

処方箋医薬品^(注)

子宮内膜症治療剤
ボンゾール錠 200mg

ダナゾール錠

BONZOL[®] tablets 200mg

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	20700AMZ00603
薬価収載	1996年 7月
販売開始	1996年 9月

【警告】

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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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なるおそれがある。〕
- (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〕

【組成・性状】

* 有効成分 (1錠中)	日局 ダナゾール 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		
性状・剤形	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) 8.6	厚さ(mm) 約5.0	重量(mg) 250
識別コード	⊕ 246		

【効能・効果】

子宮内膜症

【用法・用量】

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カ月間連続経口投与する。症状により増量する。

〈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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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のので、十分コントロールを行いながら投与すること。〕

2. 重要な基本的注意

- (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) 定期的に肝機能検査を実施することが望ましい。

3. 相互作用

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。

4. 副作用

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。主な副作用は痙攣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)

(1) 重大な副作用

- 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(肝ペリオーシス)**(いずれも頻度不明): 長期投与により肝腫瘍、肝臓紫斑病(肝ペリオーシス)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。

(2) その他の副作用(100mg製剤との合算頻度)

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、Al-P上昇	γ-GTP上昇
皮膚		痙攣	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	白血球增多、赤血球增多、血小板增多、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。

5. 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。

6. 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。〕

7. 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。

8. 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。〕

9. 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。

【薬物動態】

血漿中濃度¹⁾

健康成人女性6名にダナゾールを1回100mgあるいは200mg経口投与したところ、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、その後緩やかに減少した。(カプセル剤の成績)

【臨床成績】

子宮内膜症患者を対象とした臨床試験の評価対象104例における中等度改善以上の改善率は83.7%であった^{2, 3)}。

【薬効薬理】

1. 抗ゴナドトロピン作用⁴⁻⁶⁾

- (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。
- (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、腔発情日数を減少させた。
- (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。

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^{7, 8)}

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17 α -hydroxylase, 17, 20-lyase, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenaseを抑制した。また、aromataseは阻害しなかった。

3. ステロイドレセプターとの相互作用⁹⁾

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。

4. 子宮内膜への直接作用¹⁰⁾

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取込みでみたDNA合成を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

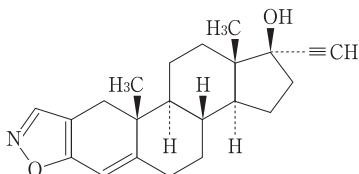
一般名：ダナゾール, Danazol (JAN)

* 化学名：17 α -Pregna-2,4-dien-20-yno [2,3-d] isoxazol-17-ol

分子式：C₂₂H₂₇NO₂

分子量：337.46

* 構造式：



* 性状：白色～微黄色の結晶性の粉末である。

アセトンにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

* 融点：約225℃(分解)

【包装】

ボンゾール錠200mg：100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 田村昭蔵 他：産婦人科の実際 1980；29(12)：1193-1206
- 2) 杉本 修 他：診療と新薬 1994；31(9)：1520-1533
- 3) 水口弘司 他：新薬と臨床 1994；43(9)：1812-1825
- 4) Guillebaud, J. et al. : J. Int. Med. Res. 1977；5(S3)：57-66
- 5) Potts, G. O. et al. : Fertil. Steril. 1974；25(4)：367-372
- 6) Eldridge, J. C. et al. : Biol. Reproduct. 1974；10：438-446
- 7) Barbieri, R. L. et al. : Obstet. Gynecol. 1981；57(6)：722-724
- 8) Barbieri, R. L. et al. : Fertil. Steril. 1977；28(8)：809-812
- 9) Tamaya, T. et al. : Fertil. Steril. 1984；41(5)：732-735
- 10) 武谷雄二 他：産科と婦人科 1985；52(8)：1363-1365

** 2. 文献請求先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

**



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

* 提携

SANOFI