
筋肉増強	1 (0.17)	0	1 (0.03)	0	1 (0.03)
心拍数・心リズム		4 (0.13)			
心悸亢進	4 (0.69)	2 (0.07)	6 (0.17)	0	6 (0.16)
不整脈	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
心疾患	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
呼吸器系障害		5 (0.17)			
胸苦しい	1 (0.17)	5 (0.17)	6 (0.17)	0	6 (0.16)
白血球・網内系障害		2 (0.07)			
白血球減少	0	2 (0.07)	2 (0.06)	0	2 (0.05)
血小板・出血凝血障害					
鼻血	1 (0.17)	0	1 (0.03)	0	1 (0.03)
泌尿器系障害		1 (0.03)			
尿蛋白	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)

※ 1996年12月(カプセル100), 1997年2月(カプセル200)販売中止

副作用等の種類	カプセル剤※			錠剤形追加時	合計
	承認時までの調査	使用成績調査	計	承認時までの調査	
	発現件数(%)				
女性生殖(器)障害		225 (7.56)			
陰核肥大	3 (0.52)	0	3 (0.08)	0	3 (0.08)
破綻出血	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
不正性器出血	0	0	0	1 (0.93)	1 (0.03)
乳汁分泌	1 (0.17)	0	1 (0.03)	0	1 (0.03)
子宮出血	0	34 (1.14)	34 (0.96)	0	34 (0.93)
冷感	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
癢痒	5 (0.86)	6 (0.20)	11 (0.31)	0	11 (0.30)
膣炎	4 (0.69)	2 (0.07)	6 (0.17)	0	6 (0.16)
乳房変化	90 (15.46)	143 (4.81)	233 (6.55)	2 (1.85)	235 (6.41)
帯下	7 (1.20)	3 (0.10)	10 (0.28)	0	10 (0.27)
乾燥感	2 (0.34)	0	2 (0.06)	0	2 (0.05)
発汗	4 (0.69)	5 (0.07)	9 (0.25)	0	9 (0.25)
嗄声	37 (6.35)	34 (1.14)	71 (2.00)	1 (0.93)	72 (1.96)
潮紅	5 (0.86)	0	5 (0.14)	0	5 (0.14)
熱感	10 (1.72)	14 (0.47)	24 (0.67)	0	24 (0.65)
一般的全身障害		3 (0.10)			
発熱	1 (0.17)	2 (0.07)	3 (0.08)	0	3 (0.08)
顎痛	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
抵抗機構障害		2 (0.07)			
咽頭炎	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)
外耳炎	0	1 (0.03)	1 (0.03)	0	1 (0.03)

※ 1996年12月(カプセル100), 1997年2月(カプセル200)販売中止

<乳腺症>

	承認時までの調査	使用成績調査	計
調査施設数	62	129	183
調査症例数	378	990	1,368
副作用等の発現症例数	72	129	201
副作用等の発現件数	95	174	269
副作用等の発現症例率	19.0%	13.0%	14.7%

副作用等の種類	承認時までの調査	使用成績調査	計
	発現件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	13 (3.44)	17 (1.72)	30 (2.19)
色素沈着	2 (0.53)	0	2 (0.15)
痒痒感	4 (1.06)	0	4 (0.29)
紅斑	2 (0.53)	1 (0.10)	3 (0.22)
痲瘡	1 (0.26)	5 (0.51)	6 (0.44)
湿疹	0	2 (0.20)	2 (0.15)
蕁麻疹	0	1 (0.10)	1 (0.07)
発疹	4 (1.06)	6 (0.61)	10 (0.73)
多毛	0	2 (0.20)	2 (0.15)
筋・骨格系障害	2 (0.53)	0	2 (0.15)
肩こり	1 (0.26)	0	1 (0.07)
腰痛	1 (0.26)	0	1 (0.07)
中枢・末梢神経系障害	1 (0.26)	5 (0.51)	6 (0.44)
四肢しびれ	0	2 (0.20)	2 (0.15)
嘔声	0	2 (0.20)	2 (0.15)
めまい	1 (0.26)	1 (0.10)	2 (0.15)
自律神経系障害	2 (0.53)	2 (0.20)	4 (0.29)
口渇	0	2 (0.20)	2 (0.15)
潮紅	2 (0.53)	0	2 (0.15)
精神障害	4 (0.16)	9 (0.91)	13 (0.95)
不眠	1 (0.26)	0	1 (0.07)
眠気	0	2 (0.20)	2 (0.15)
神経過敏	0	1 (0.10)	1 (0.07)
頭痛	3 (0.79)	6 (0.61)	9 (0.66)
精神不安	0	1 (0.10)	1 (0.07)
消化管障害	22 (5.82)	18 (1.82)	40 (2.92)
胃不快感	3 (0.79)	3 (0.30)	6 (0.44)
胃痛	2 (0.53)	0	2 (0.15)
口内炎	1 (0.26)	0	1 (0.07)
下痢	3 (0.79)	1 (0.10)	4 (0.29)
嘔吐	10 (2.65)	3 (0.30)	13 (0.95)
悪心	0	7 (0.71)	7 (0.51)
食欲増進	0	2 (0.20)	2 (0.15)
食欲不振	0	3 (0.30)	3 (0.22)
便秘	3 (0.79)	1 (0.10)	4 (0.29)
肝臓・胆管系障害	7 (1.85)	20 (2.02)	27 (1.97)
肝機能障害	0	7 (0.71)	7 (0.51)
AST(GOT)上昇	5 (1.32)	5 (0.51)	10 (0.73)
ALT(GPT)上昇	7 (1.85)	8 (0.81)	15 (1.09)
LDH 上昇	0	6 (0.61)	6 (0.44)

副作用等の種類	承認時までの調査	使用成績調査	計
	発現件数(%)		
代謝・栄養障害	23 (6.08)	47 (4.74)	70 (5.12)
Al-P 上昇	0	1 (0.10)	1 (0.07)
浮腫	11 (2.91)	5 (0.51)	16 (1.17)
顔面浮腫	0	3 (0.30)	3 (0.22)
体重減少	0	1 (0.10)	1 (0.07)
体重増加	12 (3.17)	37 (3.74)	49 (3.58)
心拍数・心リズム	1 (0.26)	0	1 (0.07)
心悸亢進	1 (0.26)	0	1 (0.07)
赤血球障害	0	3 (0.30)	3 (0.22)
貧血	0	3 (0.30)	3 (0.22)
白血球・網内系障害	0	1 (0.10)	1 (0.07)
白血球減少	0	1 (0.10)	1 (0.07)
女性生殖(器)障害	11 (2.91)	29 (2.93)	40 (2.92)
帯下の増加	2 (0.53)	0	2 (0.15)
乳頭痛	1 (0.26)	0	1 (0.07)
乳汁分泌	1 (0.26)	0	1 (0.07)
性器出血	7 (1.85)	28 (2.83)	35 (2.56)
無月経	0	1 (0.10)	1 (0.07)
一般的全身障害	4 (1.06)	14 (1.41)	18 (1.32)
発熱	1 (0.26)	1 (0.10)	2 (0.15)
倦怠感	3 (0.79)	5 (0.51)	8 (0.58)
疲労感	0	2 (0.20)	2 (0.15)
顔面潮紅	0	3 (0.30)	3 (0.22)
熱感	0	2 (0.20)	2 (0.15)
筋肉痛	0	1 (0.10)	1 (0.07)

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :

1) 1 日投与量別の副作用発現頻度比較(カプセル剤*承認時)

200mg	400mg	600mg	合計
71.8% (84/117 例)	72.9% (285/391 例)	77.0% (57/74 例)	73.2% (426/582 例)

2) 承認時と使用成績調査における副作用発現率の比較(カプセル剤*)

副作用発現率(%)	承認時までの調査	使用成績調査
	患者背景要因	73.20 (426/582 例)
200mg 以下	71.8 (84/117 例)	51.8 (88/170 例)
300mg		49.8 (136/273 例)
400mg	72.9 (285/391 例)	55.5 (1,272/2,291 例)
500mg		0.0 (0/18 例)
600mg 以上	77.0 (57/74 例)	58.7 (121/206 例)
2 ヶ月以下	53.7 (22/41 例)	92.1 (1,049/1,139 例)
3 ヶ月	67.0 (63/94 例)	66.8 (263/394 例)
4 ヶ月	70.5 (165/234 例)	24.0 (117/487 例)
5 ヶ月	72.6 (45/62 例)	10.8 (66/611 例)
6 ヶ月以上	86.8 (131/151 例)	14.5 (36/248 例)

注) 承認されている用法・用量は子宮内膜症に対して 200～400mg/日(分2), 約4ヵ月間連続経口投与, 乳腺症に対して 200mg/日(分2), 4～6週間連続経口投与である。なお, 乳腺症は錠 100mg のみ承認されている。

3) 背景別副作用発現状況

子宮内膜症使用成績調査(カプセル剤*)

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定結果
			症例数	症例率	
年齢	25歳以下	262	135	51.53%	NS
	26～35歳	1,540	859	55.78%	
	36～45歳	1,015	552	54.38%	
	46歳以上	158	73	46.20%	
	未記載	0			
重症度	Beecham 分類 I	250	113	45.20%	P = 0.002
	Beecham 分類 II	1,325	712	53.74%	
	Beecham 分類 III	1,123	653	58.15%	
	Beecham 分類 IV	102	53	51.96%	
	未記載	175	88	50.29%	
1日投与量	200mg 以下	170	88	51.76%	P < 0.001
	300mg	273	136	49.82%	
	400mg	2,291	1,272	55.52%	
	500mg	18	0	0.00%	
	600mg 以上	206	121	58.74%	
	未記載	17	2	11.76%	
総投与量	25g 以下	1,291	1,121	86.83%	P < 0.001
	26～35g	314	185	58.92%	
	36～45g	348	105	30.17%	
	46～55g	417	37	8.87%	
	56g 以上	490	71	14.49%	
	未記載	115	100	86.96%	
投与期間	2ヵ月以下	1,139	1,049	92.10%	P < 0.001
	3ヵ月	394	263	66.75%	
	4ヵ月	487	117	24.02%	
	5ヵ月	611	66	10.80%	
	6ヵ月以上	248	36	14.52%	
	未記載	96	88	91.67%	
合併症	なし	2,045	1,122	54.87%	NS
	あり	930	497	53.44%	
	未記載	0			
併用薬	なし	2,457	1,271	51.73%	P < 0.001
	あり	518	348	67.18%	
	未記載	0			

* 1996年12月(カプセル100), 1997年2月(カプセル200)販売中止

注) 子宮内膜症に対して承認されている用法・用量は200～400mg/日(分2), 約4ヵ月間連続経口投与である。

乳腺症使用成績調査

患者背景要因		症例数	副作用発現		検定結果
			症例数	症例率	
年齢	29歳以下	113	22	19.5%	NS
	30～39歳	251	38	15.1%	
	40～49歳	445	47	10.6%	
	50～59歳	145	18	12.4%	
	60～69歳	29	3	10.3%	
	70歳以上	7	1	14.3%	
	未記載	0			
1日投与量	200mg未満	5	3	60.0%	P = 0.001
	200mg	984	125	12.7%	
	200mg超	1	1	100.0%	
	未記載	0			
総投与量	1,400mg以下	18	5	27.8%	P = 0.001
	1,400mg超～2,800mg以下	139	13	9.35%	
	2,800mg超～5,600mg以下	278	24	8.63%	
	5,600mg超～8,400mg以下	348	45	12.9%	
	8,400mg超～11,200mg以下	135	32	23.7%	
	11,200mg超 未記載	72 0	10	13.9%	
投与期間	～7日	18	5	27.8%	P = 0.001
	8～14日	138	12	8.70%	
	15～28日	277	25	9.03%	
	29～42日	348	45	12.9%	
	43～56日	137	32	23.4%	
	57日～ 未記載	72 0	10	13.9%	
合併症	なし	923	111	12.0%	P = 0.001
	あり	66	18	27.3%	
	未記載	1	0	0.0%	
併用薬	なし	923	117	12.7%	NS
	あり	62	12	19.4%	
	未記載	5	0	0.0%	

注)錠100mgの乳腺症に対して承認されている用法・用量は200mg/日(分2), 4～6週間連続経口投与である。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

その他の副作用<抜粋>				
種類	頻度	0.5～10%未満	0.5%未満	頻度不明
	皮膚		発疹 ^{注1)}	蕁麻疹

注1) このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量(例えば1日100mg)するなど注意すること。

<解説>

一般に高齢者では腎臓、肝臓等の生理機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがある。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。[女性胎児の男性化を起こすことが報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で、母乳中へ移行することが報告されている。]

<解説>

- (1) 服用中に妊娠した場合、女性胎児の男性化が出現することがある。継続治療により、女性胎児に対する男性ホルモンの影響として陰核過形成、陰唇癒合、膣閉鎖、性器形成不全等がみられる^{b)}。
- (2) 動物実験(ラット)で母乳中への移行の報告がある。〔Ⅶ.薬物動態に関する項目-4.(3)〕の項参照)

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、テストステロン又は血漿蛋白の臨床検査結果に影響を及ぼすおそれがある。

<解説>

本剤投与に伴いテストステロン又は血漿蛋白の臨床検査結果に影響を及ぼすおそれがあるとの報告^{a)~c)}がある。

13. 過量投与

該当資料なし

<参考>

過量投与された場合は、活性炭により薬剤吸収を減少させることを考慮し、遅発性の作用に注意して患者を観察すること^{b)}。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

<解説>

PTP シートの誤飲により、鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されており、誤飲を防止するため、平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に準拠して設定した。

15. その他の注意

本剤の使用によって子宮内膜症治療患者における卵巣癌発現のリスクが増大するとの報告がある。

<解説>

子宮内膜症の治療患者への本剤投与に伴い卵巣癌発症の関連性が否定できないとする報告^{s, v)}がある。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

試験項目		使用動物	投与経路 (投与量 mg/kg)	結果	
中枢神経系	行動観察	ICR-SLC 雌性マウス	経口 (50, 250, 1,000)	250mg/kg 以上でとんぼ返り試験及び同側性屈曲反射抑制, 受動性にも変化あり。	
	Thiopental 睡眠増強	ICR-SLC 雌性マウス	経口 (50, 250, 1,000)	影響なし	
	脳波	雌雄ウサギ	経口 (1,000)	影響なし	
	脊髄反射	雌雄ネコ	消化管内 (1,000)	120 分までほとんど変化なし。それ以後特に多シナプス反射, 後根反射電位に軽度の抑制傾向。	
	抗痙攣	電撃痙攣	ICR-SLC 雌性マウス	経口 (50, 250, 1,000)	影響なし
		薬物誘発痙攣	ICR-SLC 雌性マウス		影響なし
	鎮痛作用	ICR-SLC 雌性マウス	経口 (50, 250, 1,000)	影響なし	
	体温	正常体温	Wistar 系雌性ラット	経口 (50, 250, 1,000)	影響なし
		解熱作用	Wistar 系雌性ラット		影響なし
	協調運動	ICR-SLC 雌性マウス	経口 (50, 125, 250, 500, 1,000, 2,000)	125mg/kg 以上で協調運動抑制作用あり。抑制は用量依存的。24, 48 時間までには回復。	
呼吸循環器系	呼吸, 血圧, 心拍数, 心電図	雌雄雑種犬	経口 (1,000)	影響なし	
	摘出心房	雌雄モルモット	マグナス槽内に添加 (10^{-8} ~ 10^{-3} g/mL)	影響なし	
骨格筋	横隔膜神経筋	Wistar 系雄性ラット	マグナス槽内に添加 (10^{-8} ~ 10^{-3} g/mL)	影響なし	
消化器系	消化管輸送能	ICR-SLC 雌性マウス	経口 (50, 250, 1,000)	影響なし	
	胃粘膜障害作用	Wistar 系雌性ラット	経口 (250, 1,000)	影響なし	

試験項目		使用動物	投与経路 (投与量 mg/kg)	結果	
消化器系	胃液分泌	Wistar 系雌性ラット	経口 (50, 250, 1,000)	影響なし	
	抗潰瘍作用	Wistar 系雌性ラット	経口 (50, 250, 1,000)	影響なし	
局所作用	局所麻酔作用	Hartley 系雄性 モルモット	点眼 (0.1, 1, 10%)	影響なし	
	局所刺激作用	雄ウサギ 皮膚	塗布(1, 10, 30%)	影響なし	
		雄ウサギ 眼粘膜	点眼(1, 10, 30%)	影響なし	
自律神経系	自動運動	ウサギ	マグヌス槽内に添加 (10^{-8} ~ 10^{-3} g/mL)	10^{-4} g/mL 以上でわずかに抑制。	
	摘出回腸	アセチルコリン収縮 (10^{-7} g/mL)	Hartley 系モルモット	マグヌス槽内に添加 (10^{-8} ~ 10^{-3} g/mL)	10^{-4} g/mL 以上でわずかに抑制。
		ヒスタミン収縮 (10^{-7} g/mL)			
		セロトニン収縮 (10^{-5} g/mL)			
		BaCl ₂ 収縮 (10^{-4} g/mL)			
	摘出子宮	自動運動	Wistar 系雌性ラット	マグヌス槽内に添加 (10^{-8} ~ 10^{-3} g/mL)	10^{-4} g/mL 以上で抑制。
		オキシトシン収縮 (10^{-4} IU/mL)			
	生体位子宮自動運動	Wistar 系雌性ラット	静脈内(1)	影響なし	
生体位回腸自動運動	Hartley 系雌性 モルモット	静脈内(1)	影響なし		
瞳孔	ICR-SLC 雌性 マウス	経口 (50, 250, 1,000)	影響なし		
瞬膜	雌雄ネコ	経口(1,000)	影響なし		

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

【LD₅₀ 値】 (mg/kg)

動物種	性	経口	皮下	腹腔内
マウス	♂	> 17,000	> 10,000	7,380
	♀	> 17,000	> 10,000	6,770
ラット	♂	> 17,000	> 10,000	> 10,000
	♀	> 17,000	> 10,000	> 10,000

皮下投与ではマウス、ラットともに死亡を認めなかった。経口並びに腹腔内投与の急性毒性は、マウスに若干強くあらわれた。一般症状はいずれの投与方法においてもマウス、ラットに可逆性の後肢麻痺による歩行異常を観察した。性差はいずれも認められなかった。

剖検所見において、マウス、ラットのほとんどに肝、脾の肥大並びに精巢の萎縮を認めたが、ラットでは弱い傾向にあった。

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性

雌雄ラットに 10, 50, 250, 1,250mg/kg を 5 週間経口投与し、毒性並びに回復性を検討したところ、50mg/kg 以上で精巢、精のう、前立腺、250mg/kg 以上で卵巣の萎縮が認められた。これらの変化は薬理作用に基づくものと考えられる。その他の変化として肝重量の増加及び総コレステロールの減少が認められ、雄では体重増加の抑制がみられた。

以上の変化はすべて休薬により回復あるいは回復傾向を示した。

2) 慢性毒性

ラットに 5, 10, 50, 250mg/kg を 26 週間、イヌ及びサルに 20, 100, 500mg/kg を 2 年間経口投与し、毒性並びに回復性を検討したところ、亜急性毒性試験の成績と同様、生殖器系において最も顕著であった。生殖器重量の減少、精子形成不全及び黄体形成不全が共通して認められ、イヌ、サルでは月経回数の減少、外性器への影響がみられた。その他の変化として、総コレステロールの減少がみられ、イヌ、サルでは ALT(GPT)の増加が認められた。またラット、サルでは肝重量の増加がみられ、サルでは胆管増生、肝細胞の肥大が認められ、肝に対する影響が示唆された。イヌとサルにおいては、甲状腺機能検査及び肝薬物代謝酵素活性に変動がみられたが、その程度は軽度であった。ラットについて回復試験を行った結果、投与終了時にみられた主な変化は休薬によりほとんど回復した。

(3) 生殖発生毒性試験：

ラットに 10, 50, 250, 1,250mg/kg を妊娠前及び妊娠初期、胎児の器官形成期並びに周産期及び授乳期に、ウサギに 5, 10, 20, 30mg/kg を胎

児の器官形成期に経口投与した。ラットでは 250mg/kg 以上で生殖器への影響に起因する交配率及び妊娠率の低下がみられたが、休薬により回復した。ラットの 50mg/kg 以上、ウサギの 5mg/kg 以上で妊娠末期における胎児の発育が抑制される傾向にあったが、催奇形性はみられなかった。ラットの周産期に 1,250mg/kg 投与すると雌の全新生児に膈の開口不全及び泌尿生殖器中隔の短縮が発現したが、その他の外形及び骨格には特記すべき変化はみられなかった。また 250mg/kg 以上では母獣の乳腺の発育抑制に起因する新生児の発育抑制がみられたが、生後分化、機能、行動及び学習能力には異常はみられなかった。新生児の生殖能力試験では 1,250mg/kg の雌においてのみ膈の開口不全による交配率及び出産率の著しい低下がみられたが、250mg/kg 以下では新生児への影響はみられなかった。

妊娠アカゲザルに 10, 50mg/kg を妊娠初期から分娩前日まで経口投与したが、胎児毒性、並びに催奇形性はみられなかった。

(4) その他の特殊毒性：

1) 依存性

ダナゾールの一般薬理試験において睡眠増強作用、抗痙攣作用、鎮痛作用及び解熱作用は発現せず、また脳波にも影響を及ぼさなかったため、中枢神経作用を有しないと判断し、依存性に関する試験は実施しなかった。

2) 抗原性

ダナゾールの抗原性を、全身性アナフィラキシー反応及び PCA 反応により検討した結果、抗原性は認められなかった。

3) 変異原性

ダナゾールの変異原性を *B. subtilis* を用いた Rec-assay 及び *E. coli*, *S. typhimurium* を用いた復帰変異試験、更に S-9Mix を添加した代謝活性化試験により検討した。

その結果、いずれの試験法においてもダナゾールに変異原性は認められなかった。

4) 局所刺激性

ウサギの皮膚及び眼粘膜を用いて検討したが、ダナゾールの局所刺激作用は認められなかった。

5) 癌原性

ダナゾール 20, 100, 500mg/kg を 22.5 ヶ月間ラットに経口投与し、腫瘍の発生頻度及び発生した腫瘍の種類を調べた結果、いずれにおいても対照群及びプラセボ群との差は認められず、ダナゾールに癌原性はないものと推定された。またビーグル犬、アカゲザルによる 2 年間の長期毒性試験においてもダナゾールによる腫瘍の発生は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：処方せん医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目-14.適用上の注意」の項を参照のこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ボンゾール錠 100mg：100錠(10錠×10)，500錠(10錠×50)

ボンゾール錠 200mg：100錠(10錠×10)

7. 容器の材質

錠 100mg

PTP包装：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔)+アルミニウム袋
(アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム)+紙箱

錠 200mg

PTP包装：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔)+アルミニウム袋
(アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム)+紙箱

8. 同一成分・同効薬

子宮内膜症

同一成分薬：

ダナゾールカプセル 100mg 「トーワ」(東和), ダイナゾールカプセル
100 (富士製薬)

同効薬：

ブセレリン酢酸塩, リュープロレリン酢酸塩, 酢酸ナファレリン, ゴセ
レリン酢酸塩, ジエノゲスト

乳腺症

同一成分薬：

なし

同効薬：

ナンドロロンデカン酸エステル

9. 国際誕生年月日

1974年6月10日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ボンゾール錠 100mg	1995年8月18日	20700AMZ00602
ボンゾール錠 200mg	1995年8月18日	20700AMZ00603
ボンゾールカプセル 100*1	1982年12月15日	(57AM) 1296
ボンゾールカプセル 200*2	1982年12月15日	(57AM) 1297

*1. 1996年12月販売中止

*2. 1997年2月販売中止

11. 薬価基準収載年月日

1996年7月5日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加年月日：1993年7月2日

内容：乳腺症の効能追加

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

子宮内膜症

再審査結果公表年月日：1990年9月5日(カプセル剤)

内容：薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

乳腺症

再審査結果公表年月日：2004 年 3 月 23 日(カプセル剤・錠剤)

内容：薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

14.再審査期間

子宮内膜症：1982 年 12 月 15 日～1988 年 12 月 14 日(終了：カプセル剤)

乳腺症：1993 年 7 月 2 日～1997 年 7 月 1 日(終了：カプセル剤・錠剤)

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

販売名	HOT (9 桁)番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
ボンゾール錠 100mg	105525203	2499007F1021	610407429
ボンゾール錠 200mg	105526903	2499007F2028	610407430

17.保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 杉本 修 他：診療と新薬 1994 ; 31 (9) : 1520-1533
- 2) 水口弘司 他：新薬と臨床 1994 ; 43 (9) : 1812-1825
- 3) 弥生恵司 他：薬理と治療 1991 ; 19 (8) : 3175-3188
- 4) 泉雄 勝 他：基礎と臨床 1991 ; 25 (9) : 2784-2794
- 5) 柳沼 忝 他：産科と婦人科 1978 ; 45 : 309-315
- 6) 弥生恵司 他：ホルモンと臨床 1990 ; 38 (11) : 1135-1144
- 7) 坂元正一 他：産科と婦人科 1981 ; 48 (11) : 1809-1832
- 8) Guillebaud, J. et al. : J. Int. Med. Res. 1977 ; 5 (S3) : 57-66
- 9) Potts, G.O. et al. : Fertil. Steril. 1974 ; 25 (4) : 367-372
- 10) Eldridge, J.C. et al. : Biol. Reproduct. 1974 ; 10 : 438-446
- 11) Barbieri, R.L. et al. : Obstet. Gynecol. 1981 ; 57 (6) : 722-724
- 12) Barbieri, R.L. et al. : Fertil. Steril. 1977 ; 28 (8) : 809-812
- 13) Tamaya, T. et al. : Fertil. Steril. 1984 ; 41 (5) : 732-735
- 14) 武谷雄二 他：産科と婦人科 1985 ; 52 (8) : 1363-1365
- 15) 浅井光興 他：日本産科婦人科学会雑誌 1985 ; 37 (6) : 1001-1006
- 16) 田村昭蔵 他：産婦人科の実際 1980 ; 29 (12) : 1193-1206
- 17) Lloyd-Jones, J.G. et al. : J. Int. Med. Res. 1977 ; 5 (S3) : 18-24
- 18) 常磐知宣 他：応用薬理 1981 ; 22 (4) : 605-620

2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集(オレンジブック), 薬事日報社 2002 ; 13 : 124-125
- b) DANOCRINE Product Information, Sanofi-Synthelabo Inc. 2008 ; 1-4
- c) 別府宏圀編：正しい治療と薬の情報 1990 ; 5 (2) : 13-13
- d) 小西廣己 他：薬学雑誌 1990 ; 110 (1) : 49-54
- e) Lamon, J.M. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 1979 ; 48 (1) : 123-126
- f) Barbieri, R.L. et al. : Fertil. and Steril. 1979 ; 31 (2) : 182-186
- g) Chamness, G.C. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1980 ; 136 (4) : 426-429
- h) Kotzmann, H. et al. : Eur. J. Clin. Invest. 1995 ; 25 : 942-947
- i) Bruce, R. et al. : Clin. Sci. (Lond.) 1992 ; 82 : 211-217
- j) Hepburn, N.C. et al. : Postgrad. Med. J. 1989 ; 65 (769) : 849-850
- k) Andreou, E.R. et al. : Can.J.Clin.Pharmacol. 2003 ; 10 (4) : 172-174
- l) Konishi, H. et al. : Horm.Metab.Res. 2001 ; 33 : 628-630
- m) Neuvonen, P.J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2006 ; 80 (6) : 565-581
- n) Gershagen, S. et al. : Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 1984 ; 123 : 117-123
- o) Graham, R.L. et al. : Obstet. Gynecol. 1980 ; 55 (3) : 395-397

- p) Laurell, C.-B. et al. : Postgrad Med. J. 1979 ; 55 (S5) : 40-43
- q) Pannall, P.R. et al. : Lancet, Jan 1977 ; 8 : 102-103
- r) Thorell, J.I. et al. : Postgrad. Med. J. 1979 ; 55 (S5) : 33-36
- s) Cottreau, C. et al. : SGO 33rd ANNUAL MEETING Society of
Gynecologic Oncologists (March 2002, Miami, FL, USA) 2002 ;
131-131
- t) Weideman, M. : Lancet Oncol. 2002 ; 3 : 261-261

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ダナゾールは、ヨーロッパ各国、北米・中央アメリカ・南米、アフリカ、中東及びアジア等の約 50 カ国の国で発売されている(2009年8月現在)。

本邦における効能・効果,用法・用量は以下のとおりであり,外国の承認状況とは異なる。

[効能・効果]

子宮内膜症, 乳腺症

[用法・用量]

<子宮内膜症>

通常,成人にはダナゾールとして1日 200～400mg を2回に分け,月経周期第2～5日より,約4ヵ月間連続経口投与する。症状により増量する。

<乳腺症>

通常,成人にはダナゾールとして1日 200mg を2回に分け,月経周期第2～5日より,4～6週間連続経口投与する。

注) ボンゾール錠 200mg は____部の効能・効果,用法・用量の承認を有さない。

米国における発売状況

販売名	DANAZOL(Danazol Capsules USP)
会社名	Lannett Company, Inc.
発売年	不明
剤形・規格	カプセル剤・50mg, 100mg, 200mg
効能・効果	<p>子宮内膜症 ホルモン管理に適している子宮内膜症の治療に用いる。</p> <p>乳腺症 症候性乳腺症のほとんどの患者は単純な処置(例えば、パッドを入れたブラジャーや鎮痛薬)により治療可能である。まれに重度の疼痛や圧痛の症状を呈する患者では卵巣機能を抑制する治療が行われる。通常、小結節形成、疼痛及び圧痛の抑制に有効である。この治療法によりホルモンレベルが著しく変化するため本剤は無害ではなく、投与中止後の症状の再発が頻繁に起こることを患者に対して強調しておくこと。</p> <p>遺伝性血管浮腫 男女における全てのタイプの血管浮腫(皮膚、腹部及び咽頭)の発作予防に用いる。</p>
用法・用量	<p>子宮内膜症 中等症ないし重症疾患,又は子宮内膜症による不妊患者に対しては、開始用量として、800mgを2回に分けて投与する。疼痛性症状に対する即効性及び無月経に対する効果はこの用量が最も効果的である。無月経に対しては患者の状況に応じて徐々に投与量を減量し十分な効果が維持できる用量まで減量する。軽症患者に対しては、開始用量として200mg～400mgを2回に分けて投与し、患者状態に応じて投与量を調節してもよい。投与は月経期間中に開始すること。または、適切な検査を実施して、治療期間中に患者が妊娠していないことを確認すること。治療は3～6ヵ月間継続するが、必要に応じて9ヵ月まで延長可能であることが重要である。治療終了後に症状が再燃する場合は治療を再開することができる。</p> <p>乳腺症 乳腺症に対する1日総用量は、患者の状態により100mg～400mg(2回に分けて投与)の範囲である。治療は月経期間中に開始すること。または、適切な検査を実施して、治療期間中に患者が妊娠していないことを確認すること。この用量で投与している期間は、排卵が抑制されない可能性もあり、ホルモン剤以外の方法で避妊することが推奨される。ほとんどの場合、疼痛及び圧痛は投与後1ヵ月までに著明に緩和され、2～3ヵ月で消失する。小結節の消失には通常4～6ヵ月の継続的な投与が必要である。100mg投与中の患者のおよそ1/3に、規則的な月経周期、不規則な月経周期と無月経が生じる。月経周期の不規則化及び無月経は、高用量ではより頻繁に認められる。臨床試験では、1年以内に50%の患者で症状の再発が認められている。このような場合、治療を再開することができる。</p> <p>遺伝性血管浮腫 遺伝性血管浮腫に対する必要投与量は、患者の臨床効果に応じて個別に設定する。開始用量として1回200mgを1日2回又は3回投与する。治療により最初に良好な浮腫発作予防効果が得られた後、投与前の発作頻度に応じて、1～3ヵ月以上の間隔で投与量を50%以下に減量し、適切な維持用量を決定する。発作が起こった場合、日用量を200mgまで増量できる。用量調節の間中は、患者(特に呼吸器疾患の既往のある患者)の反応を十分に観察すること。</p>

注)本邦では____部の効能・効果,用法・用量の承認を有さない。
DailyMed [DANAZOL(Lannett Company, Inc.), 2007年4月改訂]より

英国における発売状況

販売名	Danol 100mg Capsules, Danol 200mg Capsules
会社名	sanofi-aventis
発売年	不明
剤形・規格	カプセル剤・100mg, 200mg
効能・効果	以下の治療に推奨される： 子宮内膜症 ：子宮内膜症関連症状の治療及び/又は子宮内膜症増殖巣の縮小。他の治療が無効であった患者に対し、手術と併用、又は単独のホルモン療法薬として用いる。 乳腺症 ：重度の疼痛及び圧痛の症状緩和。他の治療法が無効か選択できない患者にのみ使用すること。
用法・用量	成人： 継続的に投与し、投与量は重症度及び効果に応じて調節すること。十分な効果が得られたら投与量の減量が可能である。妊娠可能な女性では、月経中、好ましくは月経初日に投与を開始し、妊娠に及ぼす本剤の影響を避けること。妊娠の可能性がある場合は、適切な検査を行い、本剤の投与を開始する前に妊娠していないことを確認すること。妊娠可能年齢の女性は、治療期間中ホルモン剤以外の方法で避妊を行うこと。 子宮内膜症 に対する推奨用量は、1日200mg～800mgで、投与は通常3ヵ月～6ヵ月間継続する。治療後2ヵ月においても正常周期的出血が持続する場合、増量が必要である。重症疾患でも投与量の増量(1日800mgまで)が必要になる可能性がある。 乳腺症 における開始用量は1日300mgであり、3ヵ月～6ヵ月投与を継続する。

eMC [Danol 100mg Capsules, Danol 200mg Capsules(sanofi-aventis), 2007年7月改訂]より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への投与	
1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔女性胎児の男性化を起こすことが報告されている。〕	
2. 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で、母乳中へ移行することが報告されている。〕	

	分類
FDA : Pregnancy Category	X (2007年4月) *1
オーストラリア分類	D (1999年12月) *2

*1. DailyMed [DANAZOL(Lannett Company, Inc.), 2007年4月改訂]より

*2. Amendments to the Prescribing medicines in pregnancy Booklet (1999年12月改訂)より

参考：分類の概要

FDA：X

CONTRAINDICATED IN PREGNANCY. Studies in animals or humans, or investigational or post-marketing reports, have demonstrated positive evidence of fetal abnormalities or risk which clearly outweighs any possible benefit to the patient.

オーストラリアの分類：D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦において使用上の注意「小児等への投与」の項は定められていない。
米国の添付文書及び英国の SPC は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書*1	PRECAUTIONS Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国の SPC*2	Posology and method of administration Children: Danol is not recommended.

*1. DailyMed [DANAZOL(Lannett Company, Inc.), 2007 年 4 月改訂]より

*2. eMC [Danol 100mg Capsules, Danol 200mg Capsules(sanofi-aventis), 2007 年 7 月改訂]より

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし